정책연구용역사업 최종결과보고서

코로나19 예방접종 후 이상반응 인과성 평가 연구

Causality Assessment of Adverse Events
Following COVID-19 vaccination

질병관리청

정책연구용역사업 최종결과보고서

코로나19 예방접종 후 이상반응 인과성 평가 연구

인　　쇄 | 2022년 9월 10일
발　　행 | 2022년 9월 19일

발 행 처 | 질병관리청
주　　소 | 충북 청주시 흥덕구 오송읍 오송생명2로 187
　　오송보건의료행정타운내

제　　작 | 도서출판 아카데미아
주　　소 | 경기도 안양시 동안구 시민대로 401 대륭테크노타운15차 2003호
전　　화 | 031-389-8811-6　팩스 | 031-389-8817

ISBN 978-89-5938-497-6
비매품

이 보고서는 질병관리청 정책연구용역사업 최종결과보고서로,
상업적인 목적으로 사용하거나 판매할 수 없습니다.

정책연구용역사업 최종결과보고서

<table>
<tr><td>연구사업번호</td><td colspan="2">00218280900</td><td>발주부서</td><td colspan="2">코로나19예방접종대응추진단
이상반응관리팀</td><td>과제담당관</td><td>이연경</td></tr>
<tr><td>보안분류</td><td colspan="3">■ 일반 □ 보안</td><td>결과공개여부</td><td colspan="3">■ 공개 □ 비공개</td></tr>
<tr><td rowspan="2">연구사업명</td><td>국문명</td><td colspan="6">코로나19 예방접종 후 이상반응 인과성 평가 연구</td></tr>
<tr><td>영문명</td><td colspan="6">Causality Assessment of Adverse Events Following COVID-19 vaccination</td></tr>
<tr><td>총 연구기간</td><td colspan="3">2021.11.19. ~ 2022.09.19.</td><td>총 연구비</td><td colspan="3">480,000 천원</td></tr>
<tr><td>당해연도
연구기간</td><td colspan="3">2021.11.19. ~ 2022.09.19.</td><td>당해연도
연구비</td><td colspan="3">480,000 천원</td></tr>
<tr><td>주관연구기관</td><td colspan="3">서울대학교 의과대학
예방의학교실/대한민국의학한림원</td><td>주관연구책임자
(직급)</td><td colspan="3">명예교수/부원장</td></tr>
<tr><td rowspan="3">세부연구기관</td><td>구분</td><td colspan="2">세부사업명</td><td>기관명</td><td>책임자성명</td><td>직급(직위)</td></tr>
<tr><td>1세부</td><td colspan="2"></td><td></td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>2세부</td><td colspan="2"></td><td></td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>연구참여자</td><td colspan="7">총 49 명
(책임연구원: 1 명, 연구원: 28 명, 연구보조원: 20 명)</td></tr>
</table>

2022년도 정책연구용역사업의 최종결과보고서를 붙임과 같이 제출합니다.

붙임 1. 최종결과보고서 제본
2. 최종결과보고서 전자파일

2022 년 9 월 19 일

주관연구책임자 : 박 병 주 (서명 또는 인)

주관연구기관장 : 대한민국의학한림원 왕규창 (직인)

질 병 관 리 청 장 귀하

목 차

I. 연구결과 요약문 7

II. 정책연구용역사업 연구결과 13

제 1 장 최종 연구목표 15

1절 연구 목적 및 필요성 15

2절 목표달성도 및 관련분야에 대한 기여도 16

제 2 장 국내 · 외 기술현황 17

제 3 장 최종 연구내용 및 방법 20

1절 주요 연구내용 20

2절 연구방법 22

제 4 장 최종 연구결과 29

1절 국내·외 신고모니터링 체계 현황 29

2절 이상반응 신고모니터링 현황 및 실마리정보 탐색 73

3절 연관성 및 인과성 평가 156

4절 코로나19백신안전성위원회 주요 활동 620

제 5 장 연구결과 고찰 및 결론 645

제 6 장 연구성과 및 활용계획 647

제 7 장 정책연구용역사업 진행과정에서 수집한 해외과학기술정보 651

제 8 장 기타 중요변경사항 651

제 9 장 연구비 사용 내역 및 연구원 분담표 652

제10장 참고문헌 658

제11장 첨부자료 658

코로나19 예방접종 후 이상반응 인과성 평가 연구

Causality Assessment of Adverse Events
Following COVID-19 vaccination

I. 연구결과 요약문

Korea Disease Control and
Prevention Agency

최종결과보고서 요약문

연구사업명	코로나19 예방접종 후 이상반응 인과성 평가 연구		
색인어	코로나19, 백신, 안전성, 연관성, 인과성, 인구집단		
주관연구기관	서울대학교 의과대학 예방의학교실/ 대한민국의학한림원	주관연구책임자	박병주
연구기간	2021.11.19. – 2022.09.19.		

2019년 12월부터 시작된 코로나19의 팬데믹의 장기화 상황에서 코로나19 감염 예방과 중증으로의 이행을 막기 위한 백신접종은 필요하며, 우리나라도 2021년 2월부터 전국민 대상 코로나19 예방접종을 시행 중임. 그러나 백신 접종 후 경증의 이상반응부터 중증 및 사망사례까지 보고되어 백신의 안전성에 대한 문제가 제기되고 있음. 인구집단 전체를 대상으로 코로나19 예방접종 후 신고된 이상반응 의심사례에 대해 국내 자료를 기반한 통계적 분석과 의학적 검토 등 백신과의 인과성에 대한 포괄적이고 과학적인 평가가 필요함.

코로나19백신 접종 후 이상반응 사례를 집중적으로 조사하기 위해 대한민국의학한림원은「코로나19백신안전성위원회」를 조직하였으며, 또한 임상적 경험을 반영하기 위해 분석질환별 임상전문가 특별위원회(ad hoc committee)를 구성하였으며, 분야별 전문자문위원단을 구성하여 전문적인 사안에 대하여 논의하였음. 연구내용은 (1) 코로나19 예방접종 후 인과성 관련 국내·외 동향 및 문헌고찰, (2) 이상반응 신고 및 모니터링 자료 탐색, (3) 국내 코로나19 예방접종 DB 관련 통계적 분석, (4) 국내 주요 이슈가 되는 접종 후 건강문제에 대한 백신과의 인과성 검토, (5) 주기적 포럼, 설명 영상 제작 등을 통한 의학계 및 국민 소통임.

이상반응 신고모니터링 연구는 이상반응 신고현황의 파악과 실마리정보 탐색을 위해 3차에 걸쳐서 누적 이상반응 신고율을 분석하였음. 2021년 2월 26일부터 2022년 6월 25일까지의 이상반응 의심사례 신고는 코로나19 예방접종의 0.4%를 차지하며, 접종 10만 건당 신고율은 376.5건임. 접종주차에 따라, 접종차수에 따라 신고율은 낮아지는 양상을 보임. 이상반응신고율과 목록은 성별 및 연령별에 따라 차이가 있었으며 특히 소아청소년의 경우 전 연령에 비해 성별 이상반응 목록이 상이하였음.

백신과 이상반응질환간의 인과성 분석은 질병관리청 코로나19 예방접종등록시스템-국민건강보험공단 청구데이터베이스 연계자료원을 가지고 자기-대조환자군연구(SCCS), 자기-대조위험구간연구(SCRI), 환자-교차연구(CCO) 등의 방법으로 분석하였음. 1차 분석질환은 사망, 급성심근경색증, 심근염·심낭염 및 뇌졸중으로 코로나19백신 접종에 따른 사망률의 증가는 확인되지 않았으며, 급성심근경색증은 인과적 기준을 충족하지 않았음. 그러나 급성심근염과 심낭염은 mRNA백신(화이자백신, 모더나백신) 접종과 인과성을 인정할만한 근거가 충분하였음. 뇌졸중은 현재까지의 연구로는 백신과의 인과성이 뚜렷하지 않아 추가적인 연구가 필요할 것임.

2차분석질환은 길랭-바레증후군 및 밀러휘셔증후군, 비보상성급성심부전, 신생급성심부전, 대동

맥 박리, 급성횡단성척수염, 급성파 종성 뇌 척수염이었음. 길랭-바레증후군 및 밀러휘셔증후군은 국내 자료에서 통계적으로 유의한 증가가 관찰되지 않았으나, 영국 및 미국 등의 국가 규모 연구에서 바이러스전달체백신 접종 후 길랭-바레증후군의 발생률 증가 보고가 있으며, 인과적 기준에도 상당수 부합하였음. 따라서 바이러스전달체백신과의 인과성에 대해서는 추가적인 연구 수행이 필요할 것으로 판단하였음. 대동맥 박리의 경우 기전적으로 백신과의 인과성이 약하며, 기존 연구결과와 문헌고찰에서 백신과의 인과성은 없는 것으로 나타났음. 비보상성급성심부전과 신생급성심부전의 경우 기전적으로도 백신과의 연관성을 생각하기 어려우며, 백신 접종으로 인한 발생 증가도 뚜렷하게 나타나지 않아 인과적 관련이 없다고 판단하였음. 급성횡단척수염은 백신 접종 후 통계적으로 유의하게 발생 위험이 증가하였으나, 문헌고찰 및 임상적 유의성에 대한 고찰 결과 현재 결과만으로 백신과의 인과성을 인정하기에는 충분하지 않다고 판단되었음. 또한 급성파 종성 뇌 척수염은 매우 드물게 발생하는 질환으로 대상 수가 매우 적으며, 백신과의 통계적으로 유의성을 보이지 않아 현재 근거로는 인과성을 판단하기 어려움. 향후 급성횡단척수염 및 급성파 종성 뇌 척수염은 연구대상자 수가 추가적으로 확보가 된다면, 해당 질환의 진단명 타당성을 확인한 후 분석을 수행할 필요가 있음.

3차로는 심부정맥혈전증 등 혈전 관련 질환, 대뇌정맥동혈전증, 이상자궁출혈에 대한 분석을 하였음. 심부정맥혈전증 등 혈전관련 질환은 전체 백신에 대해서는 발생률의 증가를 확인되지 않았음. 그러나 화이자백신의 경우 접종 후 대조기간 대비 위험기간의 일관된 발생률의 소폭 증가가 보였음. 그러나 해외 문헌 등을 고려해보았을 때, 백신과의 인과성을 인정하기가 어려워 향후 면밀한 역학적 평가를 진행할 필요가 있음. 대뇌정맥동혈전증의 경우 접종 이후 통계적으로 유의하게 발생 위험이 증가하는 것으로 관찰되었으나 진단정확성 등의 연구 한계점을 고려하여 주의 깊은 해석이 필요함. 추후 환자데이터를 수집된 레지스트리를 활용하여 연구를 수행하여야 함. 이상자궁출혈은 접종 후 통계적으로 유의하게 발생위험이 증가하는 것으로 확인되었으며, 이는 백신종류와 관계없이 유의하였음. 이에 문헌고찰 및 여러 과학적 근거를 종합한 결과, 백신 접종과의 인과성을 인정할 수 있음. 그러나 무월경 및 희발월경 등과 같은 이상자궁출혈과의 관련성에 대해 확대하여 설명할 수 없어 특히 만성적으로 이상자궁출혈이 나타나는 인구를 대상으로 추가 연구가 수행될 필요가 있음.

예방접종 후 이상반응에 대한 인과성 평가(causality assessment)는 관련 자료의 체계적 평가를 통해 인과적 관련성의 개연성을 정하는 것을 목적으로 하며, 관련성의 확실성 수준(level of certainty)을 결정하는 데 활용할 수 있음. 향후 인과성평가가이드라인을 역학적 근거와 기전적 근거를 종합한 평가틀에 기반해 보다 체계적으로 수립할 예정임.

코로나19 예방접종 후 이상반응에 대한 인과성 평가 분석을 통해 예방접종의 안전성 평가를 위한 과학적 근거자료로 활용되길 기대함.

Summary

Title of Project	Causality Assessment of Adverse Events Following COVID-19 vaccination		
Key Words	COVID-19, Vaccine, Safety, Causality, Population		
Institute	Department of Preventive Medicine, Seoul National University College of Medicine / National Academy of Medicine of Korea	Project Leader	Park Byung-Joo
연구기간	2021.11.19. – 2022.09.19.		

In the prolonged situation of the COVID-19 pandemic, which began in Dec 2019, vaccination is necessary to prevent COVID-19 infection and the transition to severe disease, and Korea has also been conducting COVID-19 vaccinations for the entire nation since Fab 2021. However, adverse events have been reported after vaccination, raising questions about the safety of the vaccine. A comprehensive and scientific review of the association between reported adverse events and vaccine is needed, including statistical analysis and medical review based on domestic data, on suspected adverse events reported after vaccination against COVID-19 for the entire population.

The National Academy of Medicine of the Republic of Korea organized the "COVID-19 Vaccine Safety Committee(CoVaSC)" to intensively investigate adverse events after vaccination against COVID-19. Under the CoVaSC three subcommittees were organized, which were Subcommittee of Epidemiology, Subcommittee of Clinical Experts, Subcommittee of Risk Communication. "Ad hoc committee" for any target adverse event was organized with relevant epidemiologist and clinical experts, who should conduct statistical analysis and interpreting the results. In addition, expert advisory committees for each field were formed to discuss professional issues. The contents of the study are (1)domestic and foreign trends and literature review related to causality after COVID-19 vaccination, (2) adverse events reporting and monitoring data search, (3) statistical analysis related to domestic COVID-19 vaccination DB, (4) association with vaccines for health problems after vaccination, which is a major issue in Korea, and (5) periodic forums and explanatory video production.

The adverse events reporting monitoring study analyzed the cumulative adverse events rate over three times to identify the status of adverse events reports and search for signal detection. Reports of suspected adverse events from Feb 26, 2021 to Jun 25, 2022 account for 0.4% of COVID-19 vaccinations, and the reporting rate per 100,000 vaccinations is 376.5. The adverse events report rate and list differed according to gender, age and in particular, in the case of children and adolescents, the list of gender discrimination adverse events was different from that of all ages.

The analysis of the association between vaccines and adverse events was conducted with the Korea

Centers for Disease Control and Prevention's COVID-19 vaccination registration system-National Health Insurance Corporation claims database linked data source. The study designs of Self-Controlled Case Series(SCCS), Self-Controlled Risk Internal(SCRI), and Case-Crossover(CCO) were applied. The primary analysis disease was death, acute myocardial infaction, myocarditis, pericarditis, and stroke. The increase in mortality due to COVID-19 vaccination was not confirmed, and acute myocardial infarction could not satisfy the causal criteria. However, acute myocarditis and pericarditis had sufficient evidence to prove the causality between the mRNA vaccine and themselves. Stroke is not clearly associated with COVID-19 vaccines so far, therefore additional studies will be needed.

The target diseases for secondary analysis were Guillain-Barre syndrome and Miller-Fisher syndrome, aortic dissection, acute transverse myelitis, and acute disseminated encephalomyelitis. Although no statistically significant increase was observed in domestic data, there were reports of an increase in the incidence of Guillain-Barre syndrome after viral transporter vaccination in national studies such as UK, U.S.A, and it satisfied causal criteria. Therefore, additional study should be conducted on the causal association with the virus transporter vaccine. In the case of aortic dissection, the association with the vaccine is weak mechanically, and there is no association with the vaccine in the literature review. Acute transverse myelitis has a statistically significantly increased risk after vaccination, however as a result of reviewing the literature and clinical significance were not sufficient to recognize the causality with the vaccine. In addition, acute disseminated encephalomyelitis was a very rare disease, so it is necessary to conduct an analysis after accumulating sufficient number of cases and confirming the validity of the diagnostic code of the disease reported.

Third, thrombosis-related disease such as deep vein thrombosis, cerebral venous thrombosis, and abnormal uterine bleeding were analyzed. For thrombosis-related disease, it is difficult to recognize causality with vaccines considering overseas literature, so it is necessary to conduct a close epidemiological evaluation. It was confirmed that the risk of abnormal uterine bleeding increased significantly after vaccination, and as a result of reviewing the literature and scientific evidence, causality with COVID-19 vaccination can be satisfied.

The causality assessment of adverse events after COVID-19 vaccination aims to determine the probability of a causal association through systematic evaluation of related data, and can be used to determine the level of certainty of the association. In the future, causality evaluation guidelines will be developed more systematically based on an evaluation framework that combines epidemiological and mechanistic evidence.

Causality Assessment of Adverse Events
Following COVID-19 vaccination

II. 정책연구용역사업 연구결과

Korea Disease Control and
Prevention Agency

제1장 최종 연구목표

1절 연구 목적 및 필요성

○ 전 세계적으로 코로나19의 확산 및 예방을 위하여 단기간에 코로나19백신 개발 및 사용을 승인하여 대규모 접종을 시행하고 있다.
- 단기간 임상시험으로 인해 장기간에 걸친 안전성 근거 미비
- 예방접종 후 인종, 나이, 성별, 개인의 특성 등에 따른 이상반응에 관한 과학적 근거 부족
- 이상반응 인과성 평가에 대한 통계적 근거자료 미비

○ 사용 중인 코로나19백신은 대규모 3상 임상시험이 완료되었음에도 불구하고 일반 대중, 일부 의료 종사자 등 백신 안전성에 대한 불안감 증폭되고 있다.

○ 세계보건기구(WHO), 유럽의약품안전청(EMA) 등은 코로나19 예방접종 후 이상반응에 대한 감시강화를 권고하고 이상반응과 백신과의 인과성에 대한 검토하고 있다.
- 현재, 국제적으로 인과성이 인정된 코로나19백신 예방접종 후 이상반응은 아나필락시스와 혈소판감소성혈전증(TTS)이며, mRNA (화이자백신 및 모더나백신) 코로나19백신 접종 후 매우 드문 심근염, 심낭염 사례의 연관 가능성을 시사

○ 다만, 이상반응 사례는 백신과 상관없이 발생할 수 있어 코로나19백신 도입 이전의 국내 기저발생률 현황을 파악하고, 이에 대한 충분한 정보 공유 및 소통의 필요성이 크다.

○ 또한 코로나19백신의 안전성과 이상반응에 관한 잘못된 정보, 허위정보 등으로 인한 국민들의 코로나19백신 예방접종에 대한 불안감 해소 등을 위해 정확한 정보제공이 지속적으로 이루어져야 한다. 그러나 코로나19백신 예방접종 후 신고된 이상반응 의심사례에 관하여 주로 해외사례 토대로 인과성을 평가하고 있어 국내 연구는 미흡한 실정이다.

○ 이에 국내의 가용 자료를 기반으로 충분한 분석과 검토를 통해 코로나19 예방접종과 이상반응 간의 인과성 평가의 근거를 제시하고, 이상반응에 대한 선제적 대응 및 사회적 불안 해소의 기반을 마련하고자 한다.

2절 목표달성도 및 관련분야에 대한 기여도

1. 목표달성도

○ 본 연구는 연구용역사업의 제안 요청 내용을 다음과 같이 달성하였다.

표 1-2-1. 목표달성도

주요 연구과업 내용	달성도	비고
코로나19백신안전성위원회 구성 및 운영	100%	• 역학, 임상, 소통 등 소위원회 구성 및 운영
• 역학, 임상, 소통 등 분야별 전문가로 구성된 위원회 구성 및 운영	100%	
코로나19 예방접종 후 이상반응 인과성 관련 국내·외 동향 및 문헌고찰	100%	• 미국 CDC, 호주 NCRIS, WHO GVDN과의 국제 협력회의 진행 • 특별관심이상반응 질환에 대한 국내·외 문헌검토 및 동향 파악
• 국외 이상반응 관련 기관과 네트워크 구축 등	100%	
• 국외 코로나19백신과 이상반응 간의 연관성 검토 방향 분석 및 동향 파악	100%	
국내 코로나19 예방접종 자료 관련 통계적 분석	100%	(이상반응 신고현황) • 성/연령/접종주차/접종차수/백신종류별 등 신고건수 및 신고율(접종 10만 건당) 산출 및 분석 • 관심집단(소아청소년, 임신부)의 이상반응 신고현황 분석 (실마리정보 탐지) • AESI 목록(약 10개)과 이상반응 의심사례 목록의 관찰발생값 및 기대발생값 산출하여 시간별 발생 패턴 분석 • 코로나19백신과 이상반응 보고 프로파일 비교 • 코로나19백신별 이상반응 발생률을 산출하여 발생률비(IRR) 비교 분석
• 질병, 사망, 코로나19 예방접종 및 이상반응 자료 분석	100%	
• 코로나19 예방접종자의 사망률과 기저사망률 비교	100%	
• 특별관심이상반응(Adverse Event of Special Interest; AESI) 등의 국내 기저발생현황 분석	100%	
• 기저질환에 따른 이상반응 발생 현황, 이상반응 발생 인구집단의 특성	100%	
• 신고 및 모니터링 자료의 분석	100%	
• 특별관심이상반응 및 이슈 질환 발생률 비교	100%	
• 중증/사망 사례 관련 연관성 통계적 분석	100%	
• 백신종류별/주요질환별/연령별 신고율 및 평가결과 분석	100%	
• 이슈 질환에 대한 백신별/연령별 현황 분석	100%	
• 관심집단(소아청소년, 임신부 등)의 이상반응 신고현황 분석	100%	
국내 주요 이슈가 되는 접종 후 건강문제에 대한 접종과의 연관성 검토	100%	• 사망 포함 12개의 이상반응 목록의 연관성 분석 • 이상반응 질환별 발생에 대한 조작정 정의 등 연구 프로토콜에 따라 SCCS, SCRI, CCO 등 역학적 연구 설계 및 통계적 분석 • 관찰된 연관성에 대한 인과적 근거 평가
주기적 포럼 등으로 의료계, 전문가 및 국민 소통	100%	• 1-4차 포럼, 대한의사협회 교육 등

2. 관련 분야 기여도

○ 본 연구는 코로나19백신 예방접종 후 이상반응에 대한 인과성 평가 분석을 통하여 향후 코로나19 예방접종 안전성 평가를 위한 과학적 근거자료로 활용할 수 있다.

○ 향후 신규 백신 도입시 국가 백신안전성평가 시스템 구축에 활용될 것으로 기대된다.

제2장 국내·외 기술현황

1절 국외 백신과 이상반응 연관성 평가 현황

○ 미국은 질병통제예방센터(Centers for Disease Control and Prevention, CDC)와 식품의약국(Food and Drug Administration, FDA)에서 운영하는 Vaccine Adverse Event Report System (VAERS)와 CDC에서 운영하는 V-safe를 통해 개별 부작용 보고 사례를 받고, 이후 보고받은 사례를 DB화하여 Vaccine Safety Datalink (VSD) 등에서 데이터를 연계하여 백신 이상반응을 모니터링하고 있다.

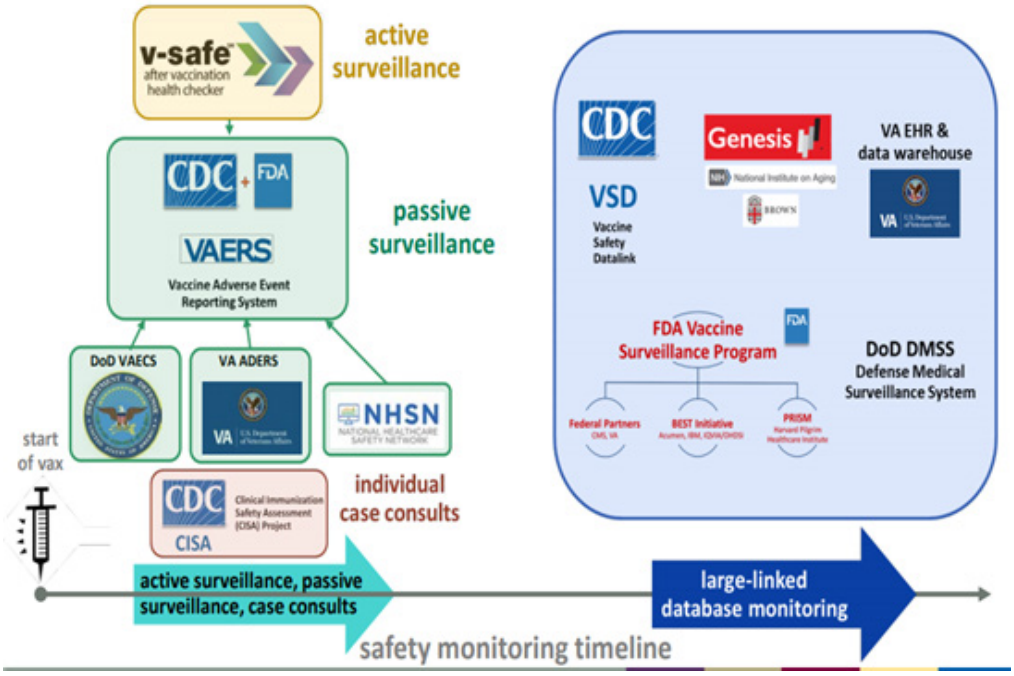


그림 2-1-1. 미국의 백신 안전성 모니터링 과정

○ 미국 CDC에서는 백신 이상반응 연관성 평가를 위해 코로나19 대응에서 공중보건전문가가 COVID-19 백신 안전성 및 모니터링과 관련된 작업을 수행할 수 있도록 프로토콜 및 SOP를 개발하여 제공하고 있다. 관련된 내용으로는 V-safe 운영 프로토콜과 임산부에서의 감시, VAERS 감시 프로토콜, VSD에서 수행 중인 임산부와 영유아의 코로나19백신 안전성 평가, 코로나19백신 사망, 자연유산 및 사산 등에 대한 프로토콜, Tree-based 데이터 마이닝을 활용한 안전성 평가 프로토콜, 신속한 주기 분석(RCA) 분석 프로토콜 및 CISA 프로젝트의 work plan 등이 제공되고 있다[1].

1) https://www.cdc.gov/vaccinesafety/ensuringsafety/monitoring/emergencypreparedness/index.html

○ 코로나19 예방접종 후 이상반응에 대해 부작용 보고자료를 활용하여 분석한 연구 예시

가) mRNA 코로나19백신(화이자, 모더나) 접종 후 면역성혈소판감소증 보고 건을 포함하여 혈소판감소증 사례 평가[2)]

- 연구방법: Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) 선호 용어를 기반으로 혈소판감소증 사례를 찾아서 FDA 의사가 Brighton Collaboration 정의를 사용하여 보고 건이 적합한지 평가한다. 경험적 베이지안 데이터마이닝 기법을 이용하여 다른 모든 백신에 비해 mRNA 코로나19 백신 접종 후 혈소판감소증이 더 자주 발생하는지 확인하였다.
- 연구결과: 화이자 백신 접종 18,841,309건 중 15건, 모더나백신 접종 16,260,102건 중 13건이 확인되었으며, 혈소판감소증 보고율은 두 백신 모두에서 백만 회 투여량당 0.80회였다. 특발성 혈소판감소증의 연간 발생률은 성인 10만 명당 3.3건으로 mRNA 코로나19백신 접종 후 발생하는 특발성 혈소판감소증을 포함한 모든 혈소판감소증 사례의 관찰된 수는 예상되는 수보다 많지 않아 안전성 문제를 시사하지 않았다.

나) 영국의 Yellow Card 분석 현황

- 영국에서는 코로나19백신 감시 전략에 따라 정기적으로 Medicines and Healthcare products Regulatory Agency (MHRA)를 통해 주간 보고를 제공하고 있으며, 보고 건에 대해서는 경험적 베이지안 기하평균 모델을 활용하여 실마리 검색을 하고 있으며, 업데이트되는 데이터를 Rapid Cycle Analysis (RCA)를 통해 분석하여 결과를 발표하고 있다[3)].

○ 코로나19 예방접종 후 이상반응 관련 의무기록을 분석한 연구 예시

가) 8개 국가의 Common Data Model (CDM)의 의무기록을 매핑하여 분석한 연구[4)]

- 활용 데이터: 공통 데이터 모델에 매핑된 8개 국가(호주, 프랑스, 독일, 일본, 네덜란드, 스페인, 영국 및 미국)의 의무기록 데이터
- 이상반응: 15개의 특별관심이상반응(뇌졸중, 급성심근경색증, 심부정맥혈전 증, 폐색전증, 아나필락시스, 심근염 또는 심낭염, 길랭-바레 증후군 등)
- 연구방법: 2017년, 2018년, 2019년 1월 1일 이전 최소 365일 동안의 13개 데이터베이스 126,661,070명에서의 15개의 특별관심이상반응에 대한 발생률을 분석
- 연구결과: 데이터베이스마다 배경발생률이 크게 다르게 나타나긴 하였으나 심부정맥혈전증의 경우 영국 데이터에서는 십만인 년당 387건(95% CI: 370-404), 미국 65세 이상 여성에서는

2) Welsh, K. J., Baumblatt, J., Chege, W., Goud, R., & Nair, N. (2021). Thrombocytopenia including immune thrombocytopenia after receipt of mRNA COVID-19 vaccines reported to the Vaccine Adverse Event Reporting System (VAERS). Vaccine, 39 (25), 3329-3332.

3) 영국, Report of the Commission on Human Medicines Expert Working Group on COVID-19 vaccine safety surveillance, Research and analysis (Published 5, Feb 2021) (https://www.gov.uk/government/publications/report-of-the-commission-on-human-medicines-expert-working-group-on-covid-19 -vaccine-safety-surveillance/report-of-the-commission-on-human-medicines-expert-working-group-on-covid-19-vaccine-safety-s urveillance).

4) Li, X., Ostropolets, A., Makadia, R., Shaoibi, A., Rao, G., Sena, A. G., Martinez-Hernandez, E., Delmestri, A., Verhamme, K., Rijnbeek, P. R., Duarte-Salles, T., Suchard, M., Ryan, P., Hripcsak, G., & Prieto-Alhambra, D. (2021). Characterizing the incidence of adverse events of special interest for COVID-19 vaccines across eight countries: a multinational network cohort study. medRxiv : the preprint server for health sciences, 2021.03.25.21254315.

십만인 년당 1,443건(95% CI: 1,416-1,470)으로 나타남. 대부분의 AESI는 연령이 높을수록 높은 비율을 보였다.

○ 코로나19 예방접종과 중증이상반응 분석 연구 예시

가) 미국 VSD 데이터베이스를 활용하여 mRNA 백신과 23개 중증이상반응을 분석한 연구[5)]

- 활용 데이터: VSD의 8개 참여 기관에서 매주 업데이트되는 청구자료에 대해 의무기록을 검토하여 보완한 데이터
- 이상반응: 23개의 중증이상반응은 이번에 백신 안전성 연구에 포함된 결과였던 급성 파종성 뇌척수염, 아나필락시스, 뇌염/척수염, 길랭-바레 증후군, 면역혈소판감소증, 가와사키병, 기면증, 발작 및 횡단성척수염과 3상 임상시험에서 나타난 충수염, 벨마비, 코로나19 관련 질병인 급성심근경색증, 급성 호흡곤란 증후군, 파종성 혈관 내 응고, 소아 및 성인의 다기관염증증후군, 심근염/심낭염, 폐색전증, 뇌졸중, 혈소판감소성 자반병 및 정맥혈 전증 등을 포함
- 연구방법: 백신 접종 후 1–21일의 위험구간을 설정하여 백신접종 후 22–42일을 대조구간으로 설정하여 그 발생률을 비교
- 연구결과: 허혈성 뇌졸중의 위험구간 발생률은 백만인 년당 1,612건, 대조 구간의 발생률은 백만인 년당 1,781건(RR: 0.97, 95% CI 0.87-1.08), 충수염위험구간 대 대조군 간의 경우 백만인 년당 1,179건과 1,345건(RR: 0.82, 95% CI: 0.73-0.93)이었으며, 급성심근경색증의 경우 935건과 1,030건(RR: 1.02, 95% CI: 0.89-1.18)으로 나타났다. 결과적으로 해당 연구에서 선정한 어떠한 이상반응도 백신 접종 후 대조군 간에 비해 유의하게 더 높게 나타나지 않았다.

○ 국외 코로나19백신 특별관심이상반응 선정 내용 및 분석 현황

- 감염병 대비 혁신 연합과 Brighton Collaboration이 협력하여 수행하고 있는 SPEAC (Safety Platform for Emergency) 프로젝트에서 문헌검토를 통해 코로나19백신 개발과 관련된 잠재적인 특별관심이상반응 목록을 선정하여 제공하고 있다.
- WHO에서는 선정된 특별관심이상반응에 대해 Active vaccine safety surveillance (AVSS) 시스템을 통해서 인구 기반 과학적 데이터를 검토하도록 훈련된 인과관계 평가위원회를 구성하였다. 이는 특정 인구 내에서 코로나19 백신 접종 및 미접종 개인 간의 특별관심이상반응 발생률을 비교하고, 실마리를 확인한 후 백신과 특별관심이상반응에 대한 연관성을 검토하고 있다[6)7)].

5) Klein, N. P., Lewis, N., Goddard, K., Fireman, B., Zerbo, O., Hanson, K. E., Donahue, J. G., Kharbanda, E. O., Naleway, A., Nelson, J. C., Xu, S., Yih, W. K., Glanz, J. M., Williams, J., Hambidge, S. J., Lewin, B. J., Shimabukuro, T. T., DeStefano, F., & Weintraub, E. S. (2021). Surveillance for Adverse Events After COVID-19 mRNA Vaccination. JAMA, 326 (14), 1390-1399.

6) https://cdn.who.int/media/docs/default-source/covid-19-vaccines-safety-surveillance-manual/training-slides_covid-19_vs_aesi02927042-43ab-4449-b633-e203b1a1bf31_12ab4d79-31b5-4aff-b301-260d5e5dbe78.pdf?sfvrsn=349552ff_8&Status=Master

7) World Health Organization. (2021). COVID-19 vaccines: safety surveillance manual.

제3장 최종 연구내용 및 방법

1절 주요 연구내용

1. 추진전략

○ 코로나19백신 접종 후 이상반응 사례를 객관적이고 전문적으로 평가하기 위하여 질병관리청은 대한민국의학한림원에 연구 의뢰하여「코로나19백신안전성위원회」를 구성하였다. 본 위원회는 (1) 실마리정보 평가 및 안전성 평가, (2) 코로나19백신 접종 이상반응 간의 인과성 평가의 근거 및 기준 제시, (3) 이상반응에 대한 선제적 대응 및 사회적 불안 해소의 기반 마련을 목표로 연구 추진한다.

○ 이를 위하여 질병관리청과 국민건강보험공단의 협력이 필수적이며, 질병관리청은 국민건강보험공단 DB-예방접종 DB의 연계자료를 제공하고, 실마리정보 탐지를 위한 문헌 자료 등을 공유하여 본 연구를 위해 협력한다. 또한 국민건강보험공단에서는 DB 구축 및 유지, 보수뿐만 아니라 이상반응별 관찰발생값, 기대발생값 등을 산출한다.

○ 위원회는 분석방법 및 결과, 해석, 소통 등을 위하여 전문자문단의 자문을 구하고, 이를 바탕으로 최종 합의된 연구결과는 포럼 및 보고회 등을 통하여 의학계 및 국민에게 투명하게 공유한다.



그림 3-1-1. 연구 추진전략

2. 추진체계

▣ '코로나19백신안전성위원회' 조직도

○ 코로나19백신안전성위원회는 총 22명의 위원으로 구성되었으며, 산하에 3개의 소위원회(역학, 임상, 소통)를 두고, 각 소위원회에 분야별 전문분과를 5개, 6개, 2개씩 두어 모두 13개로 구성하였다. 이와 더불어 전문자문단(첨부자료 1)을 구성하여 과학적 근거에 기반하여 인과성 평가 연구를 수행한다.

○ 역학위원회와 임상위원회는 분석결과를 기존 문헌검토뿐만 아니라 임상적인 경험을 반영하기 위하여 분석질환별 임상전문가 특별위원회(ad hoc committee)를 구성하였다(첨부자료 2). 백신 접종에 따른 부작용과 건강영향 평가에 대한 이해 및 필요성에 관한 소개를 위하여 '인과성 평가 가이드라인'을 마련하고자 하였으며, 이를 위해 특별위원회(ad hoc committee)를 구성하여 운영하고 있다. 이외 각 분과별 분석방법 및 결과해석, 검토 등을 위해 자율적으로 특별위원회(ad hoc committee)를 두어 완성도 높은 연구 수행하고자 한다.



그림 3-1-2. 위원회 조직도

2절 연구방법

○ 연구추진과정은 (1) 인과성 관련 국내·외 연구동향 및 문헌고찰, (2) 질병관리청-국민건강보험공단 연계DB 및 신고모니터링 자료를 통한 실마리정보 탐색, (3) 국내 코로나19 예방접종과 이상반응 간의 관련성에 관한 통계적 분석, (4) 통계적 분석결과에 대한 논의, (5) 연관성 및 인과성 검토, (6) 결과공표이다(그림 3-2-1).

○ 문헌검색을 통하여 국내·외 이상반응감시체계 파악 및 코로나19백신과 이상반응 질환 간의 연관성에 관한 연구동향을 파악하였다. 본 연구의 국내 이상반응의 분석자료는 질병관리청 코로나19 예방접종등록정보데이터와 질병관리청 코로나19 예방접종등록정보-국민건강보험공단 청구데이터베이스 연계 자료원을 활용하였다.

○ 국내 코로나19백신 이상반응 검토대상 질환 목록(표 3-2-1)에 대해 내부 연구진 및 임상자문단의 검토를 바탕으로 1차 이상반응 질환(사망, 급성심근경색증, 심근염·심낭염, 뇌졸중), 2차 이상반응 질환(길랭-바레증후군/밀러휘셔증후군, 심부전, 대동맥박리, 급성횡단성척수염, 급성파종성 뇌 척수염), 3차 이상반응 질환(심부정맥혈전증 및 폐색전증, 대뇌정맥동혈전증, 이상자궁출혈)을 연관성 분석 및 인과성 검토하였다.

○ 분석방법은 크게 두 영역으로 나누어 보면, 첫 번째는 기술역학적 연구방법을 적용한 이상반응 질환의 기대발생값과 관찰발생값의 비 산출, 시간별 발생패턴 분석, 사건-시간 분석 산출 등이다. 두 번째는 분석역학적 연구방법을 적용하여 연관성을 평가한 내용으로 자기-대조 환자군 연구 및 자기-대조 위험구간 연구를 활용하여 백신 접종에 따른 이상반응 질환의 발생위험을 평가하였다.

○ 각 이상반응별 분석결과는 선행문헌 고찰, 임상자문 내용 등을 토대로 Bradford-Hill criteria, Committee of US Surgeon General criteria를 적용하여 인과적 근거를 평가하였다.

○ 마지막으로 최종 연구결과는 주기적인 포럼 및 보고회, 브리핑 등을 통하여 의료계 전문가와 국민에게 결과를 공표한다.

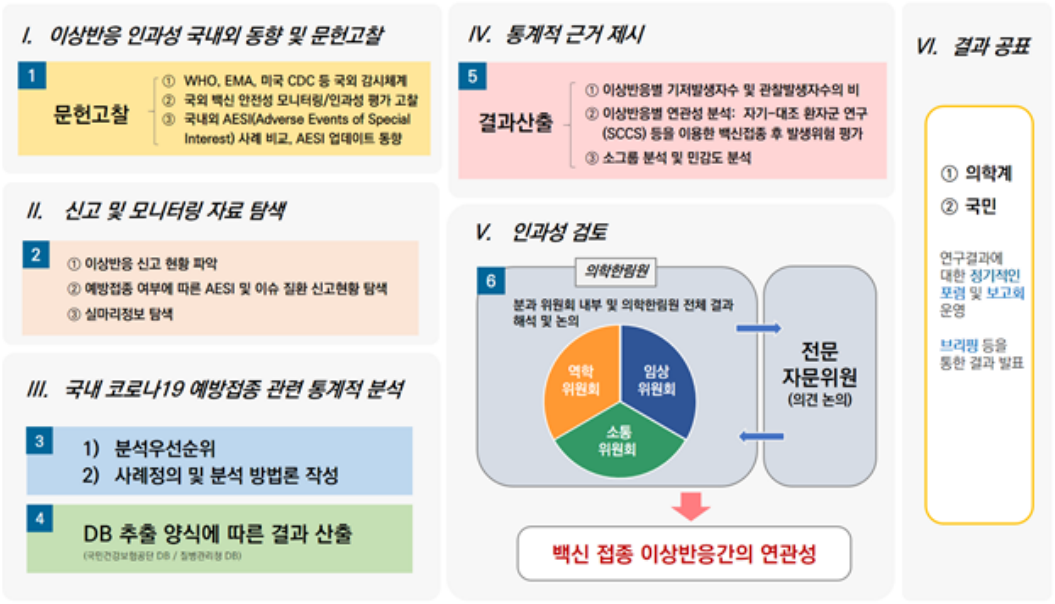


그림 3-2-1. 연구 수행방법

표 3-2-1. 이상반응 검토대상 질환 목록(44개)

연변	이상반응 분석 검토질환	연변	이상반응 분석 검토질환
1	총사망(연령별)	23	길랑바레증후군
2	뇌졸중(허혈성, 출혈성)	24	밀러-피셔증후군
3	급성심근경색(허혈성심장질환 포함)	25	신부전/신장염/사구체신염
4	심부전	26	간부전
5	대동맥박리	27	간질성 폐질환
6	심근염, 심낭염	28	천식
7	백혈병	29	만성폐쇄성폐질환
8	패혈증	30	급성호흡곤란 증후군
9	폐렴	31	가와사키병
10	심부정맥혈전증(혈소판감소증이 없는)	32	골염/골수염
11	대뇌정맥동혈전증(혈소판감소증이 없는)	33	다기관무균성관절염
12	폐색전증	34	림프절염
13	면역혈소판감소증(ITP)	35	대상포진
14	뇌염/뇌증	36	다기관염증 증후군(전신염증증후군)
15	급성횡단성척수염	37	염증성근육병증
16	뇌수막염	38	다형홍반
17	다발성경화증	39	동상 유사 병변
18	벨마비(안면마비)	40	단일장기혈관염(피부혈관염)
19	기면증	41	모세혈관누출증후군
20	경련/발작	42	이상자궁출혈(부정출혈, 월경장애)
21	뇌척수염/척수염	43	허혈성 장질환
22	급성파 종성 뇌 척수염	44	탈모

1. 연구동향 파악 및 문헌고찰

1) 국내·외 특별관심이상반응(Adverse Event of Special Interest, AESI) 동향 파악

○ WHO, Bright Collaboration, 미국의 VAERS (Vaccine Adverse Event Reporting System)·BEST (Biologics Effectiveness and Safety System)·VSD (Vaccine Safety Datalink), 유럽의 SPEAC (Safety Platform for Emergency vACcines) 등에서 선정한 특별관심이상반응 동향을 파악하였다.

○ 또한 국내 코로나19백신 접종 후 특별관심이상반응 외 이상반응 질환 발생 동향을 파악하고, 특히 취약집단(소아/청소년, 임산부, 고령자 등)에서의 중대한 이상반응으로 새롭게 제기되는 질환 이슈를 확인하였다.

2) 국내·외 백신 이상반응 감시체계 파악

○ 인터넷 문헌 검색을 통하여 국외(미국, 캐나다, 유럽, 영국, 호주, 일본) 백신 이상반응 감시체계 및 실마리정보 탐지 파악하였다.

○ 국내 신고모니터링 체계를 파악하기 위하여 인터넷 문헌 검색 및 질병관리청 방문을 통하여 감시체계 프로세스를 이해하였다.

3) 이상반응 연관성 평가 연구방법 및 결과 문헌검토

○ 미국 CDC[8]와 유럽 EMA[9] 등에서 제공하는 국외 코로나19백신 이상반응 모니터링 보고자료와 연구논문 등을 바탕으로 연구설계, 통계적 분석방법, 결과 등을 검토하였다.

2. 실마리정보 탐색

1) 코로나19 예방접종 후 이상반응 분석

○ 코로나19백신 예방접종 현황과 예방접종 후 이상반응 신고 현황을 분석하기 위하여 「감염병 예방 및 관리에 관한 법률」 제11조(의사 등의 신고)와 「코로나19 예방접종 이상반응 관리지침」에 따라 의료기관 등을 통해 이상반응 의심사례로 신고된 코로나19 예방접종등록시스템 자료를 활용하였다.

- 3차 분석은 코로나19백신 첫 접종이 시작된 2021년 2월 26일부터 2022년 6월 25일까지의 예방접종 현황과 예방접종 후 이상반응 의심사례의 신고현황을 비교 분석하였다.
- 코로나19 예방접종등록시스템상 신고 확대와 항목 세분화로 수집 시작일은 상이할 수 있다. 코로나19 예방접종 후 이상반응으로 의심되어 신고한 자료를 기반으로 산출한 결과로, 신고된 진단의 정확성 또는 백신과의 인과성을 의미하는 것은 아니므로 해석에 유의하여야 한다.

8) https://www.cdc.gov/vaccinesafety/ensuringsafety/monitoring/vsd/publications.html
9) https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/comirnaty#safety-updates-section

○ 예방접종 건수를 비롯한 성별/연령별/접종주차별/접종차수별/백신종류별 등 이상반응 신고 건수 및 신고율(접종 10만 건당) 산출하여 신고현황 분석하였다.

○ 이와 함께 청소년(12–17세) 예방접종에 따른 이상반응 신고현황 분석과 신규백신인 노바백스의 이상반응 신고현황을 분석하였다.

○ 의료기관 등을 통해 코로나19백신 예방접종 후 이상반응 의심사례로 신고된 질병관리청 코로나19 예방접종등록시스템 자료와 국민건강보험공단 자료와의 연계 데이터를 이용하여 임산부 이상반응 신고현황과 백신 교차접종별 이상반응 신고건수 및 신고율, 2차 미접종자의 1차접종 후 이상반응 신고현황 분석을 수행하였다.

2) 코로나19 예방접종 후 이상반응 실마리정보 탐색

○ 코로나19백신 간 이상반응 보고 프로파일 비교를 위하여 질병관리청-국민건강보험공단 연계자료를 활용하여 보고분율비(Proportional Reporting Ratios, PRR) 및 보고오즈비(Reporting Odds Ratios, ROR)를 산출하였다. 이를 통해 약물-이상반응증상 조합 배열을 사용하여 초과된 보고를 실마리정보로서 관찰할 수 있으며, 또한 코로나19백신과 이상반응 질환의 통계적 관련성을 확인할 수 있다.

○ 질병관리청-국민건강보험공단 연계자료를 토대로 기준 백신과 비교 백신 간의 이상반응 의심사례 위험을 비교함으로써 코로나19백신별 이상반응 의심사례 발생률을 산출하고 이에 따른 발생률비(Incidence Risk Ratio, IRR)를 비교 분석하였다.

3. 관찰발생값 및 기대발생값 산출 및 시간별 발생패턴 분석

○ 코로나19백신 접종에 따른 이상반응 의심사례 질환의 약 10년간의 발생률 추세를 분석하기 위하여 기대발생률을 제시하고, 실 관측된 발생률 간의 차이를 가지고 백신 접종이 질환 발생에 끼치는 영향을 확인하고자 2011년부터 2021년의 국민건강보험공단의 청구데이터베이스 연계 자료원을 활용하여 분석하였다.

○ 연구대상자는 연구 기간은 2011년 1월부터 2022년 2월(3차 분석 기준)[10]까지의 월별 국민건강보험공단 청구자료 내 이상반응 질환으로 입원 및 외래진료 이력이 있는 경우를 포함하였다. 각 이상반응 질환별 사례정의(ICD-10 code, 수술 및 시술코드 등)에 따라 연구 대상자의 포함 및 제외기준은 상이하다.

10) 1차 분석은 2021년 8월, 2차 분석은 2021년 10월까지의 기간으로 산출함. 3차 분석 중 대뇌정맥동혈전증은 22년 1월 기준으로 분석함.

○ 국민건강보험공단 청구자료에서 이상반응 질환의 월간 발생 수를 산출하여 각 월별 건강보험적용인구로 나누어 인구 10만 명당 월간 발생률(성별, 연령별 포함)을 계산한다. 산출된 발생률은 ARIMA (자기회귀통합이동평균) 모델을 사용하여 예측모델을 구성하였다. 또한 코로나19백신 접종 이후인 2021년 3월부터 2월(3차 분석 기준)까지의 관찰 및 기대 발생률을 산출(95% 신뢰구간)하여 비교 분석하였다.

4. 연관성 분석 및 평가(그림 3-2-2)

○ 이상반응 분석질환별에 관한 임상적 자문 등을 위하여 ad hoc Committee 임상위원을 중심으로 소위를 구성하였다. 해당 분석질환별 임상위원은 내부회의를 통해 이상반응 질환에 대한 사례정의를 하였으며, 이를 토대로 조작적 정의(ICD-10, 수술 및 시술코드, 제외기준 등)에 관하여 설정하였다(참고자료 3).

○ 이상반응 검토대상 44개의 질환 목록(표 3-2-1) 중'역학적 중요도','임상적 중요도', '시급성' 등에 대해 위원회에서 종합적으로 검토하여 우선분석질환을 정하였다. 또한 3차 분석질환은 이상반응 질환별 발생률(10만 명당)을 산출하여[11] ARIMA 모델을 이용하여 관찰된 발생률에 따라 시간별 발생패턴을 분석하여 수행하였다(표 4-2-18). 해당 자료를 토대로 하여 위원회의 전문가 논의를 거쳐 1차, 2차, 3차 우선검토질환목록 정하였다.

○ 본 연구는 역학위원회-임상위원회-ad hoc Committee와의 협업 및 논의를 통하여 분석질환별 연구 프로토콜을 작성하였다. 질병관리청 코로나19 예방접종등록시스템-국민건강보험공단 청구 데이터베이스 연계 자료원을 활용하였으며, 연구 프로토콜에 따라 데이터 정제 및 구축하여 연구 수행하였다.

○ 연구설계는 분석질환에 따라 자기-대조 환자군 연구(Self-Controlled Case Series design, SCCS design), 자기-대조 위험구간 연구(Self-Controlled Risk Internal design, SCRI design), 환자-교차 연구(Case-Crossover design, CCO design) 등으로 설정하였다.

- 자기-대조 환자군 연구(SCCS)는 사전에 설정한 관찰구간 내에 특정 이상반응이 발생한 환자에서 예방접종 후 위험구간에서의 특정 이상반응의 발생률과 관찰 기간에서의 위험구간의 제외한 나머지 대조구간에서의 특정 이상반응의 발생률을 비교하는 역학적 연구설계 방법이다(그림 3-2-3).
- 자기-대조 위험구간 연구(SCRI)는 예방접종을 받은 사람에서 사전에 설정한 예방접종 후 위험구간에서의 특정 이상반응의 발생률과 접종 이전 또는 대조구간에서의 특정 이상반응의 발생률을 비교하는 역학적 연구설계이다.

11) 국민건강보험공단 청구자료 2011.01–2021.12. 기준 산출 결과임.

- 환자-교차 연구(CCO)는 환자가 자신을 대조군으로 삼아, 각각의 사례에서 질병 발생 직전의 일정기간을 위험기간으로 정의하고, 그 이전의 이상반응 질환 발생과 무관한 일정 기간을 대조기간으로 정의한다. 이는 위험기간에서 위험요인에 대한 노출여부를 파악하여 대조기간에서의 노출여부와 비교하는 연구방법이다. 한 개의 위험기간에 대하여 대조기간을 여러 개 두어 1:N 형태로 짝짓기하여 비교할 수 있는 연구방법이다.

○ 설정한 연구 대상자의 인구사회학적 특성(연령, 성별 등)을 살펴보기 위하여 기술 분석을 수행한다. 또한 관찰 기간 내 분석질환 발생한 환자 수, 예방접종으로부터의 분석질환 발생까지의 기간 분포를 확인한다.

○ 분석질환별 설정한 연구 설계를 기반으로 백신 접종 후 위험구간에서의 발생률, 관찰 기간 내 대조구간에서의 발생률 비교함으로써 발생률비(Incidence Rate Ratio, IRR)를 산출하여 발생위험을 평가하였다.

○ 백신과 관련하여 발생 가능한 이상반응 발생 환자인지 아닌지를 구별하기 어려운 경우 민감도 분석(Sensitivity analysis)을 통하여 이상반응 발생 정의를 엄격하게 적용 및 검토하였다. 이는 확인된 이상반응 환자 중 예방접종 이후 이상반응 질환으로 진단받은 환자와 그렇지 않은 환자로 구분하여 접종 후 위험구간에서의 이상반응의 위험을 관찰기간 내 대조구간에서의 발생률과 비교함으로써 발생률비(IRR)를 산출하였다.

○ 인구학적 특성에 따라 백신과 이상반응 발생간의 미치는 영향을 살펴보기 위하여 성별, 연령별, 사회경제학적 수준, 지역별, 백신 종류별, 백신 접종 조합, 기저질환 등으로 나누어 소그룹 분석(Sub-group analysis)을 실시하였다.

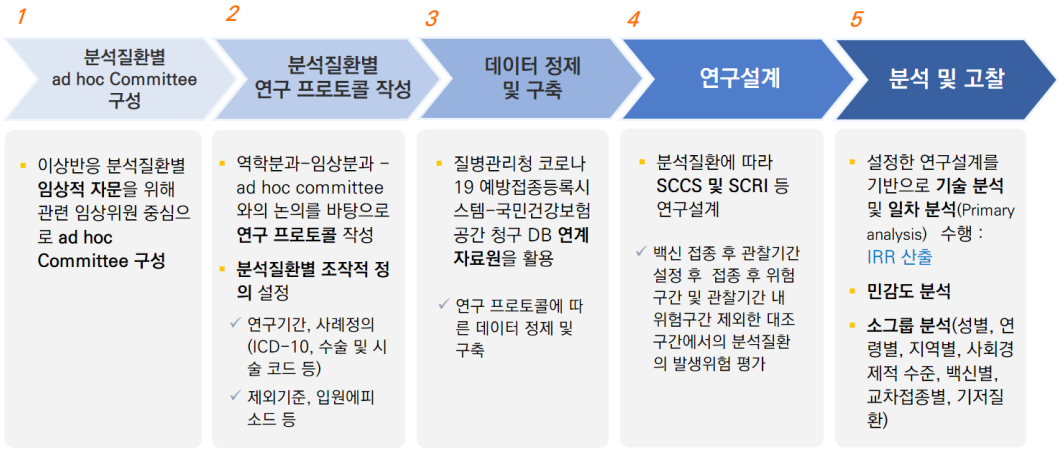


그림 3-2-2. 연관성 평가 연구 프로세스

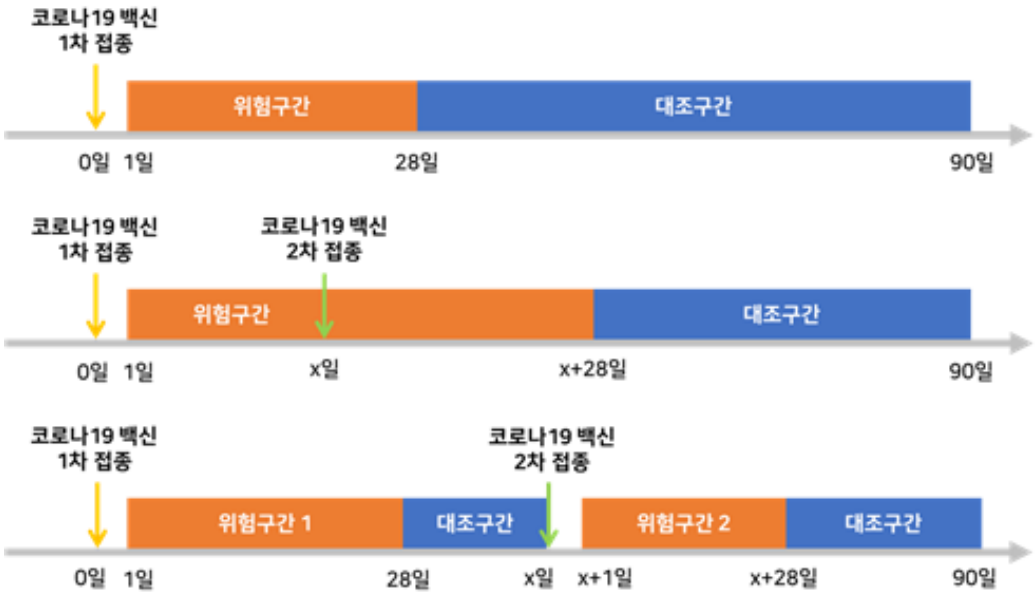


그림 3-2-3. SCCS를 적용한 일차분석 상황별 도식도(예시)

5. 인과성 평가

○ 분석결과에서 관찰된 연관성 결과는 인과관계를 판정하는 기준인 Bradford-Hill Criteria 및 Committee of US Surgeon General Criteria를 토대로 인과성 근거 평가하였다.

표 3-2-2. 인과적 평가 기준

기준(Criterion)	
Bradford-Hill	Committee of US Surgeon General
관련성의 강도(Strength of association)	관련성의 강도(Strength of association)
일관성(Consistency)	결과의 반복성(Replication of the findings)
특이성(Specificity)	연관성의 특이성(Specificity of the association)
시간적 선후 관계(Temporality)	시간적 선후 관계(Temporal relationship)
생물학적 용량-반응 관계(Biologic gradient)	용량-반응관계(Dose-response relationship)
개연성(Plausibility)	생물학적 개연성(Biological plausibility
기존 지식과의 일치성(Coherence to previous knowledge)	기존 지식과의 일치성(Coherence to previous knowledge)
실험(Experiment)	
유사성(Analogy)	
	가능한 다른 해석에 대한 고려 (Consideration of alternative explanations)
	노출의 중단(Cessation of exposure)

○ 해당 분석질환의 연구결과와 국내·외 인과적 근거 평가를 종합하여, 코로나19백신과 이상반응 간의 인과적 기준 충족을 검토하였다. 이를 토대로 위원회는 최종적으로 코로나19백신 접종과 이상반응 간의 인과성 평가 결론을 도출하였다.

제4장 최종 연구결과

1절 국내 · 외 신고모니터링 체계 현황

1. 국외

1) 미국[12)]

○ 미국의 대표적인 백신 이상반응 수동감시체계인 VAERS (Vaccine Adverse Event Reporting System)는 미국 질병통제예방센터(Centers for Disease Control and Prevention, CDC)와 식품의약품안전국(Food and Drug Administration, FDA)에서 공동으로 운영하고 있으며, 이는 코로나19 백신을 포함하여 미국에서 사용하는 백신의 안전성을 파악하는데 귀중한 정보를 제공한다.

○ 미국 CDC는 스마트폰 기반의 도구인 V-SAFE라는 능동감시체계를 이용하여 코로나19 예방접종 후 이상반응 발생 등의 건강상태를 확인할 수 있다. 이는 코로나19 예방접종 후 건강문제를 보고한 사람들에 대해 신속하게 반응할 수 있으며, 이를 기반으로 주요 이상반응 발생률과 증상을 추정 가능하도록 한다.

○ CISA Project (Clinical Immunization Safety Assessment Project)는 미국 CDC와 의료 연구센터(7개 기관) 간의 협력 네트워크로, 백신 안전성 문제에 대해서 미국 의료제공자 및 보건당국과의 논의와 임상연구, 안전성 이슈에 대한 임상적 상담, 관련 의사결정 등을 수행한다.

○ VSD (Vaccine Safety Datalink)는 능동감시체계로, 미국 CDC와 9개 의료기관이 협업하여 환자의 예방접종 및 건강기록데이터를 연계함으로 특정 백신을 접종한 사람들에게서 발생하는 이상반응 등을 평가한다.

○ PRISM (Post-Licensure Rapid Immunization Safety Monitoring)은 기존의 VSD를 확장 및 보완하고자 미국 FDA에서 개발한 능동감시체계로, 예방접종등록 자료와 보험청구 자료를 이용하여 백신의 안전성을 확인한다.

○ BEST (Biologics Effectiveness and Safety System)는 미국 FDA의 CBER (Center for Biologics Evaluation Research)에서 운영/관리하는 능동감시체계로, 대규모 건강보험 청구자료 및 전자건강기록(EHR)데이터베이스를 이용하여 이상반응 사례에 대한 분석 및 연구를 수행한다.

12) https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/vaccines/reporting-systems.html

표 4-1-1. 미국의 백신 이상반응 감시체계 요약

감시체계	VAERS	V-SAFE	CISA Project	VSD	PRISM	BEST
성격	수동감시	능동감시				
운영기관	CDC, FDA	CDC	CDC, 의료연구센터	CDC	FDA의 Sentinel Initiative	FDA의 CBER
자료원	VAERS DB	V-SAFE DB	CISA Project DB	VSD DB	PRISM DB	BEST Initiative DB
신고/모니터링 주체	• 모든 사람 (접종 받은 자 본인, 보호자, 접종 제공자, 의료진, 제조업체 포함)	• 접종받은 자 본인 • 보호자	• 접종제공자 (의료인 등) • 의료서비스 제공자 • 예방접종 관련 부서	• VSD 조사관	• Sentinel Initiative 기관	• CBER 기관
신고 방법	• 보고 양식 작성(온라인/PDF) 후 우편, 전화, 웹, 팩스, 메일 등 방법으로 신고	• V-SAFE를 통한 SMS, 웹 설문으로 건강상태 보고 (스마트폰 이용)	• 전화/웹페이지를 통해 CISA COVIDvax에 백신 안전성 관련 임상 상담요청서 제출	• 참여 의료기관의 예방접종자료, 의료기록, 의료 기관 방문조사 등을 통해 데이터 수집	• 데이터 파트너의 예방접종등록, 보험청구자료를 통해 데이터 수집	• 주요 파트너의 건강보험청구 자료/EHR을 통해 데이터 수집
보고 체계	(1) VAERS 신고로 데이터 수집 (2) MedDRA 시스템을 통해 코딩 (3) VAERS 웹사이트/CDC WONDER 웹에 데이터 공개 (4) CDC/FDA로 데이터 전송되어 백신 안전성 관련 분석·연구	(1) V-SAFE 설문 조사를 통해 데이터 수집 (2) CDC 분석·연구	(1) 의료인 등의 임상 상담 요청 (2) 요청된 사례에 대해 CDC CISA 임상직원의 검토 (3) 백신 안전성 관련 상담 및 자문 제공 (4) CISA 백신 안전성 관련 분석·연구	(1) VSD 참여 의료 기관의 데이터 수집 (2) 수집된 자료를 통한 분석 및 연구 (3) 연구결과 VAERS에 보고	(1) 데이터 수집 (2) 분석·연구	(1) 데이터 수집 (2) 분석·연구
보고서 및 실마리정보 탐색	• MMWR COVID-19 보고서 • 코로나19 이상반응 사례에 대해 PRR, EBGM 산출 • 코로나19백신 접종 후 이상반응 관찰 및 기대 배경발생률 비교	• 코로나19백신 접종 후 이상반응 발생률 추정	• 특정 집단별 (임신부/영유아/어린이/청소년/성인/고령자) 코로나19백신 안전성 관련 임상연구	• 코로나19백신 접종 후 이상반응 RCA 분석	• 코로나19백신 안전성 연구 및 주요 이상반응 배경발생률 산출	• 코로나19백신 접종 후 AESI의 배경발생률 산출

▣ VAERS (Vaccine Adverse Event Reporting System)[13)14)15)16)17)]

○ VAERS (Vaccine Adverse Event Reporting System)는 CDC (Centers for Disease Control and Prevention)와 FDA (Food and Drug Administration, FDA)가 공동으로 설치 및 운영하는 수동 감시체계이다. VAERS는 환자, 의료진, 제조업체 등이 보고한 이상반응 사례를 수집하고, 수집한 자료는 실마리 정보(signal)를 발견하기 위한 것으로, 백신접종 후 의심되는 이상반응의 모니터링, 백신과 관련된 잠재적인 위험요소 식별, 새로 허가된 백신의 안전성 평가 등의 정보를 수집하여 분석하는 것을 목표로 한다.

○ 예방접종 후 이상반응 발생 시, 누구든 이상반응 보고양식(온라인, PDF)에 기입하여 우편, 전화, 웹, 팩스, 메일 등 다양한 경로로 신고한다. 보고 시 예방접종과 이상반응 사이의 발생간격에 대한 제한은 없으며, 환자가 반드시 의료기록을 보고하지 않아도 된다. 보고된 이상반응은 모두 코드화되어 VAERS 데이터베이스에 입력되는데, 이때 전 세계적으로 사용되는 국제 코딩 시스템인 MedDRA (Medical Dictionary for Regulatory Activities) 시스템을 통해서 코딩되고 있다.[18)]

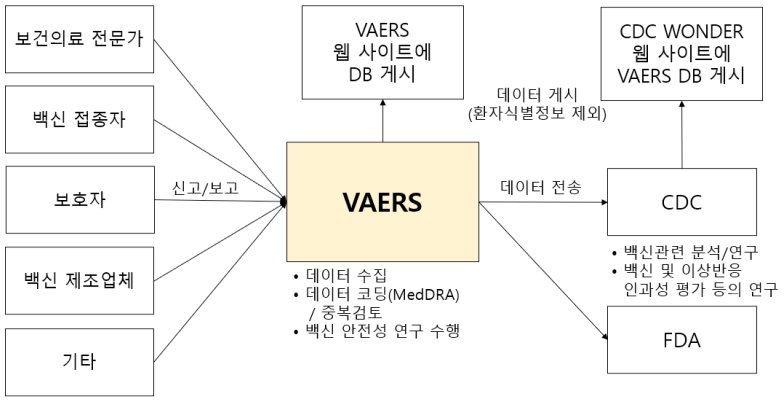
○ VAERS는 모든 사람의 신고를 받으므로 드문 이상반응을 감지하는 조기경보시스템의 역할을 할 수 있고, 데이터를 공개적으로 사용할 수 있는 강점이 있으나, VAERS에서 보고되는 데이터만으로는 백신이 보고된 이상반응과의 인과성 여부를 결정할 수 없다는 제한점이 있다.

○ 현재 코로나19에 대해서 CDC와 FDA는 VAERS 데이터를 이용하여 백신의 안전성 정보를 평가하기 위해 자발적 이상반응 사례 보고자료를 데이터 마이닝 기법을 적용하여 분석함으로써 실마리 정보를 탐색한다. 데이터 마이닝 기법에 대해서는 보고분율비(Proportional Reporting Ratios, PRR)와 경험적 베이즈 기하평균(Empirical Bayesian Geometric Means, EBGM)을 산출하여 보고하고 있는데, PRR은 CDC에서 잠재적 실마리 정보 탐지를 위해 산출하고 있으며, EBGM은 FDA에서 수행하고 있다.

표 4-1-2. 미국 VAERS (Vaccine Adverse Event Reporting System)

구분	내용
감시체계 명	VAERS (Vaccine Adverse Event Reporting System)
운영(관리) 기관	• CDC (Centers for Disease Control and Prevention) • FDA (Food and Drug Administration)
성격	수동감시

13) 임은선, et al. "미국과 유럽의 코로나19 백신 안전성 모니터링을 위한 특별 관심 대상의 이상사례." 한국보건사회약료경영학회지 9.1 (2021): 48-61.
14) Shimabukuro, Tom T., et al. "Safety monitoring in the vaccine adverse event reporting system (VAERS)." Vaccine 33.36 (2015): 4 398-4405.
15) Shay, David K. "Safety Monitoring of the Janssen (Johnson &Johnson) COVID-19 Vaccine-United States, March-April 2021." MMWR. Morbidity and Mortality Weekly Report 70 (2021).
16) https://www.cdc.gov/vaccinesafety/research/publications/index.html#anchor_1639772389647
17) Vaccine Adverse Event Reporting System (VAERS) Standard Operating Procedures for COVID-19
18) https://vaers.hhs.gov/docs/VAERSDataUseGuide_en_September2021.pdf

구분	내용
목적	• 환자, 의료진, 제조업체 등이 보고한 이상반응 사례 정보를 수집하고, 수집한 자료는 안전성 실마리정보 탐색을 위한 것으로, 예방접종 후 이상반응 정보를 수집하여 분석하는 것을 목적으로 함
자료원	VAERS DB
이상반응 신고 보고 체계	▣ 신고주체 • 접종 받은자(본인) 또는 보호자, 의료진, 백신 제조업체를 포함하여 모든 사람
	▣ 신고방법 • 온라인 또는 PDF 보고양식을 작성하여 우편, 전화, 웹, 팩스, 메일 등 다양한 경로를 통해 보고
	▣ 보고체계  • 신고주체가 이상반응 보고양식에 따라 보고를 하면 VAERS에서 데이터를 수집함 • 수집된 데이터의 코딩(MedDRA) 및 검토(중복정리 등) 후, CDC와 FDA에 전달되어 관련된 분석 및 연구 등에 활용할 수 있도록 함 • 수집된 데이터는 VAERS 사이트 또는 CDC WONDER 시스템에 게시하여 일반대중이 이용할 수 있도록 하고 있으나, 이는 초기 보고데이터만 포함된 자료임(의료기록 데이터와 후속조치 중 보고된 수정사항이 포함된 업데이트 데이터는 데이터 일관성을 포함한 여러 이유로 공개하지 않고, 분석 및 연구에 사용됨) • VAERS가 수집한 정보를 통해 특정 백신 이후에 보고된 이상반응의 패턴 또는 비정상적으로 많은 수의 이상반응을 통해 신호(signal)를 식별하면, CDC의 VSD 또는 CISA 프로젝트와 같은 안전 시스템에서 추가 연구를 수행함
수집항목	<1단계> 환자정보 • 이름, 생년월일, 성별, 이메일, 연락처, 지역 • 예방접종일(시간), 이상반응 발생일(시간), 예방접종 시 연령, 신고일 • 접종 당시 임신여부 • 접종 당시 복용 중인 의약품 • 병력(질환력/기저질환) 및 알레르기, 건강상태 <2단계> 신고자 정보 • 이름, 환자와의 관계, 주소, 연락처, 이메일 • 환자의 이상반응에 대해 추가확인을 위해 연락할 수 있는 의료인의 이름, 연락처 <3단계> 접종장소 정보 • 접종장소, 팩스, 신고자 정보와 접종장소 정보의 동일여부, 접종장소 유형(병원, 약국, 보건소, 요양원, 학교 등)

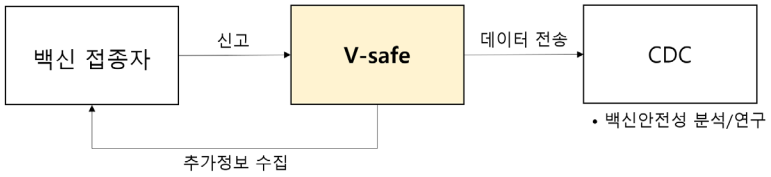
구분	내용
수집항목	<4단계> 백신 관련 정보 • 백신명, 로트번호, 제조회사, 접종부위, 접종량 • 이상반응 종류 - 질환(AESI) : 급성심근경색, 응고장애, 다기관염증 증후군, 심근심낭염, 뇌졸중, 충수염, 벨마비, 횡단척수염, 아나필락시스, 사망, 길랭-바레증후군, 가와사키증후군, 기면증/탈력 발작, 경련/발작, 임신 중 예방접종, 경련/발작, COVID-19 disease - 증상 : 피로, 주사 주위 통증, 두통, 근육통, 열, 오한, 관절 통증, 메스꺼움, 설사, 부종, 복통, 홍반, 가려움, 구토, 발진 등 • 이상반응 사례와 관련된 의료검사 및 실험실(laboratory) 결과 • 환자 회복여부 • 이상반응 진행상황 : 외래 진료, 긴급치료, 입원, 생명을 위협하는 질병, 장애/영구적 손상, 사망, 선천적 기형 또는 선천적 결함 <5단계> 이상반응 관련 추가정보 • 예방접종일 이전 1개월 이내 접종한 백신 : 백신명, 제조회사, 로트번호, 접종부위, 접종량, 접종일 • 이전 예방접종 이후 이상반응 경험 여부 • 인종(히스패닉 또는 라틴계 등)
보고서	• MMWR(Morbidity and Mortality Weekly Report) COVID-19 보고서 • 코로나19백신의 안전성 및 유효성에 대한 연구를 하여 최신 과학정보를 제공함
실마리정보 탐색	• 코로나19백신 접종 후, 보고된 이상반응 데이터를 수집하여 기술 분석(Descriptive analysis), AESI 관련 개별 보고서 검토 등을 통해 실마리 정보(signal)를 발견함 • CDC와 FDA는 코로나19백신 안전성 정보를 평가하기 위해 VAERS의 이상 반응 보고자료에 데이터 마이닝 기법(PRR, EBGM)을 적용하여 분석함으로 실마리정보를 탐색함 ※PRR(보고분율비, Proportional Reporting Ratios)은 CDC에서 잠재적 실마리정보 탐색을 위해 수행됨 ※EBGM(경험적 베이즈 기하평균, Empirical Bayesian Geometric Means)은 FDA에서 수행됨 • 코로나19백신 접종 후 이상반응 관찰(Observed)과 기대(Expected) 배경발생률 비교
출처	https://www.cdc.gov/vaccinesafety/ensuringsafety/monitoring/vaers/index.html https://vaers.hhs.gov/index.html

▣ V-SAFE

○ V-SAFE는 미국 CDC에서 스마트폰을 기반으로 한 능동감시체계로, 코로나19 발생 이후 새롭게 개발되었다. 문자메시지와 웹 설문조사를 통해 백신 접종 이후의 상태를 확인하고 있으며, 이를 기반으로 주요한 이상반응 발생률과 증상 및 상태 추정이 가능하다.

표 4-1-3. 미국 V-SAFE

구분	내용
감시체계 명	V-SAFE
운영(관리) 기관	CDC
성격	능동감시
목적	• COVID-19 백신접종 후 맞춤형 건강진단 제공 • 실시간 COVID-19 백신의 안전성 모니터링 확인
자료원	V-SAFE DB

구분	내용
이상반응 신고 보고 체계	▣ 신고주체 • 접종받은 자(본인) 또는 보호자 (5세 이하 어린이는 부모가 등록 가능)
	▣ 신고방법 • V-SAFE를 통해 발송된 SMS 또는 웹 설문에 예방접종 후 건강상태 신고 및 보고
	▣ 보고체계  • 스마트폰을 이용하여 V-SAFE 홈페이지에서 건강상태 정보를 입력 후, 보고된 이상반응에 대한 정보가 필요한 경우 CDC 직원이 전화하여 상태확인 및 추가정보 를 수집함 • 모든 V-SAFE 알림은 스마트폰으로 전송됨 • 수집된 데이터는 CDC로 전송되어 백신 안전성 모니터링을 지원함 ※ 수집된 데이터에서 임신부 관련 데이터를 별도로 검토하여, 임신부 관련 후속조치 를 위해 임신부의 등록 및 추적조사 수행
수집항목 (신고질환/증상 항목)	<1단계> 인적사항 이름, 연락처, 기타 요청된 정보 <2단계> 백신 관련 정보 백신명, 접종횟수, 접종량(예방접종 기록카드 참조) <3단계> 건강진단 건강상태 관련 설문
실마리 탐지	수집된 데이터를 활용하여 코로나19 예방접종 이후 국소 및 전신반응의 발생률을 산출하며, 임상적으로 주요한 이상반응 질환 및 증상, 발생률을 추정함
출처	https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/vaccines/safety/vsafe.html

▣ CISA Project (Clinical Immunization Safety Assessment Project)[19][20]

○ CISA Project는 CDC와 7개의 의료연구기관 등 백신 안전성 관리 분야의 전문가로 구성된 국가 네트워크로, 백신의 안전성 관련 임상연구수행을 위해 2001년 설립되었다. 백신의 안전성 이슈에 대해 임상적 상담 및 백신관련 의사결정 등을 지원하고, 이상반응 발생 가능성이 높은 사례에 대한 평가방법 개발, 위험요인과 예방을 위한 임상연구를 수행한다.

19) https://www.cdc.gov/vaccinesafety/ensuringsafety/monitoring/cisa/index.html
20) Kim, Hyun Jeong, et al. "Selecting the Priority Research Topics Addressing Unmet Post-immunization Safety Needs: A Model for Generating Research Proposal and Designing a Questionnaire for the Clinical Experts." Korean Journal of Clinical Pharmacy 29.3 (2019): 173-185.

표 4-1-4. 미국 CISA Project (Clinical Immunization Safety Assessment Project)

구분	내용
감시체계 명	CISA Project (Clinical Immunization Safety Assessment Project)
운영(관리) 기관	CDC, 의료연구센터 간의 협력
성격	능동감시
목적	• 개인수준의 이상반응에 대한 이해를 향상시키고자 함 • 백신 이상반응의 복잡한 사례에 대한 임상사례 검토 및 임상 상담 제공 • COVID-19 백신 사용에 대한 임상지침 및 임상 고려사항에 대한 자문 제공 • 예방접종 후 의심되는 이상반응에 대한 감시 강화에 기여
자료원	CISA Project DB
이상반응 신고 보고 체계	▣ 신고주체 • 접종제공자(의료인 등) 및 의료서비스 제공자 또는 관련 부서 등
	▣ 신고방법 • 전화 또는 웹페이지를 통해 CISA COVIDvax에 상담 요청서 제출
	▣ 보고체계 • 상담요청 이후, CDC CISA 임상직원은 상담요청서 검토 후 상담 서비스를 제공함 • CISA는 수집된 개별 임상사례를 검토 및 활용하여 백신 안전성에 대한 임 상연구를 수행하고, 백신 접종 가이드라인 개발을 위한 국내·외 정책 입안자 들에게 전문가 자문을 제공함 ※ 현재 CISA Project Sites (7개) Boston Medical Center, Cincinnati Children's Hospital Medical Center, Columbia University, Duke University, Johns Hopkins University, Kaiser Permanente Northern California, Vanderbilt University Medical Center
수집항목	<1단계> 필수정보 상담요청 주제, 상담요청자 직위(임상의, 미디어, 교육자, 일반 대중), 이메일, 상담요청 내용 <2단계> 추가정보 상담요청자 이름, 직위/직업(공중보건부서 또는 기관과 관련되어 있는지 여부), 회사/조직, 연락처, 추가 이메일, 주소
실마리 탐지	• 특정 집단별(임신부, 영유아, 어린이·청소년, 성인(18-64세), 고령자(65세 이상)) 코로나19백신 안전성 관련 임상연구 수행
출처	https://www.cdc.gov/vaccinesafety/ensuringsafety/monitoring/cisa/index.html

▣ VSD (Vaccine Safety Datalink)[21][22]

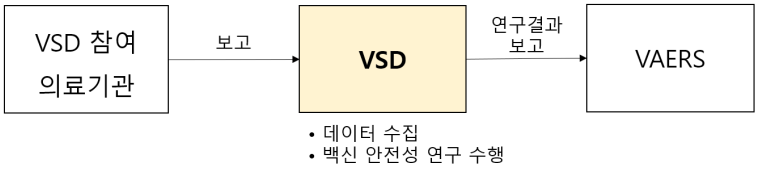
○ CDC는 백신의 안전성을 모니터링하고 예방접종 후 의심되는 드물거나 심각한 이상반응에 대한 연구를 수행하기 위해 1990년에 CDC의 예방접종 안전사무소와 9개의 의료기관 간의 협력 프로젝트인 VSD를 구축하였다. 미국의 능동감시체계인 VSD는 기존에 제기된 이상반응 사례와 잠재적인 이상반응 사례를 수집하여 안전성 연구를 수행하고, 신속 주기분석(Rapid Cycle Analysis, RCA) 방법을 통해 백신접종 후 의심되는 이상반응을 실시 간(near real-time)으로 감지하여 가능한 위험을 신속하게 알리고 있다.

21) https://www.cdc.gov/vaccinesafety/ensuringsafety/monitoring/vsd/index.html
22) Jeong, Na-Young, et al. "An Introduction of the Active Vaccine Safety Surveillance System in Foreign Countries." Journal of Health Informatics and Statistics 44.4 (2019): 317-330.

○ VSD는 참여 의료기관의 예방접종기록과 여러 HMO (Health Maintenance Organization) 자료와 연계하여 전 연령에 대하여 데이터 수집 및 분석/연구를 수행하고 있으며, 어린이와 청소년의 예방접종 후 아나필락시스 위험을 조사한 연구, 65세 이상의 백신 유효성 연구, 백신접종 추적체계의 유용성 연구 등에 이용되었다. 또한 임신 중의 예방접종과 관련한 연구를 발표했으며, 임신 중 백신의 안전성을 평가하는 연구에도 이용되고 있다.

○ VSD의 자료는 주(week) 단위로 업데이트되며, 이러한 특성을 활용하여 신속 주기분석(RCA) 방법을 통해 백신 안전성 평가를 수행한다.

표 4-1-5. 미국 VSD (Vaccine Safety Datalink)

구분	내용
감시체계 명	VSD (Vaccine Safety Datalink)
운영(관리) 기관	CDC의 ISO (Immunization Safety Office)
성격	능동감시
목적	• 인구집단 대상의 주요 백신 안전성 문제에 대한 연구수행 • 기존에 제기된 이상반응 사례를 확인하고, VAERS를 통해 확인된 잠재적인 이상반응 간의 안전성 연구 수행 • 새로운 백신이 허가되거나 권장사항이 있을 때, 발생 가능한 이상반응을 모니터링하며, 백신 위원회에 해당 정보를 제공함
자료원	VSD DB
이상반응 신고 보고 체계	▣ 모니터링 주체 • VSD 조사관
	▣ 모니터링 방법 • VSD 참여 의료기관의 예방접종자료, 의료기록 HMO (Health Maintenance Organization) 자료, 의료기관 방문조사 등을 통해 데이터 수집 ※ VSD 참여 의료기관 (9개) Kaiser Permanente Washington, Harvard Pilgrim Health Care Institute, HealthPartners Institute, Kaiser Permanente Northwest, Kaiser Permanente Northern California, Kaiser Permanente Colorado, Denver Health, Marshfield Clinic Research Institute, Kaiser Permanente Southern California
	▣ 보고체계  • VSD 참여 의료기관의 백신정보와 예방접종 후 의심되는 이상반응 등이 포함된 전자건강데이터를 수집하고, VSD는 수집된 자료를 통해 의학문헌 또는 VAERS에서 제기된 이상반응과 관련된 연구를 수행함 • 연구결과는 VAERS에 보고하여 이후 연구 및 분석에 활용될 수 있도록 함

구분	내용
수집항목	• VSD 참여 의료기관의 전자건강기록 데이터, 예방접종기록, 외래환자 및 클리닉 방문기록, 응급실 방문 기록, 병원 퇴원진단코드, 절차코드, 출생 및 사망 증명서 정보 및 가족, 등록 및 인구통계 • 이상사례 신고질환(AESI)에 대한 정보 ※ AESI (ICD-10코드로 수집되고 있음) 급성파종뇌척수염, 급성심근경색, 급성호흡곤란 증후군, 아낙필라시스, 충수염, 벨마비, 경련/발작, 파종성 혈관내 응고장애, 뇌염/척수염/뇌척수염, 길랑-바레증후군, 면역성혈소판감소증, 가와사키증후군, 다기관염증 증후군, 심근염/심낭염, 기면증/탄력발작, 폐색전증, 뇌졸중, 혈전성 혈소판감소증 자반, 횡단성 척수염, 정맥혈전색전증, 급성호흡곤란 증후군
실마리 탐지	• 주(week)단위로 업데이트되는 VSD 데이터를 이용하여 코로나19백신 접종 후 이상반응에 대해 실시간으로(near real-time) RCA 분석 모니터링 수행
출처	https://www.cdc.gov/vaccinesafety/ensuringsafety/monitoring/vsd/index.html

▣ PRISM (Post-Licensure Rapid Immunization Safety Monitoring)[23][24][25]

○ 미국 FDA는 기존의 VSD를 확장 및 보완하고자 PRISM (Post-Licensure Rapid Immunization Safety Monitoring)라는 능동감시체계를 개발하였으며, 현재는 미국 FDA의 Sentinel Initiative에서 수행되고 있다.

○ PRISM은 VSD보다 많은 수의 환자들에 대한 정보를 가지고 있으며, 데이터 파트너로부터 수집된 자료를 이용하여 예방접종과 이에 따른 이상반응에 대한 감시 및 백신 안전성 문제를 확인하는 연구 및 분석방법 등을 개발하고 있다.

표 4-1-6. 미국 PRISM (Post-Licensure Rapid Immunization Safety Monitoring)

구분	내용
감시체계 명	PRISM (Post-Licensure Rapid Immunization Safety Monitoring)
운영(관리) 기관	FDA의 Sentinel Initiative
성격	능동감시
목적	• 기존의 VSD 확장 및 보완 • 백신과 이상반응 간 사례 감시 • 백신 안전성 감시 및 문제 확인
자료원	PRISM DB
이상반응 신고 보고 체계	• 보험 가입자의 거주지에 기초한 주(state)의 예방접종등록 자료, 데이터 파트너인 4개의 보험회사 (Health Plan)에 등록된 자료로부터 얻은 보험청구자료를 통해 데이터 수집 • 데이터 파트너를 통해 수집된 자료를 이용해 백신-이상반응에 대한 감시 수행 및 백신 안전성 문제를 확인하는 연구 및 분석방법 등 개발

23) https://www.cdc.gov/vaccines/hcp/conversations/ensuring-safe-vaccines.html
24) Baker, Meghan A., et al. "Post-licensure rapid immunization safety monitoring program (PRISM) data characterization. " Vaccine 31 (2013): K98-K112.
25) https://www.sentinelinitiative.org/

구분	내용
수집항목	• 보험청구자료 • 예방접종 등록자료 • 사망 등록자료 • 이상반응 신고질환(Adverse health outcome of interest)에 대한 정보 ※ 이상반응 신고질환 제1형 당뇨병, 특발성 혈소판 감소성 자반증, 쇤라인 자색반, 틱, 경련, 길랭-바레증후군, 벨마비, 횡단척수염, 급성파종뇌척수염, Optic neuritis, 포도막염, 상완신경염, 기면증, 심근염, 심낭염, 가와사키병, 기관지경련, 장중첩증, 자연유산, 사산, 전신성 홍반성 루푸스, 류마티스관절염, 소아기 류마티스관절염, 아낙필라시스
실마리 탐지	• 코로나19백신 안전성 연구 • 코로나19백신 접종 후 의심되는 주요 이상반응 배경발생률 산출
출처	https://www.cdc.gov/vaccines/hcp/conversations/ensuring-safe-vaccines.html

▣ BEST (Biologics Effectiveness and Safety) Initiative[26]

○ 미국 FDA에서는 BEST 시스템을 활용하여 백신과 이상반응 간의 능동감시를 진행하고 있다. BEST는 대규모 건강보험 청구자료 및 전자건강기록 데이터베이스를 이용하여 분석기반을 구축하고 연구방법을 개발하는 것을 목적으로 하며, 현재 코로나19의 AESI 질환에 대하여 분석 및 연구를 수행한다.

표 4-1-7. 미국 BEST (Biologics Effectiveness and Safety) Initiative

구분	내용
감시체계 명	BEST (Biologics Effectiveness and Safety) Initiative
운영(관리) 기관	FDA의 CBER (Center for Biologics Evaluation and Research)
성격	능동감시
목적	• 여러 데이터(data source)와 신속한 쿼리를 사용하여 이상반응 사건(events) 감지 또는 평가 • 특정 집단에서의 백신 안전성 연구 • 데이터베이스를 이용한 분석기반 구축, 연구방법 개발
자료원	BEST Initiative DB
이상반응 신고 보고 체계	• BEST 주요 파트너의 건강보험청구자료(민간보험회사 청구 목적으로 수집), 전자건강기록(EHR) (의료시설에서 임상치료 및 청구목적으로 수집)을 통해 데이터 수집 ※현재 BEST의 주요 파트너 Acumen, IBM Federal Healthcare, IQVIA, Columbia University, MedStar Health, BlueCross BlueShield of America, OHDSI, OneFlorida, University of California 및 여러 제휴 파트너 • 전문가 검토, 문헌검토 등을 통해 선정된 코로나19백신 접종 후 의심되는 이상 반응 질환 목록에 대하여 백신 안전성 관련 분석 및 연구 수행
수집항목	• BEST 주요 파트너의 건강보험 청구자료, 전자건강기록(EHR) • 이상반응 신고 질환(AESI) ※ 이상반응 신고 질환 급성심근경색, 아나필락시스, 충수염, 벨마비, 심부정맥혈전증, 파종성 혈관내 응고장애, 뇌척수염/뇌염, 길랭-바레 증후군, 면역성혈소판감소증, 다기관염증 증후군, 심근염/심낭염, 기면증, 폐색전증, 뇌졸중, 횡단척수염

26) https://www.fda.gov/vaccines-blood-biologics/safety-availability-biologics/cber-biologics-effectiveness-and-safety-best-system

구분	내용
실마리 탐지	코로나19백신과 관련된 AESI의 발생률 연구를 수행하여 배경발생률 산출 및 사례분석 수행
출처	https://www.fda.gov/vaccines-blood-biologics/safety-availability-biologics/covid-19-vaccine-safety-surveillance https://www.fda.gov/vaccines-blood-biologics/safety-availability-biologics/cberbiologics-effectiveness-and-safety-best-system

2) 캐나다

○ 캐나다 공중보건국(Public Health Agency of Canada, PHAC)은 보건부(Health Canada)와 협력하여 백신안전성 감시체계를 운영 및 관리하고 있다. 캐나다의 CAEFISS (Canadian Adverse Events After Immunization Surveillance System)는 수동 및 능동감시를 모두 포함하는 감시체계로, 연방 및 주(federal, provincial and territorial, FPT) 등에서의 자발적 보고인 수동감시와 IMPACT (Immunization Monitoring Program ACTive)라는 능동감시체계가 함께 운용되고 있다.

○ IMPACT (Immunization Monitoring Program ACTive)는 CAEFISS에 포함되는 능동감시체계로, 어린이의 예방접종 및 백신으로 예방할 수 있는 질병에 대한 심각한 이상반응에 대해 모니터링하는 12곳 기관의 3차 소아과 병원으로 구성된 네트워크이다. 각 센터는 전문 간호 감시요원을 통해 특별관심 이상반응(Adverse Event of Special Interest, AESI) 사례를 탐색하여 지역 및 보건당국에 보고한다.

표 4-1-8. 캐나다의 백신 이상반응 감시체계 요약

감시체계	CAEFISS	IMPACT
성격	수동/능동감시	능동감시
운영(관리) 기관	PHAC (Public Health Agency of Canada)	캐나다 소아과학회 (Canadian Pediatric Society)
목적	• 백신 안전성을 지속적으로 모니터링 • 이전에 확인된 백신관련 이상반응의 빈도/중증도 증가식별 • AEFI 등 백신관련 발생 가능한 이상반응 식별 • 예방접종 관련 결정에 도움이 될 AEFI 관련 정보 제공 • 추가조사/연구가 필요한 영역 식별	• 백신 안전성 모니터링 • 예방 가능한 질병의 패턴 모니터링 • 수동감시체계 보완 • 공중보건활동 지원 • 백신접종 후 이상반응 감지 • 캐나다 예방접종 프로그램 체계가 잘 작동하는지 평가 및 정보제공
자료원	CAEFISS DB	CAEFISS DB
신고 주체 (모니터링 주체)	• 의료인, 접종받은 자 본인 또는 보호자 • IMPACT 센터 내 감염질환 전문 간호 감시요원	• IMPACT 센터 내 감염질환 전문 간호 감시요원
신고 방법	• 접종받은 자 본인 또는 보호자는 의료인에게 부작용 보고를 요청함 • 의료인은 제공되는 양식을 작성하여 신고 • IMPACT 센터 내 감염질환 전문 간호 감시요원은 이상반응 사례 신고/보고	• 전문 간호 감시요원이 참여병원 환자들의 입원목록 및 퇴원진단코드 검토, 병동 방문, 감염병 전문가와의 상호작용 등의 방식으로 데이터 수집

감시체계	CAEFISS	IMPACT
보고체계	(1) 신고(IMPACT 센터 보고 포함) (2) 지역보건소/지역(준/주) 전달 (3) CAEFISS에 데이터 입력 (4) 캐나다 공중보건국(MHPD)과 협력	(1) 모니터링(IMPACT 센터) (2) 이상반응 신고/보고 (3) 지역 보건소/지역(주 등) 전달 및 CAEFISS에 데이터 입력 (4) 캐나다 공중보건국(MHPD)과 협력
보고서 및 실마리정보	• Reported side effects following COVID-19 vaccination in Canada – weekly report • 코로나19백신 접종 후 의심되는 이상반응 발생률 산출 및 심각한 이상반응 사례(SAE)분석	• IMPACT vaccine safety publications • 코로나19백신 접종 후 소아의 주요 이상반응 발생률 산출, 심각도, 감시결과 보고 등의 연구를 통해 실마리정보(signal) 감지

▣ CAEFISS (Canadian Adverse Events After Immunization Surveillance System)

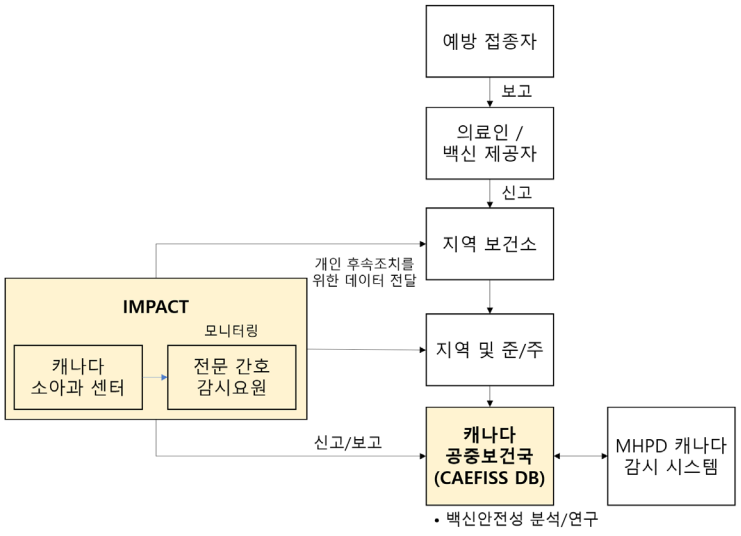
○ 캐나다의 예방접종 후 이상반응 모니터링 시스템인 CAEFISS는 캐나다의 공중보건부인 PHAC (Public Health Agency of Canada)에서 관리하며 수동감시(federal, provincial and territorial의 자발적 보고) 및 능동감시를 모두 포함하는 포괄적인 백신안전 감시시스템이다.

○ 접종받은 자, 의료서비스 제공자(의사 등)가 이상반응에 대해 지역 보건소에 신고/보고를 하면 지역 및 준/주 등(federal, provincial and territorial, FPT)의 보건 공무원은 보건당국에 보고 후 해당 이상반응을 검토한다. 검토된 데이터는 CAEFISS 데이터베이스에 수집된다. 이외 백신을 포함한 모든 약물의 제조업체는 심각한 이상반응과 예상치 못한 이상반응에 관해 캐나다 보건부(Health Canada) 건강 제품 및 식품파트(Health Products and Food Branch, HPFB) 내 MHPD (Marketed Health Products Directorate)라는 감시프로그램(Canada Vigilance Program) 보고 데이터도 포함한다.

○ IMPACT (Immunization Monitoring Program ACTive)는 소아과 병원에 기반을 둔 전국 능동감시 네트워크로, 예방접종 후 이상반응에 대한 병원 사례를 지역보건소, 연방/주(FPT) 보건 공무원 등에 보고하여 CAEFISS 데이터베이스에 수집된다.

○ 해당 감시체계를 통해 수집된 데이터를 활용하여 예방접종 후 의심되는 이상반응에 대한 보고서를 매주 게시하고 있다. 이외 연구가 필요한 영역에 대해 연구하고 심각한 이상반응 사례(Serious Adverse Event, SAE)의 분석결과를 제시한다.

표 4-1-9. 캐나다 CAEFISS (Canadian Adverse Events After Immunization Surveillance System)

구분	내용
감시체계 명	CAEFISS (Canadian Adverse Events After Immunization Surveillance System)
운영(관리) 기관	PHAC (Public Health Agency of Canada)
성격	수동/능동감시(수동, 능동 모두 포함하는 포괄적 감시체계)
목적	• 캐나다에서 시판되는 백신의 안전성을 지속적으로 모니터링 • 이전에 확인된 백신관련 이상반응의 빈도 또는 중증도의 증가를 식별함 • 예기치 않은 AEFI 등 이전에 알려지지 않은, 백신과 관련하여 발생 가능한 이상반응을 식별함 • 예방접종과 관련된 결정에 도움이 되도록 캐나다에서 시판되는 백신에 대한 AEFI 관련 정보를 적시에 제공함
자료원	CAEFISS DB
이상반응 신고 보고 체계	▣ 신고주체 • (수동) 의료인, 접종받은 자 본인 또는 보호자 • (능동) IMPACT 센터 내 감염질환 전문 간호 감시요원
	▣ 신고방법 • (수동) 접종받은 자 본인 또는 보호자는 의료인에게 부작용 보고를 요청하고, 의료인은 양식에 따라 작성하여 보고 • (능동) IMPACT 센터 내 감염질환 전문 간호 감시요원은 이상반응 사례에 대한 신고/보고
	▣ 보고체계  • 예방접종 제공자(의료서비스 제공자), AESI가 있는 환자를 돌보는 의료인 등이 이상반응 신고/보고함 • 이 외로 IMPACT (소아과 병원기반 능동감시)는 AESI를 PHAC에 전송하고, 환자의 후속 조치를 위해 지역 보건 공무원에 신고/보고함 • 지역보건소 및 지역 및 준/주로 신고된 데이터가 전송되어, 검토 후 캐나다 공중보건국 CAEFISS 데이터베이스에 데이터 수집되어 관리됨 • PHAC는 신호(signal)탐지분석 및 보고의 목적으로 CAEFI 데이터베이스에서 AEFI 보고서를 확인하고, 잠재적 신호가 확인되면 MHPD와 협력하여 CAEFISS 및 CVP 데이터 추출을 논의하여 캐나다에서 제공되는 백신과 관련된 규제조치를 시행함

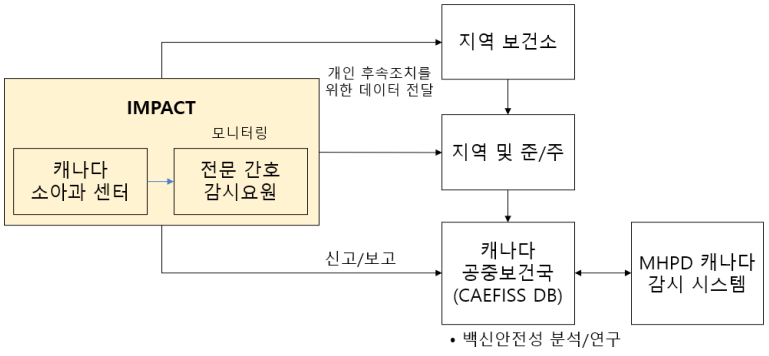
구분	내용
수집항목	<1단계> 환자 정보 이름, 건강번호, 주소(지역), 연락처, 피접종자와의 관계(본인/보호자) <2단계> 접종 및 이상반응 발생 시기의 환자 정보 접종 시간 및 장소, 접종일자, 성별, 생년월일(연령), 임신여부, 모유수유 여부, 인종, 신분(Indigenous status), 질환력(병력), 코로나19백신 접종 관련 정보(백신명, 제조회사, 접종용량, 유효기간 등) <3단계> 접종 오류 관련 정보 백신 유효기간 지남, 잘못된 백신접종, 부적절한 양의 백신접종 등 <4단계> 이전 이상반응 신고력(신고경험) <5단계> 신고자 정보 신고장소(요양보호소, 병원 등), 이름, 연락처, 주소(지역) <6단계> 이상반응 관련 상세정보 예방접종 후 이상반응 질환/증상이 나타나기까지의 기간(일) 및 처음 이상반응 질환/증상이 나타난 후 해결될 때까지의 기간(일) 국소적 반응 또는 백신접종 부위, 알레르기 반응, 피부/근육, 심혈관계 질환, 호흡기계, 신경학적 반응, 일반 증상 및 이외 증상들, 코로나19 특별관심 이상반응(AESI), 기타
보고서	Reported side effects following COVID-19 vaccination in Canada – weekly report (매주 금요일 게시)
실마리정보 탐색	코로나19백신 접종 후 의심되는 이상반응 발생률 산출 및 심각한 이상반응 사례(SAE) 분석
출처	https://www.canada.ca/en/public-health/services/immunization/canadian-adverse-events-following-immunization-surveillance-system-caefiss.html https://www.canada.ca/en/health-canada/services/drugs-health-products/medeffect-canada/canada-vigilance-program.html

▣ IMPACT (Impaction Monitoring Program)

○ IMPACT (Canadian Immunization Monitoring Program, ACTive)는 예방접종, 백신으로 예방할 수 있는 감염성 질환에 따른 이상반응에 대한 소아과 병원 기반의 능동감시 네트워크이다. 캐나다소아과학회(Canadian Pediatric Society)는 캐나다 공중보건기구(Public Health Agency of Canada)의 자금을 지원받아 운영하고 있으며, 캐나다의 소아과 3차 병원 12개(소아과 병상 약 9%)의 IMPACT 센터가 참여하고 있다. IMPACT 센터 내 감염병 전문가로 이루어진 간호 감시요원(nurse monitors)은 백신으로 예방 가능한 질병(vaccine-preventable disease, VPD)과 예방접종 후 의심되는 이상반응에 따른 병원의 입원사례를 조사하여 보고한다.

○ 각 IMPACT 센터 내에서 백신 관련 이상반응이 발생하면 캐나다 보건당국에 보고하여, 수집된 자료들은 국가 백신 안전성 감시프로그램인 CAEFISS (Canadian Adverse Events After Immunization Surveillance System)에서 이용할 수 있도록 한다.

표 4-1-10. 캐나다 IMPACT (Canadian Immunization Monitoring Program, ACTive)

구분	내용
감시체계 명	IMPACT (Impaction Monitoring Program, ACTive)
운영(관리) 기관	캐나다 소아과학회(Canadian Pediatric Society) (funded by the Public Health Agency of Canada)
성격	능동감시
목적	• 백신 안전성 또는 예방 가능한 질병의 패턴 모니터링 • 수동감시체계 보완 및 공중보건활동 지원 • 예방접종 후, 예상치 못한 이상반응 등 비정상적인 상황 감지 • 캐나다 예방접종 프로그램이 얼마나 잘 작동하는지에 대한 평가 및 정보제공
자료원	CAEFISS DB
이상반응 신고 보고 체계	▣ 모니터링 주체 • IMPACT 센터 내 감염질환 전문 간호 감시요원 ※ IMPACT 센터 (12개) Alberta children's hospital, B.C.children's hospital, Le Centre Mère-Enfant de Québec City, Children's hospital of Eastern Ontario, CHU-Sainte-Justine, IWK Health centre, Eastern Health Janeway Child Health and Rehabilitation Centre, The Montreal Children's Hospital, Royal University Hospital, Stollery Children's Hospital, The Hospital for Sick Children, Children's Hospital
	▣ 모니터링 방법 • 전문 간호 감시요원이 참여병원 환자들의 입원목록 및 퇴원진단코드 검토, 병동 방문, 감염병 전문가와의 상호작용 등의 방식으로 데이터 수집
	▣ 보고체계  • 전문 간호 감시요원이 데이터 수집을 한 후 이상반응 보고서를 작성함 • 후속조치를 위해 PHAC로 보고서를 전달하여 CAEFISS에 데이터를 입력함 • 개인수준의 후속조치를 위해서는 지역 및 주/준주 보건 공무원에게 보고서를 전달함
수집항목	• 신경학적 사건에 대한 입원 선별 발작, 뇌염, 혈소판 감소증, 예방접종 부위 농양/연조직염, 급성이완성마비(길랑바레증후군 및 무균성 수막염 포함), 예방접종 후 발생할 수 있는 기타 합병증 <1단계> AEFI (특별관심이상반응) 길랑-바레증후군을 포함한 AFP, 뇌병증/뇌염/골수염, 벨마비, 경련, 혈소판 감소증, 접종부위 반응 (연조직염, 농양), 백신관련 악화된 질병, 장중첩증, 수두 백신관련 질병, 기타 AEFI <2단계> 백신으로 예방 가능한 질병 백일해, 침습성 헤모필루스 인플루엔자 질환, 수두 대상포진, 인플루엔자, 침습성 폐렴구균 질환, 침습성 수막구균 질환
보고서	• IMPACT 분기별 뉴스레터를 통해 감시 및 연구 내용 업데이트 • IMPACT vaccine safety publications

구분	내용
실마리정보 탐색	• 코로나19백신 접종 후, 소아에서의 주요 이상반응 발생률 산출, 심각도, 감시결과 보고 등의 연구를 통해 실마리정보(signal) 감지
출처	https://cps.ca/en/impact https://cps.ca/uploads/impact/IMPACT_(By_topic)_publications_presentations_list_May_2021v3.pdf https://cps.ca/en/tools-outils/covid-19-information-and-resources-for-paediatricians

3) 유럽 및 영국

○ 유럽은 여러 국가와 연계 및 통합한 EMA (European Medicines Agency)에서 예방접종 후 의심되는 이상반응에 대해 EudraVigilance 수동감시체계 및 VAC4EU 능동감시체계를 통해 모니터링하고 있다.

○ 유럽의 EMA는 SPEAC (Safety Platform for Emergency vACcines) 프로젝트를 통해 코로나19백신 예방접종 후 주요 AESI인 각 질환별 사례정의 가이드라인과 알고리즘을 꾸준히 업데이트하고 있다. 또한 안전 신호(safety signal)를 평가하기 위해 PRAC (Pharmacovigilance Risk Assessment Committee)는 임상연구, 역학 및 약물역학 연구, 의학문헌 등의 검토를 통해 일반인구보다 접종받은 자들에게 높은 비율로 발생하는 의료사건 등의 비정상적이거나 예상치 못한 패턴을 찾음으로 백신의 안전성과 이익-위험성의 균형에 미치는 영향을 평가한다.

○ 영국은 MHRA (Medicines and Healthcare products Regulatory Agency)에서 Yellow Card Scheme 감시체계를 통해 의약품 또는 의료기기에 의심되는 이상반응에 대해 수집하고 모니터링을 수행하고 있다.

표 4-1-11. 유럽 및 영국 백신 이상반응 감시체계 요약

국가	유럽		영국
감시체계	EudraVigilance	VAC4EU	Yellow Card
성격	수동	능동	수동
운영(관리) 기관	EMA	EMA, VAC4EU	MHRA
자료원	EDBMS	VAC4EU DB	Yellow Card

국가	유럽		영국
신고 주체 (모니터링 주체)	• 접종받은 자 본인 • 보호자 • 의료인		• 접종받은 자 본인 • 보호자 • 의료인
신고 방법	• 웹사이트를 통해 신고	• Early-Covid-Vaccine-Monitor 프로젝트 수행 • 7개 EU 회원국 및 영국에서 보고된 이상반응 데이터 수집	• 온라인(Web)으로 신고 • 애플리케이션(APP)으로 신고 • 임상 IT시스템(의료전문가 전용)을 통해 신고
보고체계	(1) 각 국가별 신고 (2) EV gateway/EVWEB을 통해 데이터 수집 (3) EDBMS에서 데이터 재코딩, 중복탐지 (4) 데이터 추출, 변환 및 적재 (5) EVDAS를 통해 분석 및 연구 (6) ADRreports를 통해 데이터 및 관련 보고서 게시		(1) 신고 (2) MHRA의 Yellow Card를 통해 데이터 수집 (3) 수집된 데이터에 대해 지속적 검토 및 추가정보 수집 (4) 분석/연구
보고서 및 실마리정보	• 코로나19백신 유형별 이상반응 및 백신 안전성 월간 보고서 • 코로나19백신 접종 후 주요 이상반응 ROR(reporting odds ratio) 산출 • 코로나19백신 접종 후 주요 이상반응 인구특성별(성, 연령, 지역 등) 보고율 산출 • EurdraVigilance 데이터를 통해 이상반응 관찰(observed)과 기대(expected) 사례 비교분석 • 연령별, 성별로 계층화된 데이터(ECDC) 활용하여 이상반응 사례 검토 및 백신과의 연관성 평가	• 코로나19백신 접종 후 의심되는 이상반응의 발생률 산출 • 실시간(near real-time)으로 환자보고 ADR 발생률 산출 • 후향적 코호트 연구 수행 (코로나19백신 접종 전후의 AESI 발생률 모니터링)	• Coronavirus vaccine -weekly summary of Yellow Card reporting • Sequential test (순차적 모니터링)를 통해 잠재적신호 평가 및 이상반응 관찰(observed)과 기대(expected) 사례 비교분석 • 코로나19백신 접종 후 보고된 이상반응 사례를 EBGM 통계적 방식을 통해 안전성 신호 감지 • 백신 접종 후 이상반응의 배경 발생률 산출

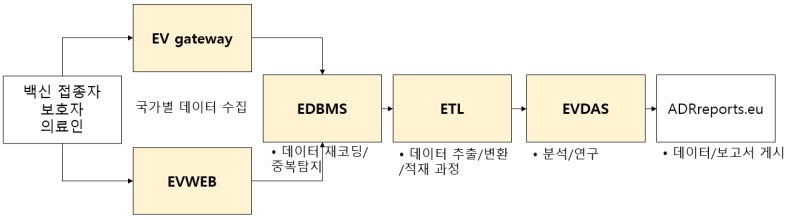
▣ EudraVigilance

○ 유럽 EMA (European Medicines Agency)는 유럽연합(EU)에서 승인된 코로나19 치료제, 백신 및 기타 의약품의 안전성과 효과를 모니터링하고 있다. EudraVigilance는 유럽의 수동감시체계로, 접종받은 자나 보호자, 의료인이 해당 국가기관의 웹사이트에서 신고할 수 있다. 각 국가에서 수집된 이상반응 데이터는 EV gateway 및 EVWEB을 통해 EDBMS로 수집되어 관리되고, 수집된 데이터는 MedDRA로 코딩된다. 이는 기존에 운영되는 체계로 다른 약물에 대해서도 동일하게 모니터링 된다.

○ 이와 관련된 내용은 웹사이트에서 확인할 수 있으며, 이는 보고서의 형태 혹은 통계표 및 그래프로 확인할 수 있다. 또한 월간보고서는 백신 유형별로 업데이트되며 주요 질환에 대해서 보고된다.[27)]

27) https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/overview/public-health-threats/coronavirus-disease-covid-19/treatments-vaccines/vaccines-covid-19/safety-covid-19-vaccines

표 4-1-12. 유럽 EudraVigilance

구분	내용
감시체계 명	EudraVigilance
운영(관리) 기관	EMA (European Medicines Agency)
성격	수동감시
목적	임상시험에서 승인되었거나 연구 중인 의약품에 대한 의심되는 부작용에 대해 정보를 관리하고 분석하고자 함
자료원	EDBMS (데이터베이스 관리시스템)
이상반응 신고 보고 체계	▣ 신고주체 • 접종받은 자 본인 또는 보호자, 의료인
	▣ 신고방법 • 각 국가기관의 웹사이트를 통해 신고/보고
	▣ 보고체계  • 각 국가에서 수집된 데이터는 EV gateway (EudraVigilance gateway) 및 EVWEB (EudraVigilance WEB reporting application)을 통해 EDBMS (EudraVigilance database management system)로 수집되어 관리됨 ※ EVWEB은 EDBMS의 인터페이스이고, 웹에 등록된 사용자가 ICSR 생성/제출/쿼리, NCA ICSR 경로 재지정, MAH용 ICSR 다운로드 등에 접근 가능하 도록 함 • 데이터 추출, 변환 및 적재과정(Extraction, transformation and loading process, ETL)을 거쳐 EVDAS (EudraVigilance data warehouse and analysis system)를 통해 데이터분석 및 실마리정보 탐색 등의 연구를 수행함 • ADRreports.eu를 통해 의심되는 이상반응 관련 데이터 및 보고서를 게시함
수집항목	<1단계> 환자정보 이름, 생년월일, 성별, 신고일 <2단계> 검사를 통해 확인된 이상반응 증상/질환 여부 혹은 환자 판단에 의한 임상증상 여부 <3단계> 백신접종 관련 정보 백신명, 접종일, 최근에 복용한 의약품(비처방약, 약초 또는 피임약 포함) <4단계>이상반응 관련 정보 이상반응 발생일, 임신여부 <5단계>이상반응 종류 혈액 및 림프계 장애, 심장장애, 유전질환, 청각장애, 내분비장애, 안질환, 위장장애, 간 장애, 면역계 질환, 감염, 손상 및 중독, 대사질환, 근골격계 질환, 임신부, 신장질환, 정신장애, 생식장애, 호흡기질환, 피부질환, 혈관장애
보고서	• 백신 유형별 이상반응 및 안전성 월간보고서 • COVID-19 vaccine safety update

구분	내용
실마리정보 탐색	• 코로나19백신 접종 후 주요 이상반응 ROR (reporting odds ratio) 산출 • 코로나19백신 접종 후 주요 이상반응 인구특성별(성, 연령, 지역, 보건의료종사자 등에 따른) 보고율 산출 • EudraVigilance 데이터를 통한 이상반응 관찰(observed)과 기대(expected) 사례 비교분석 • 연령별, 성별로 계층화된 데이터(ECDC)를 활용하여 이상반응 사례검토 및 백신과의 인과적 연관성 평가
출처	https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/research-development/pharmacovigilance/eudravigilance#eudravigilance-operational-plan-section https://www.adrreports.eu/en/search_subst.html

▣ VAC4EU (Vaccine monitoring Collaboration for Europe)

○ VAC4EU (Vaccine monitoring Collaboration for Europe)는 EMA와 협력하여 각 국가기관에 구축되어있는 전자의료데이터베이스를 바탕으로 여러 프로젝트를 수행한다. VAC4EU가 각 국가기관과 협력하여 수행한 프로젝트 중 하나인 ACCESS 프로젝트는 AESI (특별관심 이상반응)의 배경 발생률을 산출하고, 코로나19백신 적용범위, 효과 및 안전성 연구를 위한 템플릿 프로토콜을 개발하여 백신 안전성 연구와 효과 연구를 진행하였다.

○ 현재는 2020년 12월에 시작된 Early-Covid-Vaccine-Monitor 프로젝트를 수행하고 있다. 이 프로젝트는 7개 EU 회원국 및 영국에서 다양한 인구그룹의 코로나19 예방접종 후 의심되는 이상반응 발생률에 대한 전향적 데이터를 생성하고, 예방접종 후 이상반응에 대해 보고된 신고데이터를 수집한다.

표 4-1-13. 유럽 VAC4EU (Vaccine monitoring Collaboration for Europe)

구분	내용
감시체계 명	VAC4EU (Vaccine monitoring Collaboration for Europe)
운영(관리) 기관	VAC4EU, EMA
성격	능동감시
목적	백신의 승인 후, 이익-위험에 대한 신속하고 통합된 모니터링을 위한 효율적이고 지속가능한 인프라를 구축하고자 함
자료원	VAC4EU DB
이상반응 신고 보고 체계	• VAC4EU는 현재 Early-Covid-Vaccine-Monitor 프로젝트를 통해 COVID-19백신을 모니터링하고 있음 ※ 7개의 EU 회원국(네덜란드, 벨기에, 룩셈부르크, 이탈리아, 프랑스, 독일, 크로아티아) 및 영국에서 예방접종 후 이상반응에 대해 보고된 데이터 수집
수집항목 (신고질환/증상 항목)	• 접종 백신별 및 COVID-19 진단여부별 AESI (응고 장애 포함)
보고서	• 주기별 보고는 없으나, 연구보고서 발간예정임(2023년 4월 프로젝트 종료예정)
실마리정보 탐색	• 코로나19백신 접종 후 의심되는 이상반응의 발생률 산출 • 실시간(near real-time)으로 환자보고 ADR 발생률 산출 • 코로나19백신 예방접종 전후의 COVID-19와 AESI 발생률을 모니터링하는 후 향적 코호트 연구를 수행함

구분	내용
출처	https://vac4eu.org/about/ https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/overview/public-health-threats/coronavirus-disease-covid-19/treatments-vaccines/monitoring-covid-19-medicines-0

▣ Yellow Card Scheme

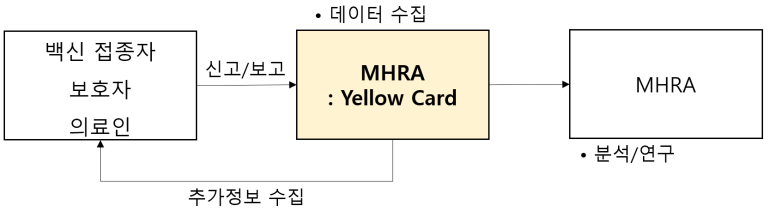
○ MHRA (Medicines and Healthcare products Regulatory Agency)는 CHM (Commission on Human Medicines)을 대신하여 코로나19에 대한 Yellow Card Scheme을 운영하고 있다. 이는 백신, 의약품, 의료기기 및 전자담배와 관련된 의심되는 안전문제 또는 사고에 대한 정보를 수집하고 모니터링하고 있다.

○ 접종받은 자나 보호자, 의료인은 의심되는 이상반응에 대해 온라인(홈페이지) 및 애플리케이션(APP), 임상 IT시스템(의료전문가 전용)으로 자발적 신고를 한다. MHRA는 개별 신고 사례를 지속적으로 검토하고, 필요한 경우 추가정보를 얻기 위해 신고자에게 연락하여 정보를 재수집한다. 현재 코로나19 이상반응 의심사례에 관해 신고자(환자)의 기본정보로 성별, 지역, 연령, 신장, 체중, 인종과 접종백신, 접종일, 이전 접종백신(또는 이전 코로나 백신) 등의 백신정보, 이상반응 종류, 이상반응 시작일, 이상반응 경과(지속, 해결), 이상반응 종료일, 접종전후 코로나 확진여부, 중증도 및 면역 반응에 영향을 줄 수 있는 질병력 등에 대해 수집하고 있다. 이는 주간보고서 또는 웹보고서 형태로 게시되고 있다.

○ MHRA는 독립적으로 PHE (Public Health England) 및 LSHTM (London School of Hygiene & Tropical Medicine)의 Health Protection Research Unit in Immunisation과 협력하여 이상반응 사례를 조사하여 연구를 수행하고 있다. 향후 코로나19 예방접종 기록이 GP 시스템(CPRD) 내에 업데이트될 예정이며, 이후 이를 활용하여 신속 주기분석(Rapid Cycle Analysis, RCA)을 통해 능동감시를 구현할 예정이다.

표 4-1-14. 영국 Yellow Card Scheme

구분	내용
감시체계 명	Yellow Card Scheme
운영(관리) 기관	MHRA (Medicines and Healthcare products Regulatory Agency)
성격	수동감시
목적	• 의약품 또는 의료기기가 적절한 표준을 충족하는지 확인함으로써 공중보건 및 환자 안전을 위해 보호하고 증진함 • 의약품 또는 의료기기의 안전성에 대해 연구 • 이전에 알려지지 않은 문제 식별
자료원	Yellow Card

구분	내용
이상반응 신고 보고 체계	▣ 신고주체 • 접종받은 자 본인 또는 보호자, 의료인
	▣ 신고방법 • 온라인(홈페이지) 및 애플리케이션(APP), 임상 IT시스템(의료전문가 전용)으로 자발적 신고/보고
	▣ 보고체계  • MHRA는 Yellow Card를 통해 예방접종 후 의심되는 이상반응 데이터를 수집함 • 수집된 데이터에 대하여 지속적으로 검토하고, 필요한 경우 추가정보를 얻기 위해 신고자에게 연락하여 추가적인 정보를 수집함
수집항목	<1단계> 환자정보 이름, 생년월일, 성, 체중 및 신장, 지역, 인종 <2단계> 백신관련 정보 백신명, 접종일, 최근에 다른 예방접종 여부 <3단계> 이상반응 관련 정보 이상반응 발생일(시작일), 이상반응 경과(지속, 해결), 이상반응 종료여부 및 종료일, 코로나19 확진 여부, 중증도 <4단계> 병력(질병력/기저질환) <5단계> 이상반응 종류 아나필락시스, 안면마비, 혈소판감소성혈전증(TTS), 모세혈관 누출 증후군, 이상자궁출혈(생리장애 등), 심근염, 심낭염, 과민반응, 임신부(유산 및 사산), 길랑-바레증후군, 사지부기, 얼굴부기(특히 안면 필러의 주사병력 대상자), 사망
보고서	Coronavirus vaccine - weekly summary of Yellow Card reporting
실마리정보 탐색	• PHE는 데이터가 누적됨에 따른 순차적 모니터링하여 결정을 내리는 방식인 sequential test를 바탕으로 잠재적 신호를 평가하고, 이상반응 관찰(observed)과 기대(expected) 사례를 비교함으로 평가함 • 병원 입원 데이터(HES)를 사용하여 사전 지정된 각 관심 이상반응의 배경발생률을 산출함 • 코로나19백신 접종 후 보고된 이상반응 사례를 Empirical Bayes Geometric Mean (EBGM) 통계적 방식을 이용하여 안전성 신호 감지
출처	https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/949131/Pharmacovigilance___how_the_MHRA_monitors_the_safety_of_medicines.pdf https://www.gov.uk/government/publications/report-of-the-commission-on-human-medicines-expert-working-group-on-covid-19-vaccine-safety-surveillance/report-of-the-commission-on-human-medicines-expert-working-group-on-covid-19-vaccine-safety-surveillance

4) 호주

○ 호주에는 백신의 안전성을 모니터링하기 위한 AEMS (Adverse Event Management System)라는 수동감시체계와 AusVaxSafety, PAEDS (Paediatric Enhance Disease Surveillance)라는 능동감시체계가 있다.

○ 호주의 AEMS는 수동감시체계로, 예방접종 제공자가 의심되는 이상반응을 신고/보고하여 백신과 관련된 안전성에 문제가 있는지 확인할 수 있도록 데이터를 수집한다. 수집된 자료를 토대로 백신의 안전성 정보 및 연관성을 분석하는데 이용한다.

○ AusVaxSafety는 백신의 이상반응 모니터링을 위한 능동적인 백신 안전성 감시시스템이다. 이는 접종받은 자(또는 보호자)로부터 직접 보고된 건강상태 데이터를 사용하여 예방접종 후 부작용을 모니터링하고 잠재적인 백신의 안전문제를 조기 감지할 수 있는 역할을 한다.

○ PAEDS는 7개의 3차 소아과 병원에서 협력하여 이상반응 사례를 감지하여 보고하는 능동감시체계로, 아동의 예방접종 후 이상반응에 대한 사례를 수집하고 이를 개선하는데 근거 자료로써 활용한다.

표 4-1-15. 호주 백신 이상반응 감시체계 요약

감시체계	AEMS	AusVaxSafety	PAEDS
성격	수동	능동	
운영(관리) 기관	TGA (Department of Health Australian Government)	NCIRS	
목적	• 의심되는 이상반응 보고, 검토 및 분석 • 코로나19백신 안전성 정보 업데이트 • 호주의 백신 안전성 모니터링 강화	• 예방접종 후 이상반응 보고 및 추적과 다른 감시체계 시스템 보완	• 예방접종 후 의심되는 이상반응 및 예방접종으로 입원한 아동에 대한 정보수집 • 백신 안전성을 포함한 백신 접종 정책 검토 • 아동 건강 모니터링 강화 및 개선
자료원	DEAN	AusVaxSafety DB	PAEDS DB
신고 주체 (모니터링 주체)	• 접종받은 자 본인 • 보호자 • 예방접종 제공자(의료인 등) • 제약회사	• 접종받은 자 본인 • 보호자 • 예방접종 제공자(병원, 의료인 등)	• PAEDS 지정 7개의 3차 병원(소아과)의 전문 간호사
신고 방법	• 전화 및 온라인(웹페이지)을 통한 신고	• 감시도구(SmartVax, Vaxtracker)를 이용하여 접종받은 자에게 SMS 혹은 이메일을 통해 설문조사 결과 데이터 수집 (경우에 따라 환자관리 시스템에서 직접 설문조사 전송)	• 매일 응급실 및 병원 의무기록 등을 확인하여 기준(조건)에 충족되는 이상반응 감지

감시체계	AEMS	AusVaxSafety	PAEDS
보고체계	(1) 신고 (2) 코딩 및 임상적 검토 (3) AEMS 또는 IRIS DB 입력 (4) DEAN 데이터베이스를 통한 정보 게시 (5) 분석 및 연구	(1) 신고 (2) 수집데이터 분석 및 백신 안전성 확인 (3) 보건부, TGA, 지역별 보건부서 등에 보고 및 웹 사이트 공개	(1) 지정 소아과 병원 응급실 및 병원 의무기록을 확인하여 이상반응 사례감지 (2) AIR에서 임상데이터/예방 접종 이력 확인 (3) 국가 PAEDS 전용 데이터 관리 시스템에 기록 (4) 수집된 감시데이터 재확인 (5) 분석 및 연구
보고서 및 실마리정보	• COVID-19 vaccine weekly safety report • Coronavirus disease 2019 (COVID-19) epidemiology reports, Australia, 2020-2021 • 코로나19백신 접종 후 이상반응 발생률 산출	• COVID-19 vaccine safety data 웹사이트 보고 • 백신 유형별 코로나19백신 접종 후 접종횟수에 따른 이상반응 보고율 • 이상반응에 대해 PPA (Posterior predictive analysis) 산출 • 혈소판감소성혈전증(TTS)에 대한 신체적, 정신적 건강에 미치는 영향 연구	• 코로나19백신 접종 후 이상반응 발생률 산출

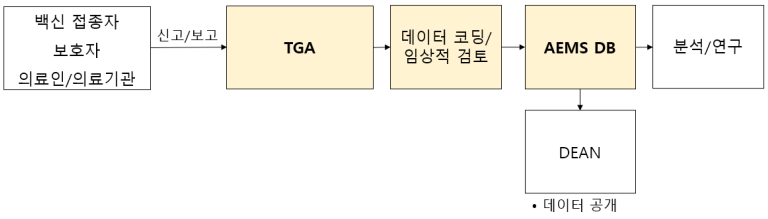
▣ AEMS (Adverse Event Management System)

○ AEMS (Adverse Event Management System)는 NCIRS (National Centre for Immunisation Research and Surveillance)와 협력하여 호주 보건부(Australian Government Department of Health)에서 운영하고 있다. NCIRS는 호주의 예방접종과 관련된 문제에 대한 객관적인 자문을 제공하는 연구기관이다. 현재 호주의 모든 백신의 안전성을 모니터링하고 있는 TGA (Therapeutic Goods Administration)와 협업하여 코로나19 예방접종 후 이상반응 데이터를 수집 및 보고하고 국제 규제 기관과 협력하는 역할을 한다.

○ AEMS의 신고모니터링 체계는 의심되는 이상반응에 대해 예방접종 제공자, 접종받은 자(또는 보호자) 등이 자발적으로 보고하는 수동 감시체계로 전화 및 온라인으로 신고/보고한다. 신고/보고된 데이터는 검토 및 코딩되어 AEMS DB에 수집되고, 이후 DAEN (Database of Adverse Event Notifications)을 통해 수집된 데이터를 공개적으로 제공한다.

표 4-1-16. 호주 AEMS (Adverse Event Management System)

구분	내용
감시체계 명	AEMS (Adverse Event Management System)
운영(관리) 기관	TGA (Therapeutic Good Administration)
성격	수동감시
목적	• 의심되는 이상반응을 조기에 감지하고 조사하기 위함으로, 이를 통해 임상시험에서 승인되었거나 연구 중인 의약품에 대해서 의심되는 이상반응 정보를 관리하고 분석함 ① 의심되는 이상반응 보고, 검토 및 분석 ② 코로나19백신 안전성 정보 업데이트 ③ 호주의 백신 안전성 모니터링 강화

구분	내용
자료원	DAEN (Database of Adverse Event Notifications)
이상반응 신고 보고 체계	▣ 신고주체 • 예방접종 제공자(병원 등), 제약회사, 보호자 또는 접종받은 자 등이 자발적 보고
	▣ 신고방법 • 전화(주 7일, 오전 8시-오후 8시) 및 온라인 신고
	▣ 보고체계  • 수집된 이상반응 데이터는 코딩과 임상적 검토 후 TGA의 AEMS (Adverse Event Management System)에 입력됨 • 심각한 이상반응에 대해 신고된 보고서는 일반적으로 2일 이내 AEMS에 입력되고, 확인 letter는 신고한 사람에게 발송된 후 고유한 ID 번호가 부여됨 • 보고서가 AEMS 또는 IRIS (Medical device incident reporting&investigation scheme) DB에 입력된 후, 'DAEN (Database of Adverse Event Notifications)' 이라는 데이터베이스로 정보 제공함 • TGA는 보고된 모든 이상반응 사례를 검토하고 국가 AEFI 감시보고서 준비, NIP 평가, ATAGI (Australian Technical Advisory Group on Immunization) 보고서를 포함한 NCIRS의 다양한 분석을 위한 보고서를 보냄 ※ DAEN (Database of Adverse Event Notification): TGA에서 의약품 및 의료기기(IRIS)와 관련된 이상반응 사례 보고내용을 토대로 해당 의약품 및 백신과 관련된 부작용 사례에 대해 DB화하여 일반 대중, 의료인, 의료기기 업체 등에 정보를 제공
수집항목	<1단계> 인적사항 개인식별번호, 의료제공자 혹은 일반인, 이름, 이메일, 전화, 주소 <2단계> 환자 세부정보 생년월일, 이상반응 발생 시기(시, 일, 주, 년), 성별, 몸무게, 인종, 접종장소-주(state) <3단계> 백신 세부정보 백신명, 접종일, 접종부위, 임신 여부, 과거 백신 이상반응 여부, 코로나19 확진 여부, 병력(알레르기, 병력 등) <4단계> 의약품 세부정보 백신명, 제품번호, 복용량 <5단계> 반응(respond) 정보 이상반응/증상 간단한 설명 기술(text 형태), 반응/증상 시작일-종료일, 지속기간(초, 분, 시, 일, 주, 월, 년), 결과(Recovered/resolved, Recovering/resolving, Not recovered/not resolved/ongoing, Recovered/resolved with sequelae, Fatal, Unknown), 부작용으로 이어졌는지 여부(사망, 생명위독, 입원, 장애, 태아의 선천적 결함/장애, 기타 의학적 주요 condition) <6단계> 추가 정보 이상반응/증상 설명 서술(text 형태), 다른 사람에게 이상반응 보고하였는지(text 형태), 진료기록지 혹은 검사결과보고서(사례에 대한 검사, 의료 보고서 문서 업로드 형태) <7단계> 요약보고서 검토 이상반응 사례 보고 요약(PDF) 검토 후 보고 제출
보고서	• COVID-19 vaccine weekly safety report(매주 목요일 게시) • Coronavirus disease 2019 (COVID-19) epidemiology reports, Australia, 2020–2021

구분	내용
실마리정보 탐색	• 백신유형별 이상반응 현황 및 주요 이상반응(심근염/심낭염, TTS, 길랑-바레증후 군, ITP) 발생률 산출 • 코로나19백신 접종 후 이상반응 발생률 산출, 심각도 및 분포 제시 • 코로나19백신 접종 후 이상반응에 대해 Observed rate와 Expected rate의 비교
출처	https://www.tga.gov.au/covid-19-vaccines https://www.tga.gov.au/periodic/covid-19-vaccine-weekly-safety-report-06-01-2022 https://www1.health.gov.au/internet/main/publishing.nsf/Content/novel_coronavirus_2019_ncov_weekly_epidemiology_reports_australia_2020.htm

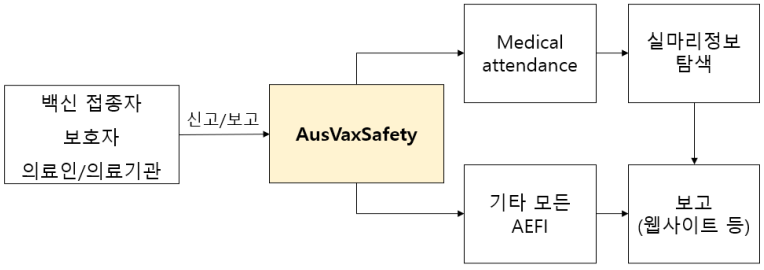
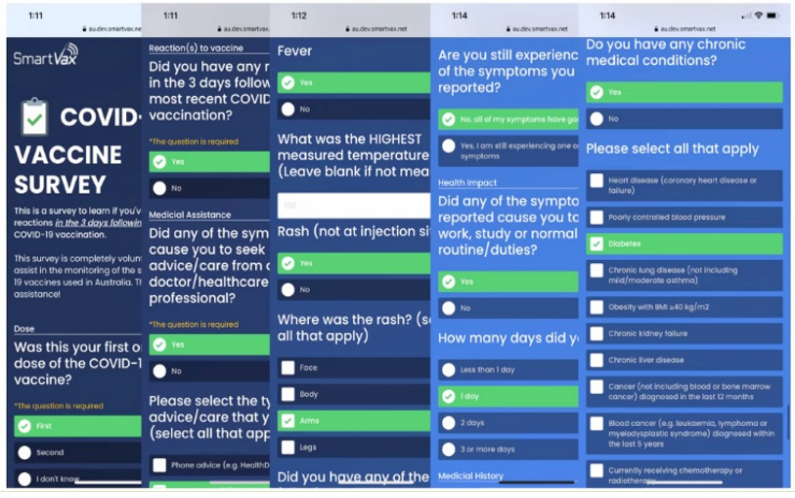
▣ AusVaxSafety

○ AusVaxSafety는 호주에서 백신의 안전성을 모니터링 하는 능동감시 시스템이다. 이는 호주에서 사용 중인 백신의 지속적인 안전을 보장하기 위한 적극적인 안전 감시로, 현재는 코로나19백신과 관련한 감시를 주로 실시하고 있다. AusVaxSafety는 예방접종 제공자가 감시도구(SmartVax 또는 Vaxtracker)를 사용하여 접종받은 자(또는 보호자)에게 자동 문자메시지(SMS) 또는 이메일을 전송하고, 접종받은 자(또는 보호자)는 설문조사에 응답한다. 감시도구는 일반 진료소, 병원, 학교, 지역사회 보건소 등을 포함하여 호주 전역의 350개 센티넬 사이트(sentinel site)에 구축되어 있다. AusVaxSafety에서 수집된 데이터는 호주 보건부, TGA, 지역별 보건부서와 같은 주요 이해관계자 및 웹사이트에 보고된다.

○ 현재 사용 중인 코로나19백신(화이자백신, 아스트라제네카백신, 모더나백신) 이상반응 관련하여 COVID-19 vaccine safety data 웹사이트에 보고하고 있다.

표 4-1-17. 호주 AusVaxSafety

구분	내용
모니터링 체계명	AusVaxSafety
운영(관리) 기관	NCIRS (National Centre for Immunisation Research and Surveillance) (funded by the Australian Government Department of Health)
성격	능동감시
목적	• 예방접종 후 이상반응 보고 및 추적과 다른 감시체계 시스템 보완
자료원	AusVaxSafety monitoring database

구분	내용
이상반응 신고 보고 체계	▣ 신고주체 • 접종받은 자 및 보호자(간병인 등), 예방접종 제공자(병원 등)의 자발적 보고
	▣ 신고방법 • 감시도구(SmartVax, Vaxtracker)를 이용하여 접종받은 자에게 SMS 혹은 이메일로 설문조사를 전송하여 예방접종 후 이상반응에 대한 모니터링 조사 (경우에 따라 환자관리시스템에서 직접 설문조사 전송)
	▣ 보고체계  • 예방접종 후 이상반응 의심사례 신고 또는 보고는 SmartVax 또는 Vaxtracker 소프트웨어를 사용하여 접종받은 자 또는 보호자 및 간병인에게 SMS/이메일/스 마트폰 설문조사가 전송되어 모니터링 실시 (*일반의의 경우, SmartVax 소프트웨어 프로그램을 설치하여 모니터링에 참여 할 수 있으며, 일반의 이외 다른 예방접종 제공자일 경우, 감시체계 담당자와 논의 후 모니터링 참여 가능) - 예방접종을 실시한 병원에서는 예방접종 후(3-7일 이내) 접종받은 자에게 이상 반응 여부에 대한 SMS를 전송하며, 코로나19 예방접종 후 3일, 8일, 6주(42일) 간격으로 접종받은 자에게 전송됨 - 만약 이상반응 사례가 있는 경우, 이상반응 의심 사례자가 진료 혹은 응급실 방문하였는지를 포함하여 해당 이상반응에 대한 추가 정보를 요청하는 설문조사 발송 - 이상반응 의심사례자가 진료 혹은 응급실을 방문하였다면, 필요한 경우 환자에 대한 후속조치 사항 등을 TGA (Therapeutic Goods Administration)에 통보 • AusVaxSafety는 백신 안전성에 대한 데이터를 호주 보건부, TGA, 지역별 보건 부서와 같은 주요 이해관계자 및 웹사이트에 보고 ※ AEFI-CAN (Adverse Events Following Immunisation-Clinical Assessment Network)는 예방접종 관련 전문가 및 이해관계자 간 국가 협력체계(네트워크)임. 예방접종 후 심각한 이상반응(AEFI)에 대한 국가적 접근 방식을 개발하기 위해 모든 이해관계자와 협력함. 이를 통해 표준화된 임상 프로토콜을 만들고 국가 AEFI-CAN 데이터베이스를 통해 AEFI 임상 후속 조치를 중재함
수집항목	 • 백신 종류, 접종 후 3일 이내 이상반응 여부, 이상반응 발현 경과 시간, 이상반응 지속기간 등 수집(정확한 수집항목 알 수 없음)

구분	내용
보고서	• COVID-19 vaccine safety data 웹사이트 보고 - 백신별(화이자백신, 모더나백신, 아스트라제네카백신) 전체/원주민, 토레스 섬 인근 주민/청소년/암 병력이 있는 자 및 이식받은 적이 있는 자/임산부에 대한 이상반응 신고 데이터 보고 • Vaccine safety in Australia AusVaxSafety summary report (연간) - 이상반응 신고율, 예방접종 후 의사 또는 응급실을 방문한 사람들의 비율 등
실마리정보 탐색	• 백신 유형별(화이자백신, 모더나백신, 아스트라제네카백신) 코로나19백신 접종 후 접종횟수에 따른 이상반응 보고율 • 이상반응에 대해 PPA (Posterior predictive analysis) 산출 • AESI 중 혈소판 감소성 혈전증(TTS)에 대한 신체적, 정신적 건강에 미치는 영향 연구 - 1년 동안 혈소판 감소성 혈전증(TTS) 환자에게 신체, 심리적 검사와 설문조사를 실시하여 향후 TTS의 주요 임상적 특성을 제공하고 예방접종 정책의 근거 마련을 위함
출처	https://ausvaxsafety.org.au/ https://www.smartvax.com.au/

▣ PAEDS (Paediatric Enhance Disease Surveillance)

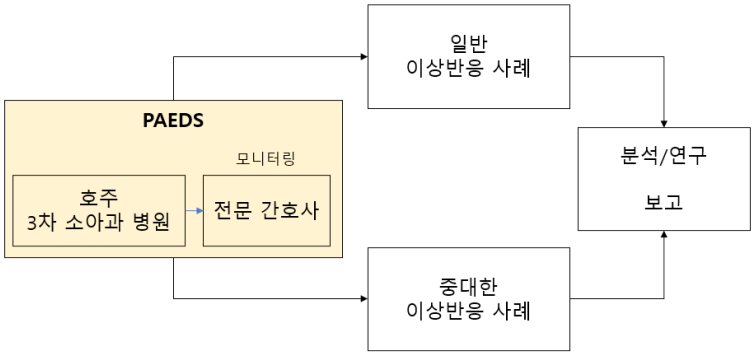
○ PAEDS (Pediatric Active Enhanced Disease Surveillance)는 예방접종 후 심각한 아동기 질병 및 이상반응 사례를 수집하는 병원기반 능동감시 시스템이다. PAEDS는 신속한 공중보건 대응을 가능하게 하는 임상 및 공중보건 연구를 수행한다. 또한 이상반응 사례에 대해 상세한 임상정보 등을 제공함으로써 예방 가능한 질병 및 예방접종 후 발생할 수 있는 아동의 이상반응에 대해 적극 수집하고, 아동의 건강을 개선하는데 근거 자료로 활용된다.

○ PAEDS는 7개의 3차 소아과 병원에서 협력하여 운영되고 있으며, 해당 병원 내 전문 간호사가 이상반응 사례를 감지하여 보고한다. 보고된 사례에 대해 PAEDS 조사관은 지정 병원 임상의와 사례검토를 한 후 보건 당국(TGA 등)에 보고한다.

○ 현재 PAEDS 시스템을 이용하여 소아의 코로나19 이상반응 사례에 대한 발생률 등을 산출하여 실마리정보(signal)를 탐색하는데 활용하고 있다.

표 4-1-18. 호주 PAEDS (Paediatric Active Enhanced Disease Surveillance)

구분	내용
모니터링 체계명	PAEDS (Paediatric Active Enhanced Disease Surveillance)
운영(관리) 기관	NCIRS (National Centre for Immunisation Research and Surveillance) (funded by the Australian Government Department of Health)
성격	능동감시
목적	• 예방접종 후 아동기의 이상반응 사례에 관한 병원 기반 능동 감시체계로 신속한 공중보건 대응을 위함 ① 예방접종 후 의심되는 이상반응 및 예방접종으로 입원한 아동에 대한 정보수집 ② 백신 안전성을 포함한 백신 접종 정책 검토 ③ 아동 건강 모니터링 강화 및 개선
자료원	PAEDS DB

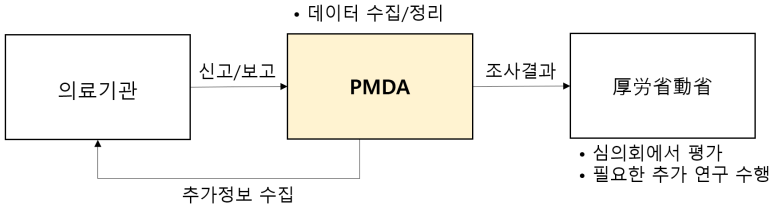
구분	내용
이상반응 신고 보고 체계	▣ 모니터링 주체 • PAEDS 지정 7개의 3차 병원(소아과)의 전문 간호사
	▣ 모니터링 방법 • 응급실 및 병원 의무기록 등을 매일 확인하여 기준(조건)에 충족되는 이상반응을 감지함
	▣ 보고체계  • 감지된 사례에 대해 임상데이터 및 예방접종 이력을 AIR (Australian Immunization Register)에서 확인하고, 아동의 상태 등을 국가 PAEDS 전용 웹기반 데이터 관리 시스템에 기록함 • 각 현장의 PAEDS 조사관은 해당 사례에 대해 명확히 검토하여 지정 병원 의료진과 논의하여 수집된 감시데이터를 재확인함 • 중대한 이상반응 신고 사례에 관해서 분석뿐만 아니라 주 정부, TGA에도 보고하며, 반면 일반 이상반응 신고 사례의 경우 분석하여 자체 보고함
수집항목	알 수 없음
보고서	PAEDS annual reports
실마리정보 탐색	• (인플루엔자 관련 연구) 영유아 대상 3가 인플루엔자 백신(TIV)의 효능 및 안전성 연구 (https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/jpc.13313) • (코로나19 관련 연구) 백신접종 후 이상반응 발생률 산출
출처	https://paeds.org.au/

5) 일본

○ 일본의 백신 이상반응 의심사례 감시체계는 이상반응 의심보고(副反応疑い報告)로 후생노동성의 수동감시체계가 있다. 예방접종 후 발생할 수 있는 이상반응 의심사례에 관해 의료기관(의료인)의 보고를 통해 이상반응 데이터를 수집한다. 수집된 자료는 후생노동성의 심의회에 보고하여 전문가에 의한 평가를 실시하며, 국립감염병연구소와 협력 및 연계하여 이상반응에 대한 평가 또는 필요한 조치를 한다.

○ 접종받은 자 또는 보호자는 예방접종 후 의심되는 이상반응에 대해 필요에 따라 지자체에 보고하는 능동 체계가 있으나 정확한 보고체계는 알 수 없었다.

표 4-1-19. 일본 이상반응 의심보고(副反応疑い報告)

구분	내용
감시체계 명	이상반응 의심보고(副反応疑い報告)
운영(관리) 기관	PMDA (Pharmaceuticals and Medical Device Agency) MHLW (厚生労働省, Ministry of Health, Labour and Welfare)
성격	수동감시
목적	• 예방접종 후 의심되는 이상반응을 조기에 감지하고, 이를 통해 백신과 이상반응 간의 안전성 평가 정보의 기초 자료로 활용하고자 함
자료원	이상반응 의심보고 DB
이상반응 신고 보고 체계	▣ 신고주체 • 의료인, 의료기관
	▣ 신고방법 • 의료인 ① 전자보고 접수사이트에서 의심되는 이상반응 보고 ② 이상반응 의심 보고서 양식을 작성하여 팩스로 송부 -예방접종 후 이상반응 의심 보고서 -ADEM, GBS, TTS, 심근염, 심낭염 조사표 ③ 이상반응 의심보고서 입력 어플리케이션(국립감염병연구소, 国立感染症研究所)을 통해 보고서를 작성하여 팩스로 송부 ※ 송부처: 의약품 의료기기 종합기구 안전성 정보·기획관리부 정보관리과
	▣ 보고체계  • 의료기관 등은 예방접종 후 이상반응 의심보고제도에 따라 전용양식을 작성하여 보고하여 보고서를 제출 • 등록된 메일로 제출완료 통지 메일이 수신되고, PMDA에 데이터가 수집됨 • PMDA에서 수집된 데이터를 정리 및 추가 조사하여 후생노동성으로 전달함 • 후생노동성에서는 감염연구소와 협력 및 연계하여 이상반응에 대한 평가 또는 필요한 조치를 함
수집항목	<1단계> 환자정보 이름, 성별, 주소, 생년월일(연령) <2단계> 신고자 정보 이름, 의료진 종류(의사, 간호사, 약사 등), 의료기관명, 연락처, 주소 <3단계> 접종 장소 의료기관명, 주소 <4단계> 백신 관련 정보 백신종류, 로트번호, 제조회사, 접종횟수 <5단계> 백신접종 관련 정보 접종일, 접종 전 체온, 접종 전 특이사항(기초질환, 알레르기, 최근 1개월 내 백신 접종, 질병력, 복용 중인 약, 과거 부작용 경험, 발육 상황 등)

구분	내용
수집항목	<6단계> 이상반응 관련 정보 이상반응 발생일, 백신과의 인과관계(있음/없음/평가불가능), 다른 요인(다른 질환 등)으로 인한 발생 가능성 유무 <7단계> 이상반응 종류 아나필락시스, 혈전증(혈전색전증 포함), 혈소판감소성혈전증(TTS), 심근염, 심낭염, 기타(무호흡, 기관지 경련, ADEM, 다발성 경화증, 뇌염/뇌증, 척수염, 경련, 길랑바레증후군, 시신경염, 안면신경마비, 말초신경장애, 감각 이상, 혈소판 감소성 자반증, 혈관염, 간기능 장애, 네프로제 증후군, 천식 발작, 간질성 폐렴, 피부점막 안증후군, 포도막염, 관절염, 봉소염, 혈관미주 신경반사, 기타(텍스트 입력) <8단계> 증상의 정도 중증도(사망, 장애, 사망으로 이어질 우려, 장애로 이어질 우려 등) <9단계> 증상 회복 정도 회복, 미회복, 후유증, 사망, 불명 <10단계> 신고자 의견 <11단계> 신고횟수
보고서	코로나19백신 접종 후 건강 관찰 일지
실마리정보 탐색	• 코로나19백신 접종 후 이상반응 발생률 산출 • 코로나19백신 접종 후 이상반응(일반적 이상반응) 다변수분석(성, 연령, 접종량 등)
출처	https://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/vaccine_hukuhannou_youshikietc.html https://www.pmda.go.jp/safety/reports/hcp/prev-vacc-act/0002.html

2. 국내[28)]

○ 우리나라는 예방접종 후 의심되는 이상반응에 대한 모니터링을 위해 질병관리청에서 '예방접종 후 이상반응 감시'라는 수동감시체계와 '예방접종 후 건강상태 모니터링'과 같은 능동감시체계를 수행하고 있다.

○ 예방접종 후 이상반응 감시는 예방접종관리시스템에 신고기반 이상반응 감시와 대상그룹에 따른 이상반응 감시 방법으로 운영된다. 신고기반의 이상반응 감시는 감염병 예방 및 관리에 관한 법률 제11조에 따라 의사, 한의사, 치과의사가 신고하며, 접종받은 자 및 보호자가 예방접종도우미 누리집을 통하여서도 신고할 수 있다. 대상그룹에 따른 감시는 해당 시설의 의사 또는 담당자가 코로나19 예방접종 후 이상반응 발생여부를 모니터링 실시한다. 이에 대한 모니터링 결과 데이터는 예방접종관리시스템에 함께 수집 및 관리된다. 예방접종 후 이상반응 감시로 수집된 자료는 백신과 관련된 문제 규명 및 인과성 평가 등을 수행하는데 활용된다.

○ 예방접종 후 건강상태 모니터링은 능동감시체계로 접종 후 건강상태 확인(문자알림)과 초기접종자 대상의 능동감시가 있다. 예방접종 후 건강상태 확인(문자알림)은 전체 접종자에게 예방접종 후 3일 후 문자(URI 포함) 발송을 통한 이상반응을 확인하고, 이상반응을 추적관찰하여 신속한 모니터링을 실시한다. 초기접종자 대상 능동감시는 접종 시행초기(10,000명 대상) 접종차수별(1–2차) 접종일로부터 7일차까지 문자메시지를 통하여 발열, 접종 부위의 통증, 알레르기 반응 등 이상반응 발생여부와 일상생활 영향여부 등 건강상태를 확인하여 이상반응 모니터링을 한다.

표 4-1-20. 우리나라 백신 이상반응 감시체계 요약

감시체계	예방접종 후 이상반응 감시	예방접종 후 이상반응 건강상태 모니터링
성격	수동	능동
운영(관리) 기관	질병관리청	
목적	• 백신의 문제 규명 • 새롭게 발견 가능한 이상반응 확인 • 접종기준 수립을 위한 정보제공 • 백신 접종 후 의심되는 이상반응 관련 인과성 평가	• 코로나19 예방접종 후 의심되는 이상반응에 대한 조기 파악 및 신속대응으로 이상반응 예방·관리·대응 • 초기 접종자 대상 능동감시
자료원	이상반응 신고 데이터	이상반응 보고 데이터
신고 주체 (모니터링 주체)	• 예방접종 후 이상반응을 진단한 의사, 치과의사, 한의사 • 접종 받은자 본인 • 보호자 • 접종기관별 모니터링 담당자	• 접종 받은자 본인

28) 코로나바이러스감염증-19 예방접종 후 이상반응 관리지침 2판(2021.10.18.)

감시체계	예방접종 후 이상반응 감시	예방접종 후 이상반응 건강상태 모니터링
신고 방법	• 의사 등은 온라인(코로나19 예방접종관리 시스템) 또는 팩스 신고 • 접종 받은 자(보호자)가 문자 또는 온라인(예방접종도우미 누리집) 보고 • 접종기관별 이상반응 모니터링(접종 당일에서 접종 후 7일까지) 기관 모니터링 담당자는 모니터링 결과를 예방접종관리시스템에 입력 보고	• 문자알림(URL)을 통해 설문 답변
보고체계	(1) 신고 (2) 보건소 및 시/도 검토를 통해 질병관리청으로 보고 (3) 분석/연구	(1) 신고 (2) 분석/연구
보고서 및 실마리정보	• 주간 코로나19 예방접종 이후 이상반응 보고서 • 주간 건강과 질병	• 주간 건강과 질병 • 내부 보고서

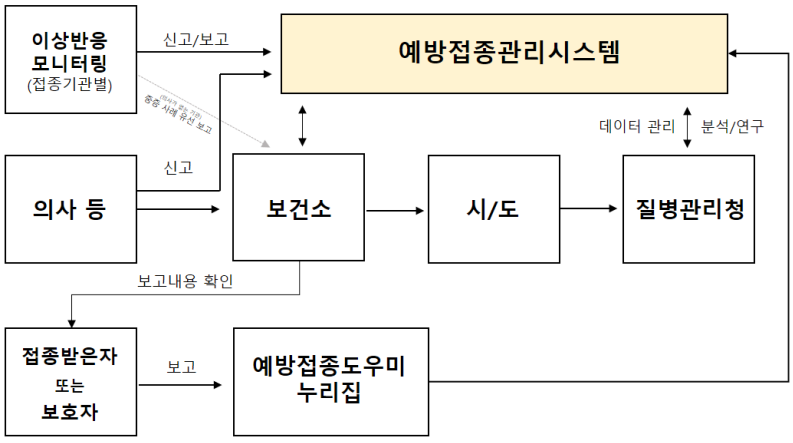
▣ 예방접종 후 이상반응 감시(신고에 의한 이상반응 감시체계)

○ 예방접종 후 이상반응 감시는 수동감시체계로 신고에 의한 이상반응 감시체계이다. 신고 및 보고 주체에 따라서 2가지 경로의 체계로 볼 수 있는데, 첫 번째, 의사/치과의사 또는 한의사가 신고 주체로 예방접종 후 이상반응을 진단하여 웹 신고 또는 팩스로 보건소에 신고하는 경로가 있고, 두 번째는 접종 받은 자 혹은 보호자가 예방접종 후 이상반응이 의심될 경우 코로나19 예방접종 도우미 누리집을 통해 보고 할 수 있다.

○ 대상그룹에 따른 코로나19 예방접종 이상반응 모니터링 보고는 첫 번째 의사가 상주하는 의료기관(의료기관 종사자, 요양병원 종사자 및 환자, 방문접종 팀원 등)에서 기관 담당자를 지정하여 예방접종 당일부터 접종 7일까지의 이상반응 모니터링 실시를 한다. 두 번째, 의사가 상주하지 않는 기관(요양시설 등 집단시설 종사자 및 입소자, 교정시설 수감자 등)에서는 해당시설의 기관 담당자를 지정하여 코로나19 예방접종 후 이상반응 모니터링을 실시(예방접종 당일부터 접종 후 7일까지)하고 중증사례로 의심되는 경우에는 보건소로 유선 알림 보고를 한다. 이에 대한 예방접종 이상반응 모니터링 결과는 예방접종관리시스템에 신고 및 보고되어 데이터 수집 및 관리된다.

○ 현재 코로나19 예방접종과 관련하여 질병관리청은 예방접종관리시스템 신고 데이터를 활용하여 '코로나19 예방접종 후 이상반응 주간분석결과'보고서를 매주 웹사이트에 공지한다. 주로 코로나19백신 예방접종 후 이상반응 의심사례 신고 현황 및 주요 특별관심 이상반응 의심사례에 대한 인과성 검토 결과를 보고하고 있다.

표 4-1-21. 우리나라 예방접종 후 이상반응 감시

구분	내용
모니터링 체계명	예방접종 후 이상반응 감시
운영(관리) 기관	질병관리청
성격	수동감시
목적	• 백신의 문제 규명(백신 자체의 문제를 시기적절하게 밝혀내고, 백신의 부작용 확인하여 예방 또는 감소하기 위함) • 새로운 이상반응 인지 • 접종기준 수립을 위한 정보제공 • 인과성 평가, 이슈대응 등을 통해 대국민 불안 방지
자료원	백신별 이상반응 신고 데이터
이상반응 신고 보고 체계	▣ 신고 또는 보고 주체 • 의사(치과의사, 한의사) 및 접종 받은 자 또는 보호자 • 의사가 있는 의료기관: 기관 담당자 - 대상: 의료기관 종사자, 요양병원 종사자 및 환자, 방문접종 팀원 등 • 의사가 없는 기관: 기관 담당자 - 대상: 요양시설 등 집단시설 종사자 및 입소자, 교정시설 수감자 등
	▣ 신고방법 • 의사 등은 온라인 시스템(코로나19 예방접종관리시스템) 또는 팩스를 통해 보건소 신고 • 접종 받은 자 또는 보호자는 접종 후 수신된 문자알림(URL) 또는 코로나19 예방접종도우미 누리집을 통해 보고 • 접종기관별 이상반응 모니터링(접종 당일에서 접종 후 7일까지) 기관 모니터링 담당자는 모니터링 결과를 예방접종관리시스템에 입력 보고 ※ EDI (Electronic Document Interchange) 보고방식
	▣ 보고체계 
이상반응 모니터링	▣ 접종기관별 모니터링
체계	• 의사가 있는 기관(의료기관 종사자, 요양병원 종사자 및 환자, 방문접종 팀원 등 대상): 기관 담당자를 지정하여 예방접종 후 이상반응 모니터링 실시(예방접종 당일부터 접종 후 7일까지). 접종 받은 자는 기관 내 예방접종 후 이상반응 발생 시 의사 진료를 받아야 하며, 의사 등은 이상반응 진료 후 예방접종관리시스템에 이상반응 신고를 하여야 함(* 신고된 이상반응에 한해 기관 담당자는 접종 후 7일 경과관찰(회복/치료 중) 결과입력) • 의사가 없는 기관(요양시설 등 집단시설 종사자 및 입소자, 교정시설 수감자 등 대상): 해당 시설에서 기관 담당자를 지정하여 예방접종 후 이상반응 모니터링 실시(예방접종 당일부터 접종 후 7일까지 매일). 시설 담당자는 매일 이상반응 발생여부를 경과관찰 리스트를 참고하여 모니터링하여야 함(중증 사례로 의심되는 경우 보건소로 유선 알림 보고). 모니터링 결과는 예방접종관리시스템에 입력하여야 함

구분	내용
수집항목	▣ 의사 등의 신고 <1단계> 인적사항 이름, 성별, 연령, 주민등록번호, 주소 및 연락처 <2단계> 접종일시 및 접종기관명 <3단계> 접종백신 관련 사항 백신 종류, 제품명, 제조번호, 유효기간, 접종부위, 접종방법 <4단계> 접종내역 <5단계> 접종 전 특이사항 <6단계> 예방접종 후 이상반응 발생 일시 <7단계> 예방접종 후 이상반응 종류 • 국소이상반응 접종부위농양, 림프선염(화농성 림프선 염포함), 심한국소 이상반응, 연조직염 • 신경계 이상반응 급성마비, 뇌증/뇌염, 경련, 길랑-바레증후군 • 그 밖의 전신 이상반응 알러지 반응, 아나필락시스 양반응, 아나필락시스성 쇼크, 발열, 관절염, 골염/골수염, 혈소판 감소자반증, 전신파종성 비씨지감염증 • 기타 접종 후 4주이내 발생한 중대하거나 특이한 부작용 백신관련 악화된 질병, 급성호흡곤란 증후군, 급성심혈관계 손상(심근염, 심낭염, 심근염/심낭염 외), 응고장애, 급성신장손상, 급성간장손상, 후각상실, 동상유사병변, 단일장기 피부혈관염, 다형홍반, 급성 무균성 관절염, 뇌수막염, 급성파 종성 뇌 척수염, 혈소판감소증, 혈소판감소성혈전증, 다기관 염증증후군, 모세혈관 누출 증후군 <8단계> 신고범위에 포함되지 않으나 발생여부 모니터링을 위해 증상 선택 근육통, 두통, 메스꺼움, 오한, 어지러움, 구토, 복통, 설사, 흉통, 3일 이내 접종부위 통증, 발적, 부기, 임신부 관련 이상반응, 이상자궁 출혈, 기타 <9단계> 이상반응 진행 상황 • 진행 중 생명위중, 중환자실 입원, 입원치료, 외래치료, 치료안함 • 상태종료 완전회복, 경미 장애/후유증, 영구장애/후유증, 사망 • 모름 ▣ 접종 받은 자 또는 보호자 보고 <1단계> 피접종자/보호자 인적사항 이름, 연락처, 주소, 생년월일, 성별 <2단계> 백신 관련 정보 접종 백신명, 접종일시, 접종횟수, 접종기관명 <3단계> 이상반응 발생일 <4단계> 이상반응 종류 발열(온도), 접종부위 통증, 접종부위 부기/발적(농양), 구토, 메스꺼움, 두통, 관절통, 근육통, 피로감, 알레르기 반응(발진, 두드러기, 소양감, 부기), 기타(텍스트 입력) <5단계> 이상반응 진행 상황
보고서	• 주간 코로나19 예방접종 이후 이상반응(매주 목요일 게시) • 주간 건강과 질병(매주 보고되고 있으나, 주제는 동일하지 않음)
실마리정보 탐색	• 코로나19백신 접종 후 이상반응 신고 데이터 분석을 통해 기술통계를 제시하고, 주요 특별 관심 이상반응(아나필락시스, 혈소판감소성 혈전증, 심근염/심낭염, 길랭-바레증후군) 의심사례 인과성 평가에 대해 보고함
출처	코로나바이러스감염증-19 예방접종 후 이상반응 관리지침 2판(2021.10.18.)

▣ 예방접종 후 이상반응 건강상태 모니터링

○ 예방접종 후 이상반응 건강상태 모니터링은 능동감시체계로 예방접종 후 의심되는 이상반응에 대한 조기파악 및 신속한 대응을 통해 이상반응을 예방·관리·대응을 하는 것을 목표로 하고 있다.

○ 예방접종을 받은 모든 사람에게 접종 후 3일차에 문자(URL)를 전송하여 이상반응 발생여부를 확인하여 건강상태를 모니터링하며, 특히 학생(소아청소년)은 접종 후 3일, 7일, 6주차에 문자(url)를 전송하여 모니터링을 실시한다.

○ 또한 접종초기 능동 모니터링을 위해 접종이 시행된 신규 백신에 대해서 초기에 예방접종을 받은 사람을 대상으로 10,000명을 모집하여, 접종을 받은 당일부터 7일차까지 문자(url)를 전송하여 이상반응 발생 여부 확인 및 건강상태 모니터링을 실시한다.

표 4-1-22. 우리나라 예방접종 후 이상반응 건강상태 모니터링

구분	내용
모니터링 체계명	예방접종 후 이상반응 건강상태 모니터링
운영(관리) 기관	질병관리청
성격	능동감시
목적	• 코로나19 예방접종 후 의심되는 이상반응에 대한 조기 파악 및 신속대응으로 이상반응 예방·관리·대응 • 초기 접종자 대상 능동감시
자료원	백신별 이상반응 보고 데이터
이상반응 신고 보고 체계	▣ 신고주체 • 접종 받은자
	▣ 신고방법 • 전송받은 문자 url을 통해 설문에 응답함
	▣ 보고체계 • (전체 접종자) 백신접종 후 질병관리청에서는 접종 후 3일차에 접종자에게 문자 url을 전송함. 접종자는 문자 url 설문을 통해 이상반응 발생여부 및 건강상태를 응답함 • (초기 접종자) 신규백신 접종 시행 초기접종자 10,000명을 모집하여 접종차수별(1-2차) 접종일로부터 7일차까지 문자 url을 전송함. 접종자는 문자 url 설문을 통해 이상반응 발생여부 및 건강상태를 응답함 • 수집된 데이터는 질병관리청에서 감시결과 분석 수행함
수집항목	▣ 전체접종자 대상 <1단계> 인적사항 <2단계> 접종백신 <3단계> 접종일시 및 접종기관명 <4단계> 이상반응 발생여부 조사 발열, 접종부위 통증, 근육통, 알레르기 반응 등

구분	내용
수집항목	▣ 초기접종자 대상 <1단계> 건강문제 여부 <2단계> 이상반응 증상 발열, 접종부위 증상(통증, 발적, 부기, 가려움, 두드러기 등), 오한, 두통, 관절통, 근육통, 피로감/힘듦, 메스꺼움, 구토, 설사, 복통, 전신 발적, 접종한쪽의 겨드랑이 부기/압통, 기타 <3단계> 일상생활 문제 <4단계> 의료기관 방문여부
보고서	• 주간 건강과 질병(매주 보고되고 있으나, 주제는 동일하지 않음)
출처	코로나바이러스감염증-19 예방접종 후 이상반응 관리지침 2판(2021.10.18.)

3. 국내·외 코로나19 이상반응 신고모니터링 체계 비교

표 4-1-23. 국내·외 이상반응 수동감시체계 수집항목 비교[1)]

수집항목	미국	캐나다	유럽[2)]	영국	호주	일본	한국
	VAERS	CAEFISS	Eudra Vigilance	Yellow Card	AEMS	이상반응 의심보고 체계	이상반응 감시체계
1. 인적사항							
이름	○	○	○	○	○	○	○
생년월일	○	○	○	○	○	○	○
성별	○	○	○	○	○	○	○
체중 및 신장				○	○		
이메일	○				○		
연락처(전화)	○	○			○		○
지역(주소)	○	○		○	○	○	○
인종(외국의 경우)	○	○		○	○		
신고일자(보고일자)	○	○	○	○			○
피접종자와의 관계(본인/보호자)	○	○					○
개인식별번호(환자번호)		○			○		○
신고자(병원 등) 관련정보 및 인적사항	○					○	○
2. 백신접종 관련 정보							
백신명	○	○	○	○	○	○	○
제조회사	○	○				○	○
제품번호	○				○	○	○
접종량	○				○		
접종일	○	○	○	○	○	○	○
접종횟수(차수)		○		○	○	○	○
접종장소	○	○	○		○	○	○
최근에 다른 예방접종 여부	○	○	○	○		○	○
최근에 복용한 의약품	○	○	○	○		○	○
3. 이상반응 관련 정보							
이상반응 발생일(시작일)	○	○	○	○	○	○	○
이상반응 경과(지속, 해결)	○	○		○	○	○	○
이상반응 종료여부 및 종료일	○			○	○		○
과거 백신 이상반응 여부					○	○	○
코로나19 확진 여부				○	○		
병력(질환력/기저질환)	○	○		○	○	○	○
특정집단(임신부, 모유 수유 중인 여성, 18세 미만 등)	○	○	○	○	○	○	○
중증도			○	○		○	○
접종 후 이상반응에 따른 병원 방문(입원)	○						○
백신과의 인과관계(신고자 의견)						○	
4. 이상반응 사례 종류							
질환(질병)							
사망(Death)	○	○	○	○	○	○	○
백신관련 악화된 질병	○	○	○				○
4-1. 감염성							
전신파종성 비씨지감염증							○

수집항목	미국	캐나다	유럽[2]	영국	호주	일본	한국
	VAERS	CAEFISS	Eudra Vigilance	Yellow Card	AEMS	이상반응 의심보고 체계	이상반응 감시체계
아급성 경화성 범뇌염(Subacute sclerosing panencephalitis)	○	○	○		○		
4-2. 혈액 및 조혈기관의 질환과 면역매커니즘을 침범한 특정 장애							
응고장애(coagulation)	○	○	○				○
혈소판 감소증(Thrombocytopenia)	○	○	○		○		○
혈소판 감소를 동반한 혈전증(Thrombosis with thrombocytopenia)	○	○	○	○	○	○	○
혈소판 감소 자반증(Thrombotic thrombocytopenic purpura)	○		○	○	○	○	○
혈관부종(Angioedema)	○	○	○	○	○		
4-3. 내분비, 영양 및 대사 질환							
아급성 갑상선염(Subacute thyroiditis)	○	○	○	○	○		
4-4. 신경학적 질환							
뇌증/뇌염(Encephalopathy/Encephalitis)	○		○	○	○		○
뇌수막염(Meningoencephalitis)	○	○	○	○	○		○
급성파 종성 뇌 척수염(Acute disseminated encephalomyelitis)	○		○	○	○		○
뇌척수염(Encephalomyelitis)	○		○	○	○	○	
길랑-바레증후군(Guillain-Barré Syndrome)	○	○	○	○	○	○	○
벨마비(Bell's palsy)	○	○	○	○	○	○	○
급성마비(Acute Paralysis)		○	○	○	○		○
경련/발작(Seizure)	○	○	○	○	○	○	○
횡단척수염(Transverse myelitis)	○	○	○	○	○		
기면증/탈력발작(Narcolepsy/Cataplexy)	○		○	○	○		
다발성 경화증(Multiple sclerosis)			○	○	○	○	
4-5. 눈 및 눈 부속기 질환							
시신경염(Optic neuritis)	○		○	○	○	○	
포도막염(Uveitis)	○	○	○	○	○	○	
4-6. 순환계통 질환							
급성 심근경색증(Acute myocardial infarction)	○		○	○	○		
급성심혈관계 손상(Acute cardiovascular injury)		○					○
심근염/심낭염(Myocarditis/Pericarditis)	○	○	○	○	○	○	○
저혈압(Hypotension)	○	○	○	○	○		
빈맥(Tachycardia)	○	○	○	○	○		
모세혈관 누출 증후군(Capillary leak syndrome)	○	○	○	○	○		○
뇌졸중(stroke)	○	○	○				
고혈압(Hypertension)	○	○	○	○	○		
대동맥 경화증(Arteriosclerosis)	○		○	○	○		
심부정맥 혈전증(Deep vein thrombosis)	○	○	○	○	○		
4-7. 호흡계통 질환							
급성호흡곤란 증후군(Acute respiratory distress syndrome)	○	○	○	○			○
4-8. 소화계통 질환							
급성 췌장염(Acute pancreatitis)	○	○	○	○	○		
췌장염(Pancreatitis)	○		○	○	○		
급성 간장 손상(Acute liver injury)	○	○	○	○	○		○
충수염(Appendicitis)	○		○	○	○		
간기능 장애(Liver disorder)	○	○	○	○	○	○	

수집항목	미국	캐나다	유럽[2]	영국	호주	일본	한국
	VAERS	CAEFISS	Eudra Vigilance	Yellow Card	AEMS	이상반응 의심보고 체계	이상반응 감시체계
4-9. 피부 및 피하조직 질환							
접종부위 농양(abscess)	○	○	○	○	○		○
림프절염(lymphadenitis)	○	○	○	○	○		○ (림프선염)
심한 국소 이상반응		○	○				○
연조직염(Cellulitis)	○	○	○	○	○		○
알러지(알레르기) 반응	○	○	○	○	○		○
다형홍반(Erythema multiforme)	○	○	○	○	○		○
동상 유사 병변(Chillblain)	○	○	○	○	○		○
단일 장기 피부 혈관염(Single organ cutaneous vasculitis)		○				○ (혈관염)	○
결절(Nodule)	○	○	○	○	○		
부종(Swelling)	○	○	○	○	○		
배액(Drainage)	○	○	○	○	○		
청색증(Cyanosis)	○	○	○	○	○		
피부점막 안 증후군(Mucocutaneous ocular syndrome)			○			○	
건선(Psoriasis)	○		○	○	○		
발진/습진(Rash/Eczema)	○		○	○	○		
탈모(Alopecia)	○		○	○	○		
피부염(Dermatitis)	○		○	○	○		
4-10. 근골격계통 및 결합조직 질환							
관절염(Arthritis)	○	○	○	○	○	○	○
골염/골수염(Osteitis/Osteomyelitis)	○		○	○	○		○
횡문근융해증(Rhabdomyolysis)	○	○	○	○	○		
급성 무균성 관절염(Acute aseptic arthritis)		○	○	○	○		○
가와사키병(kawasaki disease)	○	○			○		
다기관 염증 증후군(Multisystem Inflammatory Syndrome)	○	○	○	○	○		○
4-11. 비뇨생식계통 질환							
급성 신장 손상(Acute kidney injury)	○	○	○	○	○		○
네프로제 증후군(nephrosis)	○		○	○	○	○	
4-12. 임신, 출산 및 산후기							
이상자궁출혈	○	○	○	○	○		○
유산/사산	○	○	○	○	○		
임신부 관련 이상반응	○	○	○	○	○	○	○
4-13. 외인에 의한 특정 기타 결과							
아나필락시스(anaphylaxis)	○	○	○	○	○	○	○
5. 증상							
발열(fever)	○	○	○	○	○		○
피로(fatigue)	○	○	○	○	○		
경화(induration)	○	○	○	○	○		
근육통(Muscle pain)	○	○	○	○	○		○
관절 통증(Joint pain)	○	○	○	○	○		
두통(Headache)	○	○	○	○	○		○
메스꺼움(Nausea)	○	○	○	○	○		○

수집항목	미국	캐나다	유럽[2)]	영국	호주	일본	한국
	VAERS	CAEFISS	Eudra Vigilance	Yellow Card	AEMS	이상반응 의심보고 체계	이상반응 감시체계
오한(Chills)	○	○	○	○	○		○
어지러움(Dizziness)	○	○	○	○	○		○
구토(Vomiting)	○	○	○	○	○		○
복통(Abdominal pain)	○	○	○	○	○		○
설사(Diarrhea)	○	○	○	○	○		○
흉통(Chest pain/tightness)	○	○	○	○	○		○
무기력함(Lethargy)	○	○	○	○	○		
과민반응(Hypersensitivity)	○		○	○	○		
재채기(Sneezing)	○	○	○	○	○		
호흡 어려움(Difficulty breathing)	○	○	○	○	○		
눈(양측 충혈, 한쪽 충혈, 가려움)	○	○	○	○	○		
3일 이내 접종부위 통증, 발적, 부기	○	○					○
두드러기(Urticaria)	○	○	○	○	○		
가려움증(Pruritus)	○	○	○	○	○		
감각이상(따끔거림) (Paraesthesia)	○	○	○	○	○	○	
홍조(Flushing)	○	○	○	○	○		
후각 상실(Anosmia)	○	○	○	○	○		○
미각 상실(Ageusia)		○					
6. 기타(텍스트 기입)	○	○	○	○	○	○	○

1) 각국의 감시체계 수집항목은 문헌을 통해 확인한 내용으로 일부 수집항목에서 변경 및 삭제 등이 있을 수 있음
2) 이상반응 사례종류는 국외의 각 감시체계를 통해 게시되는 보고서 또는 공개 데이터를 바탕으로 파악한 일부 수집항목이므로, 전체 수집항목과는 차이가 있을 수 있음; 질환명이 동일한 경우에만 수집항목으로 체크하였음

표 4-1-24. 국내·외 이상반응 수동·능동 감시체계 비교

국가	감시체계	성격	운영(관리)기관	자료원	신고 주체	신고/보고 경로	수집항목	보고서 및 실마리정보
한국	예방접종 후 이상반응 감시	수동	질병관리청	이상반응 신고 데이터	• 의사(치과의사, 한의사) • 접종받은 자 • 보호자 • 접종기관별 모니터링 담당자	(1) 이상반응 신고 (2) 보건소 및 시/도 검토를 통해 질병관리청으로 보고 (3) 분석/연구	• 환자 기본정보 • 코로나19백신 관련 정보 • 접종내역 및 접종 전 특이사항 • 예방접종 후 의심되는 이상반응 • 이상반응 경과	• 주간 코로나19 예방접종 후 이상반응 • 주간 건강과 질병
	예방접종 후 이상반응 건강상태 모니터링	능동	질병관리청	이상반응 보고 데이터	• 접종받은 자	(1) 이상반응 신고 (2) 분석/연구	• 환자 기본정보 • 코로나19백신 관련정보 • 예방접종 후 의심되는 이상반응 • 일상생활 문제 • 의료기관 방문여부	• 주간 건강과 질병 • 내부 보고서
미국	VAERS	수동	CDC, FDA	VAERS DB	• 모든 사람	(1) VAERS 신고로 데이터 수집 (2) MedDRA 시스템을 통해 코딩 (3) VAERS 웹사이트/CDC WONDER 웹에 데이터 공개 (4) CDC/FDA로 데이터 전송되어 백신 안전성 관련 분석·연구	• 환자 기본정보/신고자 정보 • 예방접종장소 관련정보 • 코로나19백신 관련 정보 • 예방접종 후 의심되는 이상반응 • 예방접종 이전 1개월 이내에 접종한 예방접종 여부 • 과거 예방접종 후 이상반응 경험 여부	• MMWR COVID-19 보고서 • 코로나19백신 접종 후 이상반응 사례에 대해 PRR, EBGM 산출 • 코로나19백신 접종 후 이상반응 관찰 및 기대 배경발생률 비교
	V-SAFE	능동	CDC	V-safe DB	• 접종받은 자 • 보호자	(1) V-SAFE 설문조사를 통해 데이터 수집 (2) CDC 분석·연구	• 환자 기본정보 • 코로나19백신 관련 정보 • 건강상태 관련정보	• 코로나19백신 접종 후 이상반응 발생률 추정
	CISA	능동	CDC 의료연구 센터	CISA Project DB	• 예방접종 제공자 • 의료서비스 제공자 • 예방접종 관련 부서	(1) 의료인 등의 임상 상담 요청 (2) 요청된 사례에 대해 CDC CISA 임상직원의 검토 (3) 백신 안전성 관련 상담 및 자문 제공 (4) CISA 백신 안전성 관련 분석·연구	• 상담요청 주제 • 상담요청 내용 • 상담요청자 정보	• 특정 집단별 코로나19백신 안전성 관련 임상연구
	VSD	능동	CDC	VSD DB	• VSD 조사관	(1) VSD 참여 의료기관의 데이터 수집 (2) 수집된 자료를 통한 분석 및 연구 (3) 연구결과 VAERS에 보고	• 전자건강기록 • 예방접종기록 • 외래환자/클리닉 방문기록 • 응급실 방문기록 • 병원 퇴원진단코드 • 출생/사망 증명서 정보 • 예방접종 후 의심되는 이상반응(AESI 신고 질환)	• 코로나19백신 접종 후 이상반응 RCA 분석

국가	감시체계	성격	운영(관리)기관	자료원	신고 주체	신고/보고 경로	수집항목	보고서 및 실마리정보
미국	PRISM	능동	FDA의 Sentinel Initiative	PRISM DB	• Sentinel Initiative 기관	(1) 데이터 파트너의 예방접종등록/보험 청구자료를 통해 데이터 수집 (2) 분석·연구	• 보험청구자료 • 예방접종 등록자료 • 예방접종 후 의심되는 이상 반응	• 코로나19백신 안전성 연구 • 코로나19백신 접종 후 주요 이상반응 배경 발생률 산출
	BEST	능동	FDA의 CBER	BEST Initiative DB	• CBER 기관	(1) 주요 파트너의 건강보험청구자료/EHR을 통해 데이터 수집 (2) 분석·연구	• 건강보험청구자료 • 전자건강기록 • 예방접종 후 의심되는 이상 반응 (AESI 신고질환)	• 코로나19백신 접종 후 AESI의 배경 발생률 산출
캐나다	CAEFISS	수동/능동	PHAC	CAEFISS DB	• 의료인 • 접종받은 자 • 보호자 • 전문 간호 감시 요원	(1) 의료인은 제공되는 양식 및 온라인 웹사이트를 통해 신고 (IMPACT센터 보고 포함) (2) 지역보건소/지역(준/주) 전달 (3) CAEFISS에 데이터 입력 (4) 캐나다 공중보건국(MHPD)과 협력	• 환자 기본정보/신고자 정보 • 예방접종 또는 이상반응 발생시기의 환자 정보 • 코로나19백신 접종 관련 정보 • 접종오류 관련정보 • 이상반응 신고력 (신고경험) • 예방접종 후 의심되는 이상 반응	• Reported side effects following COVID-19 vaccination in Canada - weekly report • 코로나19백신 접종 후 의심되는 이상반응 발생률 산출 및 심각한 이상반응 사례(SAE)분석
	IMPACT	능동	캐나다 소아과학회	CAEFISS DB	• 전문 간호 감시 요원	(1) 전문 간호 감시요원의 모니터링(IMPACT 센터) (2) 이상반응 신고/보고로 데이터 수집 (3) 지역 보건소/지역(주 등) 전달하여 개인 후속조치 시행 및 CAEFISS에 데이터 입력 (4) 캐나다 공중보건국(MHPD)과 협력	• 신경학적 사건에 대한 입원 선별 • AEFI 관련정보 • 백신으로 예방 가능한 질병 관련 정보	• IMPACT vaccine safety publications • 코로나19백신 접종 후, 소아의 주요 이상반응 발생률 산출, 심각도, 감시 결과 보고 등의 연구
유럽	Eudra Vigilance	수동	EMA	EDBMS	• 접종받은 자 • 보호자 • 의료인	(1) 각 국가별 신고 (2) EV gateway/EVWEB을 통해 데이터 수집 (3) EDBMS에서 데이터 재코딩, 중복탐지 (4) 데이터 추출, 변환 및 적재(ETL) (5) EVDAS를 통해 분석 및 연구 (6) ADRreports를 통해 데이터 및 관련 보고서 게시	• 환자 기본정보 • 검사를 통한 이상반응 증상/질환여부 혹은 환자 판단에 의한 증상/질환여부 • 코로나19백신 관련정보 • 최근 복용한 의약품 • 예방접종 후 의심되는 이상 반응	• 코로나19백신 유형별 이상반응 및 백신 안전성 월간 보고서 • 코로나19백신 접종 후 주요 이상반응 ROR 산출 • 코로나19백신 접종 후 이상반응 관찰(observed)과 기대(expected) 사례 비교분석 • 코로나19백신과 이상반응 발생의 인과적 연관성 평가

국가	감시체계	성격	운영(관리)기관	자료원	신고 주체	신고/보고 경로	수집항목	보고서 및 실마리정보
유럽	VAC4EU	능동	EMA VAC4EU	VAC4EU DB	• VAC4EU	Early-COVID-Vaccine-Monit or 프로젝트 수행	• 접종 백신별 특별 관심 이상 반응	• 코로나19백신 접종 후 이상반응 발생률 산출 • 환자보고 ADR 발생률 산출 • 후향적 코호트 연구 수행(코로나19백신 접종 전후 AESI 발생률 모니터링)
영국	Yellow Card	수동	MHRA	Yellow Card	• 접종받은 자 • 보호자 • 의료인	(1) 이상반응 신고 (2) MHRA의 Yellow Card를 통해 데이터 수집 (3) 수집된 데이터에 대해 지속적 검토 및 추가 정보 수집 (4) 분석·연구	• 환자 기본정보 • 코로나19백신 관련 정보 • 병력(질병력/기저질환) • 예방접종 후 의심되는 이상반응	• Coronavirus vaccine - weekly summary of Yellow Card reporting • 코로나19백신 접종 후 이상반응 Sequential test (순차적 모니터링) • 코로나19백신 접종 후 이상반응의 배경발생률 산출
호주	AEMS	수동	TGA Department of Health (Australian Government)	DEAN	• 접종받은 자 • 보호자 • 예방접종 제공자 • 제약회사	(1) 전화/웹을 통해 이상반응 신고 (2) 코딩 및 임상적 검토 (3) AEMS 또는 IRIS DB 입력 (4) DEAN을 통해 데이터 게시 (5) 분석·연구	• 환자 기본정보 • 코로나19백신 관련정보 • 과거 백신 이상반응 여부 • 코로나19 확진여부 • 병력(질병력/기저질환) • 예방접종 후 의심되는 이상반응 • 진료기록지/검사결과 보고서	• COVID-19 vaccine weekly safety report • Coronavirus disease 2019 (COVID-19) epidemiology reports, Australia, 2020–2021 • 코로나19백신 접종 후 이상반응 발생률 산출
	AusVax Safety	능동	NCIRS	AusVax Safety DB	• 접종받은 자 • 보호자 • 의료인	(1) 감시도구(SmartVax, Vaxtracker)를 이용해 이상반응 신고 (2) 수집된 데이터에 대해 분석 및 백신 안전성 확인 (3) 백신 안전성에 대한 데이터를 호주 보건부, TGA, 지역별 보건부서 등에 보고 (4) 웹사이트 공개	• 코로나19백신 관련정보 • 접종 후 3일 이내 이상반응 발생여부 • 이상반응 경과	• COVID-19 vaccine safety data 웹사이트 보고 • 코로나19백신 접종 후 이상반응 발생률 산출 • 코로나19백신 접종 후 의심되는 TTS 관련 신체적, 정신적 건강에 미치는 연구
	PAEDS	능동	NCIRS	PAEDS DB	• PAEDS 지정 7개의 3차 병원(소아과)의 전문 간호사	(1) 지정 소아과 병원 응급실 및 병원 의무기록을 확인하여 이상반응 사례감지 (2) AIR에서 임상데이터/예방접종 이력 확인 (3) 국가 PAEDS 전용 데이터 관리 시스템에 기록 (4) 수집된 감시데이터 재확인 (5) 분석·연구	• 알 수 없음	• 코로나19백신 접종 후 이상반응 발생률 산출

국가	감시체계	성격	운영(관리)기관	자료원	신고 주체	신고/보고 경로	수집항목	보고서 및 실마리정보
일본	이상반응 의심보고	수동	PMDA MHLW	이상반응 의심보고 DB	• 의료인 • 의료기관	(1) 이상반응 신고 (2) 수집된 데이터를 PMDA에서 정리 및 추가조사 (3) 조사결과 후생노동성으로 전달 (4) 국립감염병연구소와 협력/연계하여 이상반응 평가 및 필요한 조치 시행	• 환자 기본정보/신고자 정보 • 예방접종장소 관련정보 • 코로나19백신 관련정보 • 예방접종 후 의심되는 이상반응 • 이상반응 경과 • 신고자(의료인) 의견	• 코로나19 건강 관찰 일지(보고서) • 코로나19백신 접종 후 이상반응 발생률 산출

▣ 국내·외 신고모니터링 체계 요약

○ 국외 신고모니터링 체계는 전반적으로 수동감시체계와 하나 이상의 능동감시체계를 통해 백신 접종 후 이상반응을 신고/보고하여 수집하고 있다. 수동감시체계는 대부분 국가에서 유사하게 구축되어 있으나 수집되는 질환목록은 상이하다. 능동감시체계의 경우, 각 국가 및 기관의 운영에 따라 목표집단 및 데이터의 질 수준이 다른 것을 볼 수 있었다.

○ 국외 실마리정보 탐색의 경우 전반적으로 백신접종 후 이상반응 신고현황 기본 분석, 이상반응 사례 검토, 배경발생률 산출, 관찰 및 기대발생률 비교, 보고분율비 및 보고오즈비 산출 등 이었다. 일부 국가에서는 백신의 안전성 관련 연구 및 상담을 수행하고 있으며, 미국의 경우 다양한 자료를 바탕으로 정확하고 신속한 분석을 위하여 여러 시스템을 운영하고 있다. 특히 미국의 VSD는 일부 의료기관의 참여에 의한 의무기록자료를 토대로 RCA 분석을 수행하고 있다.

○ 국내의 이상반응모니터링체계와 국외를 비교하였을 때, 국내 이상반응모니터링시스템은 비교적 잘 구축되어 있으나 실마리정보에 대한 초기 분석이 부족하다. 이를 위해서는 실마리정보 분석 및 인과성 평가를 위한 sentinel 의료기관 데이터의 등록, 데이터 간 연계, 의료기관 연계 등이 마련되어야 할 것이다. 또한 현재 국내 이상반응 수집목록 중 이상반응 질환명은 포괄적으로 수집되고 있어 상세질환에 따른 분석과 실마리정보 탐색의 제한점이 있다. 따라서 세부특성을 고려한 상세 이상반응 질환명 수집이 필요하고, 현재 접종자의 주 호소증상에 대해서는 세부항목 또는 텍스트 수집 내용은 표준용어(MedDRA)로 코딩하여 분석을 고려할 필요가 있다.

2절 이상반응 신고모니터링 현황 및 실마리정보 탐색

○ 코로나바이러스감염증-19 예방접종은「감염병 예방 및 관리에 관한 법률」제25조에 따른 임시예방접종으로, 같은 법 제25조, 제26조, 제26조의2, 제28조 및 같은 법 시행령 제20조, 재28조에 따라 시행하였다.

○ 코로나19백신 접종 이후 이상반응 의심사례에 대하여「감염병 예방 및 관리에 관한 법률」과「코로나바이러스감염증-19 예방접종 후 이상반응 관리지침」에 따라 질병관리청 예방접종통합관리시스템에 신고한 내역(코로나19 예방접종등록시스템 DB)을 분석하였다.

○ 1차 분석의 경우 2021년 2월 26일부터 12월 11일까지, 2차 분석의 경우 2021년 2월 26일부터 2022년 3월 26일까지, 3차 분석은 2021년 2월 26일부터 2022년 6월 25일까지의 예방접종 및 이상반응 의심사례 현황을 분석하였다.

1. 코로나19 예방접종 현황

1) 1차 분석(21.02.26.–21.12.11.)

○ 우리나라 코로나19 예방접종 현황(21.12.11. 기준)을 보면 전체 89,486,533건으로 남자 44,024,455건, 여자 45,462,078건이었다. 백신별로는 화이자백신 접종건수가 가장 많았고, 아스트라제네카백신, 모더나백신, 얀센백신 순으로 접종이 많았다.

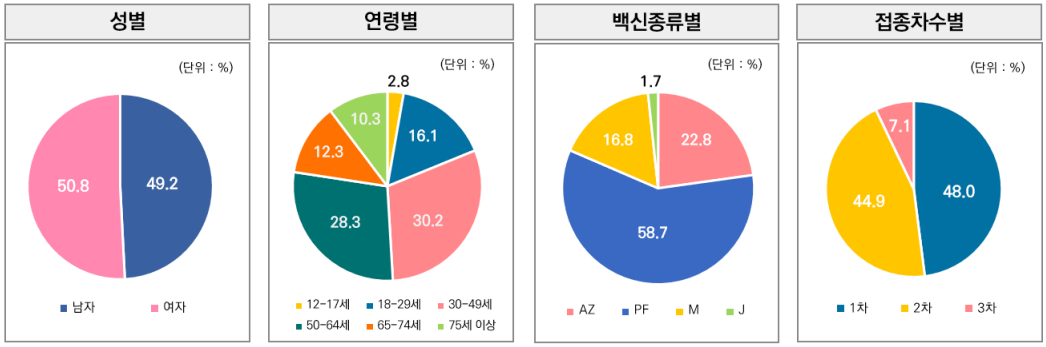


그림 4-2-1. 예방접종 현황 분포(21.12.11. 기준)

2) 2차 분석(21.02.26.–22.03.26.)

○ 코로나19 예방접종 현황(22.03.26. 기준)은 전체 120,296,705건으로 남자는 59,592,056건, 여자는 60,704,649건이었다. 성별 분포로는 남자가 49.5%, 여자가 50.5%로 접종률이 유사한 것으로 나타났다. 연령별로는 30–49세가 30%로 가장 많았으며, 그다음은 50–64세(29.6%)이었다. 백신별 분포에서는 전체 접종건수 중 화이자백신이 61.6%로 절반 이상을 차지하였으며, 모더나백신(20.1%), 아스트라제네카백신(16.9%), 얀센백신(1.3%), 노바백스백신(0.1%)를 차지하였다.

○ 노바백스백신의 경우 최근 신규 도입된 코로나19백신으로 우리나라는 2022년 2월 14일부터 예방접종을 시작하였다. 2차 분석에서는 2022년 2월 14일부터 3월 26일까지 노바백스백신의 초기 예방접종 현황을 살펴보았으며, 해당 기간까지의 접종건수는 총 173,539건(0.1%)이다. 접종차수별 분포를 살펴보면, 1차 접종은 37.2%로 가장 많았으며, 2차접종은 35.5%, 3차접종은 27.1%, 4차접종은 0.2%였다. 4차접종의 경우 고위험군과 60세 이상 고령층으로 접종 대상자의 제한으로 건수가 다른 접종차수에 비해 적다.

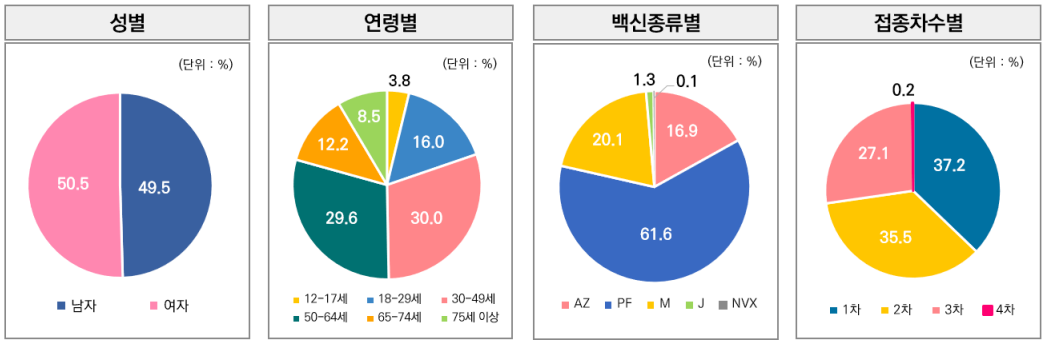


그림 4-2-2. 예방접종 현황 분포(22.03.26. 기준)

3) 3차 분석(21.02.26.–22.06.25.)

○ 코로나19 예방접종(22.06.25. 기준) 현황은 전체 125,389,002건으로 남자는 62,038,016건, 여자는 63,350,986건이었다[29]. 인구학적 특성별 접종 현황을 보면, 남자는 49.5%, 여자는 50.5%로 접종률이 유사하였다. 연령별로는 30–49세가 29.2%로 가장 많았으며, 그다음은 50–64세(28.9%)가 차지하였다. 전체 접종건수 중 화이자백신이 62.5%로 가장 많은 분율을 차지하였으며, 모더나백신(19.6%), 아스트라제네카백신(16.2%), 얀센백신(1.2%), 노바백스백신(0.5%) 순으로 많은 분율을 차지하였다. 예방접종 분율은 지난 2차 분석(22.03.26. 기준)보다 소아·청소년(5–17세) 0.5%, 노바백스백신 0.4%, 4차접종 3.3% 증가하였다.

29) 3차 분석(22.06.25. 기준)부터 만 연령으로 산출하여, 접종건수에 만 4세 남자접종 1건 포함됨.

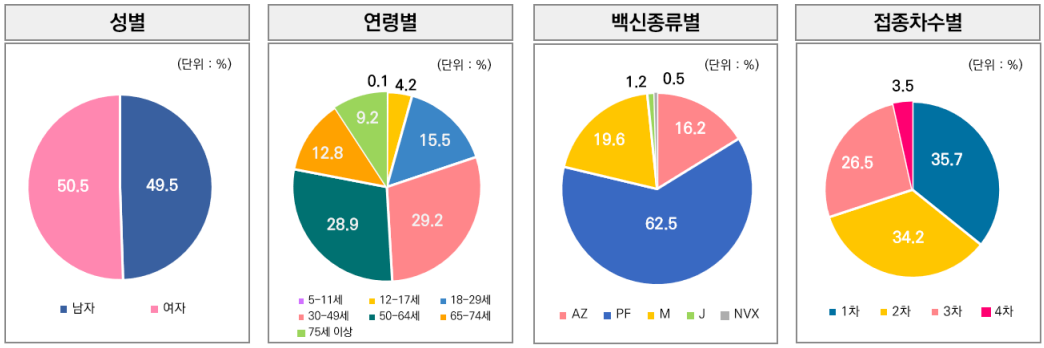


그림 4-2-3. 예방접종 현황 분포(22.06.25. 기준)

2. 코로나19 예방접종 후 이상반응 의심사례 현황

○ 일부 이상반응 의심사례는 국내·외 코로나19 예방접종의 이상반응 발생 동향 등에 따라 코로나19 예방접종등록시스템상에서 신고 확대 및 세분화하여 수집 시작일이 상이하다. 심근염[30], 심낭염[1]은 2021년 7월 20일, 모세혈관누출증후군은 2021년 7월 28일, 이상자궁출혈과 흉통은 2021년 10월 18일(2021년 10월 18일 이전 수기신고 포함), 뇌졸중[30], 심근경색[30], 척수염[31], 횡단성척수염[31], 가려움, 호흡곤란(숨이 참)은 2022년 3월 10일, 혈전증[32], 뇌정맥동 혈전증[32], 정맥 혈전증[32]은 2022년 4월 4일부터 세부 수집된 자료이다. 탈모와 시력저하의 경우, 신고서 '기타' 항목에 기입된 텍스트 형태의 내용에서 각각 '탈모', '시력'으로 키워드 검색하여 산출한 결과이다.

○ 해당 자료는 코로나19 예방접종 후 이상반응이 의심되어 신고한 자료를 기반으로 산출한 결과로 신고된 사례 진단의 정확성 또는 백신과의 인과성을 의미하는 것은 아니다.

1) 개요

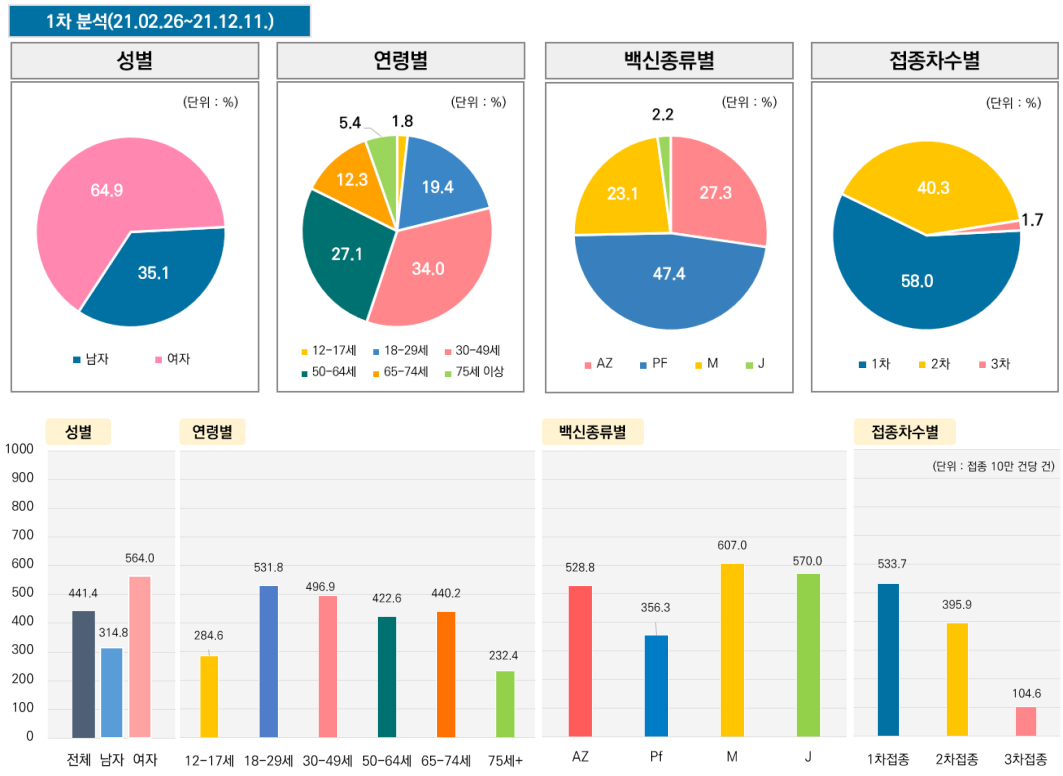
■ 1차 분석(21.02.26–21.12.11.)

○ 코로나19 예방접종 후 이상반응 신고건수는 394,995건으로 전체 접종 중 0.4%를 차지하였고, 남자는 138,597건(0.4%), 여자는 256,398건(0.6%)이었다. 연령별로는 30–49세가 34%로 가장 많은 비중을 차지하였고, 백신별로 보면 화이자백신이 47.4%로 가장 많으며 그다음은 아스트라제네카백신(27.3%), 모더나백신(23.1%) 등이 차지하였다. 접종차수별로는 1차, 2차접종 후 이상반응 의심사례 신고가 대부분이었다.

○ 코로나19 예방접종 후 전체 이상반응 신고율은 접종 10만 건당 441.4건이었다(남자: 314.8건, 여자: 564.0건). 연령별로는 18–29세(531.8건)가 가장 높은 신고율을 보였으며, 75세 이상(232.4건)

30) 심근염·심낭염·뇌졸중·심근경색은 '급성심혈관계 손상' 대분류에 포함하는 하위변수임.
31) '척수염' 대분류가 2022.03.10.에 추가되었으며, 횡단성척수염은 '척수염' 대분류에 포함하는 하위변수임.
32) '혈전증' 대분류가 2022.04.04.에 추가되었으며, 뇌정맥동 혈전증·정맥 혈전증은 '혈전증' 대분류에 포함하는 하위변수임.

에서의 이상반응 신고율이 가장 낮았다. 백신종류별로 보면, 모더나백신 607건, 얀센백신 570건, 아스트라제네카백신 528.8건, 화이자백신 356.3건 순이었다. 얀센백신의 경우 이상반응 신고 분포는 2.2%를 차지하였으나, 접종 10만 건당 신고율로 보면 570건으로 다른 백신에 비해 높은 편으로 나타났다.



주 1) AZ: 아스트라제네카백신, PF: 화이자백신, M: 모더나백신, J: 얀센백신, NVX: 노바백스백신

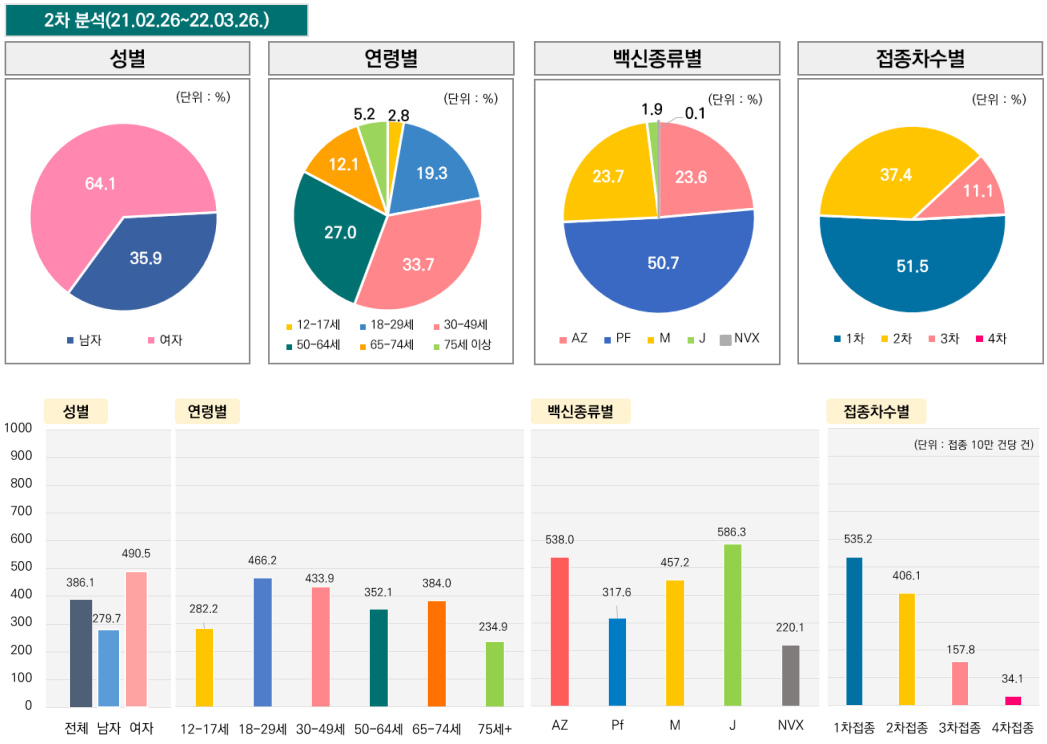
그림 4-2-4. 이상반응 신고현황 (1차분석 결과)

■ 2차 분석(21.02.26–22.03.26.)

○ 코로나19 예방접종 후 이상반응 신고건수는 464,447건으로 전체 접종 중 0.4%를 차지하였고, 남자는 166,684건(0.3%), 여자는 297,763건(0.5%)이었다. 연령별로는 30–49세가 33.7%로 가장 많았으며, 12–17세 경우 이상반응 신고건수가 지난 1차 분석(21.12.11.)보다 약 77.2% 증가하였다. 또한 화이자백신 접종 후 이상반응 의심사례 건수가 절반이상을 차지하였다. 접종차수별로는 1차, 2차 접종 후 이상반응 신고가 많은 비중을 차지하나, 3차 접종(48,412건)의 경우 지난 1차 분석(6,640건)보다 신고건수가 약 7배 늘었다.

○ 코로나19 예방접종 후 이상반응 신고율은 접종 10만 건당 386.1건이며, 남자는 접종 10만 건당 279.7건, 여자는 접종 10만 건당 490.5건이었다. 연령별로 보면, 18–29세 연령대에서 이상반응 신고율이 접종 10만 건당 466.2건으로 가장 높았으며, 75세 이상 고령층에서 신고율이 접종 10만 건당 234.9건으로 가장 낮게 나타났다. 모든 연령대에서 여자가 남자에 비해 신고율이 높게 나타

났다. 백신종류별로 보면, 얀센백신 586.3건, 아스트라제네카백신 317.6건, 모더나백신 457.2건, 화이자백신 317.6건 등 순이었다.



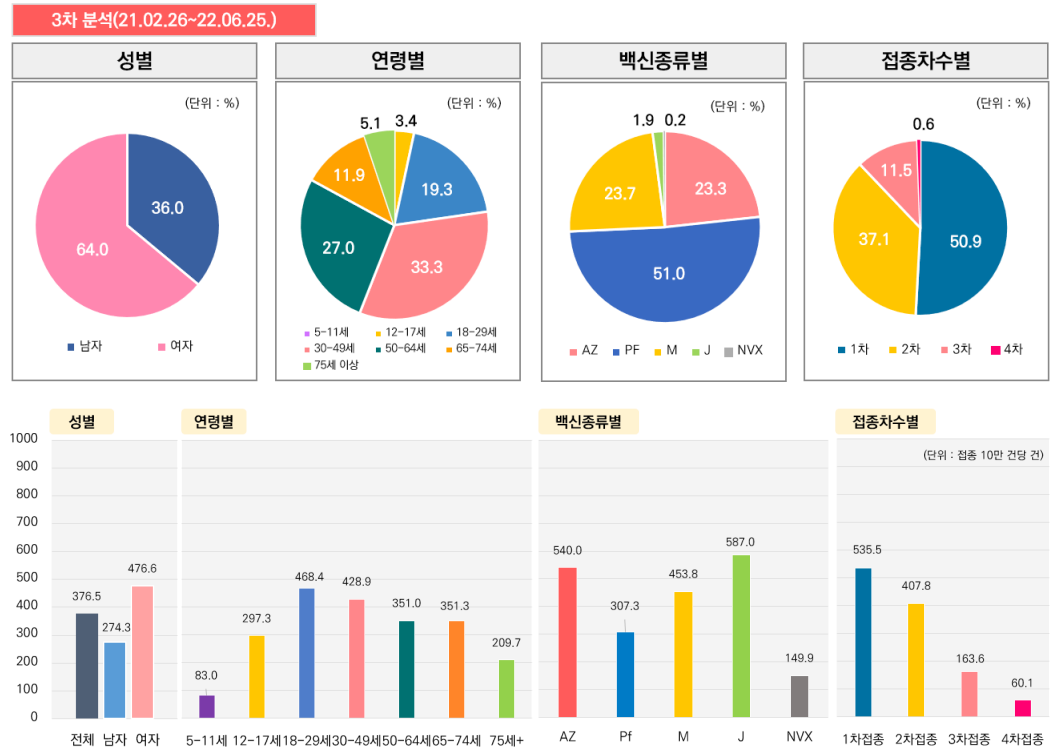
주 1) AZ: 아스트라제네카백신, PF: 화이자백신, M: 모더나백신, J: 얀센백신, NVX: 노바백스백신

그림 4-2-5. 이상반응 신고현황 (2차 분석 결과)

■ 3차 분석(21.02.26–22.06.25.)

○ 코로나19 예방접종 후 신고건수는 472,067건으로 전체접종 중 0.4% 차지하였으며, 남자는 170,148건(0.3%), 여자는 301,919건(0.5%)이었다. 이는 지난 2차 분석과 동일한 분율을 보였다. 지난 2차 분석(22.03.26. 기준)보다 특성에 따른 이상반응 신고분율은 연령별로는 소아·청소년(5-17세)이 0.6%, 백신별로는 노바백스백신이 0.1%, 접종차수별로는 4차접종이 0.6% 증가하였다.

○ 코로나19 예방접종 후 이상반응 신고율은 접종 10만 건당 376.5건이며, 남자는 274.3건, 여자는 476.6건이었다. 연령별로 보면, 18–29세(접종 10만 건당 468.4건) 연령대에서 이상반응 신고율이 가장 높았으며, 2차 분석 시 75세 이상이 가장 낮게 나타났으나, 3차 분석 시 5–11세 접종이 추가되며 83.0건으로 가장 낮게 나타났다. 백신종류별로 보면, 지난 2차분석과 비슷한 양상으로 얀센백신 587건, 아스트라제네카백신 540건, 모더나백신 453.8건, 화이자백신 307.3건 등 순이었다.

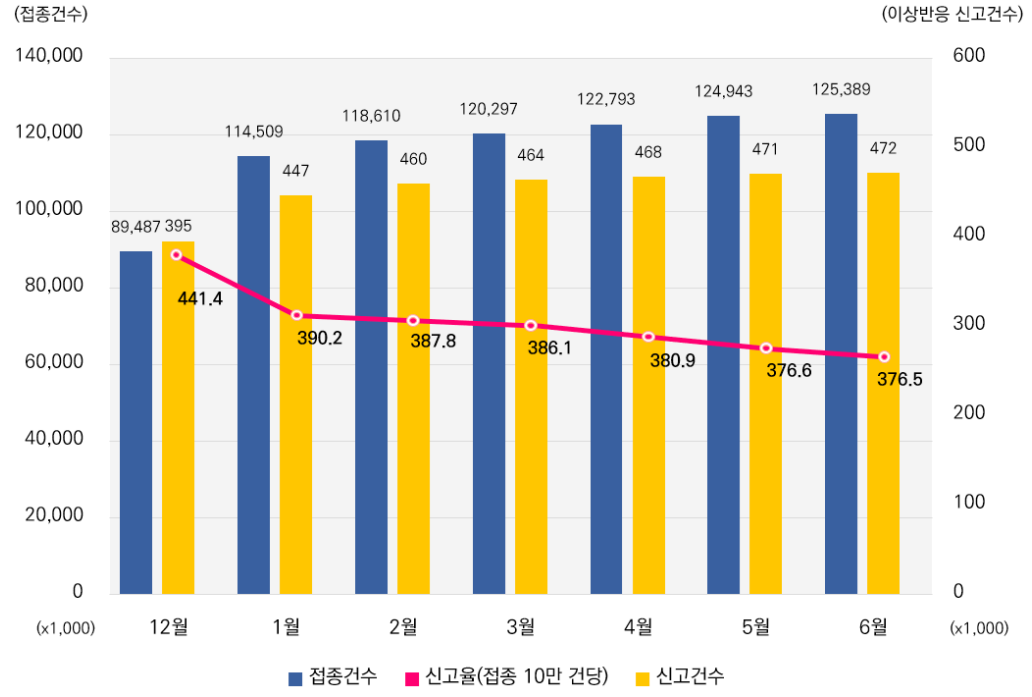


주 1) AZ: 아스트라제네카백신, PF: 화이자백신, M: 모더나백신, J: 얀센백신, NVX: 노바백스백신

그림 4-2-6. 이상반응 신고현황 분포(3차 분석)

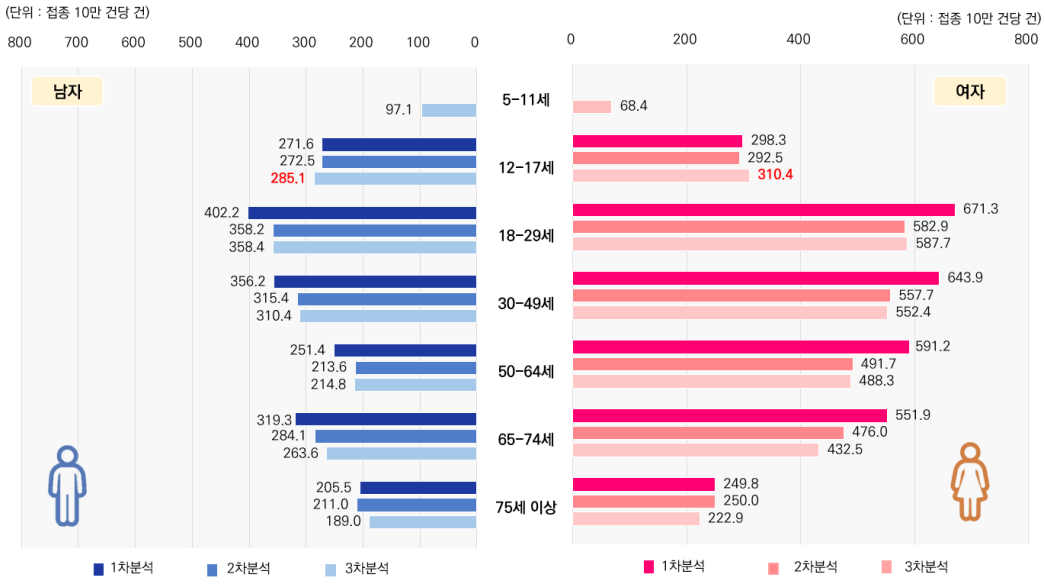
○ 지난 1차 분석(21.12.11. 기준)보다 3차 분석(22.06.25. 기준)에서의 접종건수는 40.1% 증가하였으며, 이상반응 신고건수는 19.5% 증가하였다. 반면, 접종 10만 건당 신고율은 1차 분석 기준보다 64.9건 감소하였다(그림 4-2-7).

○ 성별 및 연령에 따라 1–3차 분석 누적 신고율(접종 10만 건당)을 비교했을 때, 12–17세를 제외하면 전반적으로 1차 분석보다 신고율이 감소하였다. 그러나 12–17세는 다른 연령대보다 접종 시기가 늦어 1차, 2차 분석 시보다 3차 분석 시 신고율이 높게 나타난 것으로 보인다(그림 4-2-8).



주 1) 12월: '21.12.11일 기준, 1월: '22.01.29일 기준, 2월: '22.02.26일 기준, 3월: '22.03.26일 기준, 4월: '22.04.30일 기준, 5월: '22.05.28일 기준, 6월: '22.06.25일 기준.

그림 4-2-7. 예방접종 및 이상반응 신고 누적 현황



주 1) 12월: '21.12.11일 기준, 1월: '22.01.29일 기준, 2월: '22.02.26일 기준, 3월: '22.03.26일 기준, 4월: '22.04.30일 기준, 5월: '22.05.28일 기준, 6월: '22.06.25일 기준.

그림 4-2-8. 성/연령별 누적 이상반응 신고율 비교

2) 접종주차별 신고현황

■ 1차 분석(21.02.26–21.12.11.)

○ 2021년 2월 26일 첫 접종이 시작된 접종주차별로 접종건수와 이상반응 신고건수를 살펴보았다(1주–41주). 12–15주에 접종이 증가함에 따라 1주 정도 기간을 가지고 이상반응 신고건수도 증가하는 양상을 볼 수 있었다. 또한 21–26주에는 접종이 증가함에 따라 2주 정도 기간을 가지고 이상반응 신고건수가 증가하는 양상을 보였으며, 이는 18–59세의 접종 시작일(22주–26주)과 맞물려 이상반응 의심사례가 증가하는 것으로 보인다. 31주 이후부터는 백신 예방접종이 감소함에 따라 이상반응 신고건수도 감소하는 양상을 볼 수 있었다(그림 4-2-9).

○ 접종주차별로 이상반응 신고건수와 신고율을 함께 살펴보았다(그림 4-2-10). 접종을 시작한 초반 주차에는 접종 10만 건당 이상반응 신고율이 상당히 높았다. 이상반응 신고율이 가장 높았던 17주에는 접종건수가 상대적으로 적었으나, 이전 주차에서의 접종 영향으로 신고가 많아져 신고율이 증가한 것으로 보인다. 최근에는 신고율이 약간 감소하는 양상을 보였으나, 3차 접종이 시작됨에 따라 이상반응 신고현황의 지속적인 모니터링이 필요할 것으로 보인다.

○ 코로나19백신 접종 주차별 이상반응 신고율을 주요 정책변경과 함께 도식화하였을 때, 접종자의 건강상태 확인 문자 전송 확대('21.04.30.)와 건강보험심사평가원-의약품안전사용서비스(Drug Utilization Review, DUR) 연계('21.05.01.) 이후 이상반응 의심사례에 대한 신고율은 일시적으로 증가하였다. 또한, 첫 번째 혈소판감소성혈전증(TTS) 환자 발생('21.05.31.)과 두 번째 혈소판감소성혈전증(TTS) 환자 발생('21.06.15.)이 있었던 14–17주에 이상반응 신고율이 큰 폭으로 증가하는 양상을 보였다. 그 이후로는 특별한 양상은 보이지 않았다. 그러나 3차 백신접종 증가, 사망위로금 확대 지원 등의 접종 증가 및 정책변화로 추후 지속적인 모니터링 검토가 필요하다(그림 4-2-10).

■ 2차 분석(21.02.26–22.03.26.)

○ 접종주차별(1–56주) 접종건수 및 이상반응 신고건수를 보면, 전체적으로 접종건수가 증가함에 따라 신고건수도 함께 증가하는 양상을 보인다. 접종 초기, 접종건수가 증가함에 따라 신고건수가 높았으나 최근, 추가접종과 12–17세 집중접종기간, 방역패스 시행으로 접종건수가 크게 증가하였음에도 신고건수는 유지하고 있다(그림 4-2-9).

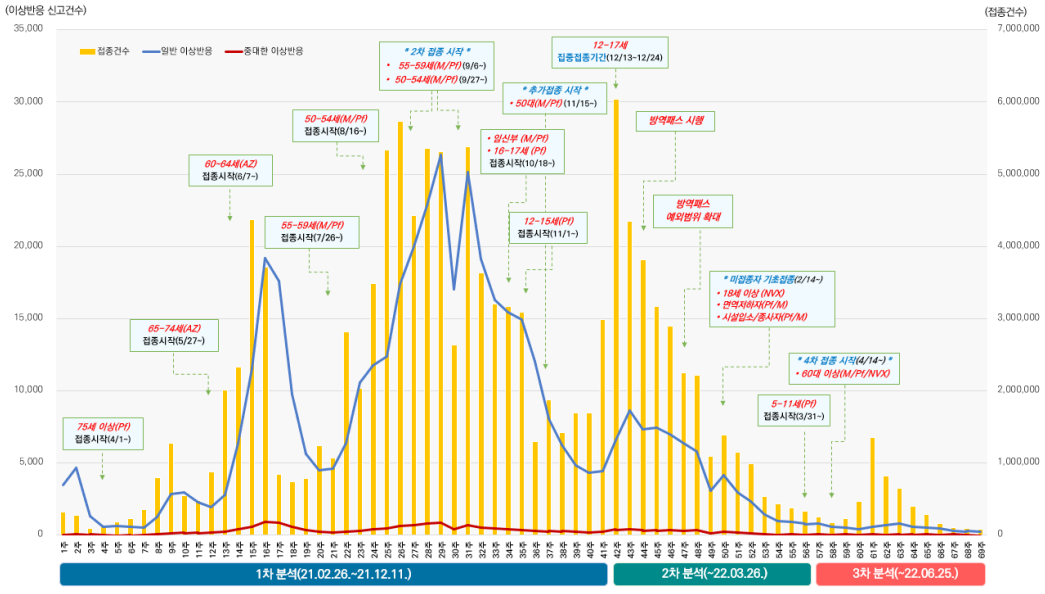
○ 접종주차별 이상반응 신고건수 및 신고율을 보면, 접종 초기 신고율이 높았던 반면 이후 신고율은 유지하고 있다(약 접종 10만 건당 390건). 백신 접종 후 첫 번째, 두 번째 혈소판감소성혈전증(TTS) 환자 발생과 유럽의약품청 안전성위원회(EMA PRAC)의 코로나19백신과 이상반응 사례와의 연관성 발표사항(mRNA 백신-심근염·심낭염 연관성 등)에 따라 이상반응 신고율은 급증하였으며, 이후 소아·청소년의 접종 시작과 EMA의 접종 후 이상반응에 대한 주의사항 권고에 따라 신고율이 소폭 상승하였다. 최근(42주 이후) 인과성 불충분 사망자에 대한 사망위로금 소급

적용과 인과성 인정기준 확대(22.03.15.)에 따라 신고율은 높아졌다(그림 4-2-10).

■ 3차 분석(21.02.26–22.06.25.)

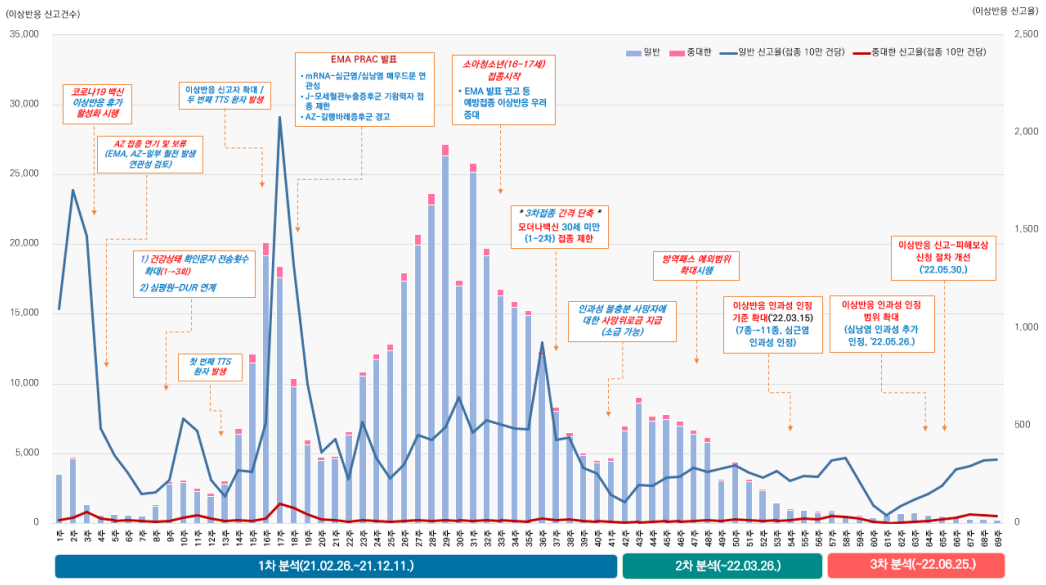
○ 접종주차별(1–69주) 접종건수 및 이상반응 신고건수를 살펴보면, 접종건수가 증가함에 따라 신고건수도 늘어나는 양상을 보인다. 접종 초기, 접종건수가 증가함에 따라 신고건수도 함께 높았으나 최근 5–11세 접종과 60세 이상 4차 접종 시행에도 불구하고 신고건수는 유지하고 있다(그림 4-2-9).

○ 접종주차별 이상반응 신고건수 및 신고율을 보면, 접종 초기 높은 신고율을 보였으며 백신 접종 후 첫 번째, 두 번째 혈소판감소성혈전증(TTS) 환자 발생과 유럽의약품청 안전성위원회(EMA PRAC)의 코로나19백신과 이상반응 사례와의 연관성 발표사항(mRNA 백신-심근염·심낭염 연관성 등)에 따라 이상반응 신고율은 급증하였다. 이후 소아·청소년의 접종 시작 및 EMA의 접종 후 이상반응에 대한 주의사항 권고에 따라 신고율이 소폭 상승하였다. 인과성 불충분 사망자에 대한 사망위로금 소급적용과 인과성 인정기준 확대(22.03.15, 22.05.26.), 이상반응 신고-피해보상 신청 절차 개선에 따라 최근 신고율은 높아지는 양상을 보인다(그림 4-2-10).



주 1) 일반 이상반응은 접종부위 발적, 통증, 부기, 근육통, 발열, 두통, 오한 등 흔하게 발생하는 증상포함
주 2) 중대한 이상반응은 사망, 아나필락시스 의심(아나필락시스양반응 포함), 주요 이상반응(AESI, 중환자실 입원, 생명위중, 영구장애/후유증 등) 포함

그림 4-2-9. 접종주차별 접종건수 및 이상반응 신고건수

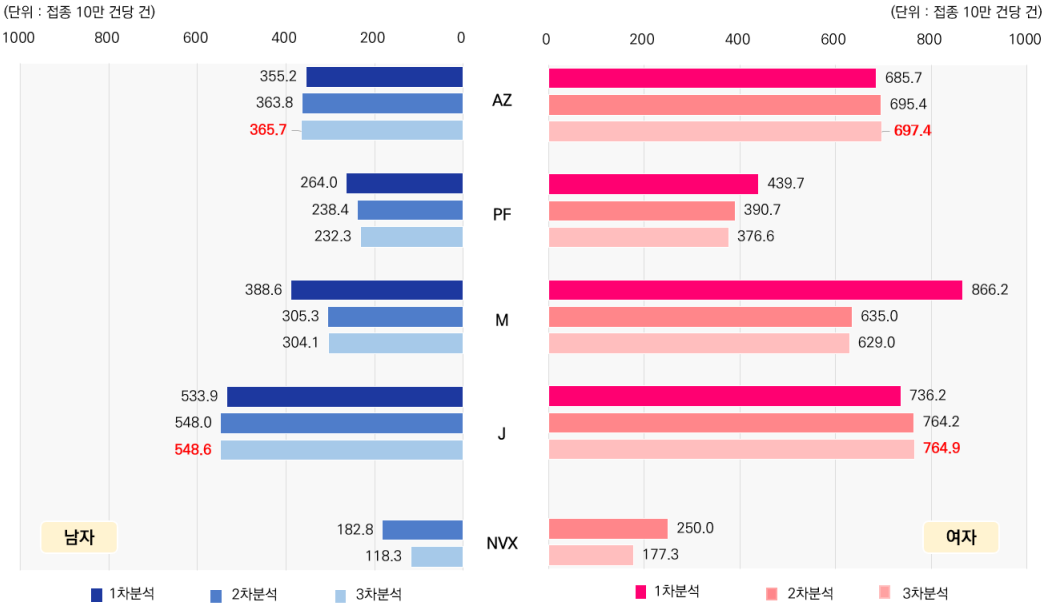


주 1) 일반 이상반응은 접종부위 발적, 통증, 부기, 근육통, 발열, 두통, 오한 등 흔하게 발생하는 증상포함
주 2) 중대한 이상반응은 사망, 아나필락시스 의심(아나필락시스양반응 포함), 주요 이상반응(AESI, 중환자실 입원, 생명위중, 영구장애/후유증 등) 포함

그림 4-2-10. 접종주차별 이상반응 신고건수 및 신고율

3) 백신별 신고현황

○ 백신종류에 따른 1–3차 분석 누적 신고율(접종 10만 건당)을 비교했을 때, 남녀 모두 아스트라제네카백신과 얀센백신 접종 후 이상반응 신고율이 증가하고 있음을 볼 수 있다(그림 4-2-11).



주 1) 1차 분석: '21.12.11일 기준, 2차 분석: '22.03.26일 기준, 3차 분석: '22.06.25일 기준
주 2) AZ: 아스트라제네카백신, PF: 화이자백신, M: 모더나백신, J: 얀센백신, NVX: 노바백스백신

그림 4-2-11. 백신별 누적 이상반응 신고율 비교

■ 1차 분석(21.02.26–21.12.11.)

○ 전체 코로나19 예방접종 10만 건당 이상반응 신고율은 모더나백신 607건으로 가장 높았으며, 그 다음으로는 얀센백신 570건, 아스트라제네카백신 528.8건, 화이자백신 356.3건 순이었다.

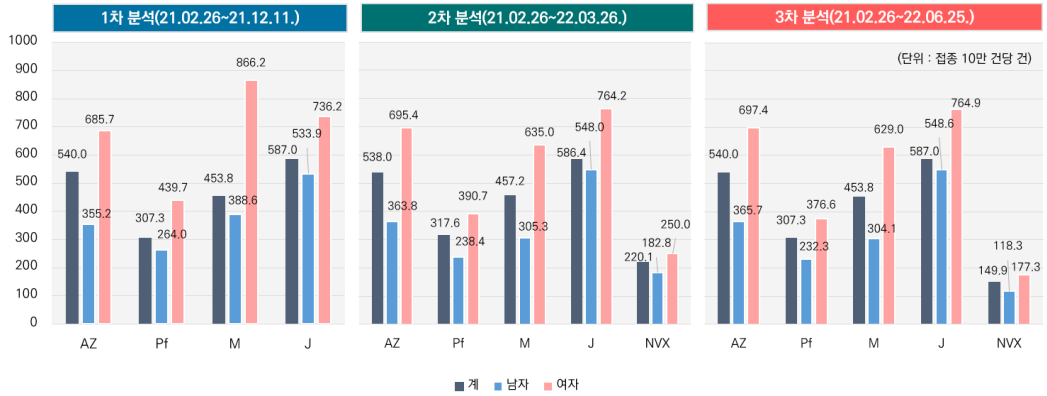
■ 2차 분석(21.02.26–22.03.26.)

○ 지난 1차 분석(21.12.11. 기준)에서는 모더나백신이 접종 10만 건당 607건으로 이상반응 신고율이 가장 높았던 반면 이번 2차 분석(22.03.26. 기준)에서는 얀센백신이 접종 10만 건당 586.3건으로 신고율이 가장 높았으며, 그다음으로 아스트라제네카백신(접종 10만 건당 538건), 모더나백신(접종 10만 건당 457.2건), 화이자백신(접종 10만 건당 317.6건), 노바백스백신(접종 10만 건당 220.1건) 순이었다.

○ 노바백스백신 접종 후 이상반응 전체 신고율은 접종 10만 건당 220.1건으로 남자는 접종 10만 건당 182.8건, 여자는 접종 10만 건당 250건이었다. 노바백스백신 접종 후 이상반응 신고율(220.1건)은 전체 이상반응 신고율(386.1건)에 비해 낮게 나타났으나, 현재 노바백스백신은 접종초기 자료로 접종건수가 적어 이상반응 신고율의 변동이 나타날 수 있다. 따라서 이에 대한 해석상의 유의가 필요하다.

■ 3차 분석(21.02.26–22.06.25.)

○ 지난 1–2차 분석과 달리 얀센백신 예방접종 후 이상반응 신고율(접종 10만 건당)이 587건으로 가장 높게 나타났으며, 그 뒤로는 아스트라제네카백신(540건), 모더나백신(453.8건) 등의 순으로 이어진다. 특히 남자의 경우, 얀센백신(548.6건) 다음으로 아스트라제네카백신(365.7건), 모더나백신(304.1건) 순을 보인다.



주 1) AZ: 아스트라제네카백신, PF: 화이자백신, M: 모더나백신, J: 얀센백신, NVX: 노바백스백신

그림 4-2-12. 백신종류별 이상반응 신고율 현황(1-3차 분석)

4) 접종차수별 신고현황

○ 3차 분석(22.06.25. 기준) 결과, 접종차수에 따른 이상반응 신고율의 구간감소율을 보면, 1차접종에서 2차접종은 23.8%, 2차접종에서 3차접종은 59.9%, 3차접종에서 4차접종은 63.3% 감소하여 구간감소율은 3차접종에서 4차접종이 가장 크게 나타났다. 1차접종에서 4차접종까지 누적감소율은 88.8%였다.

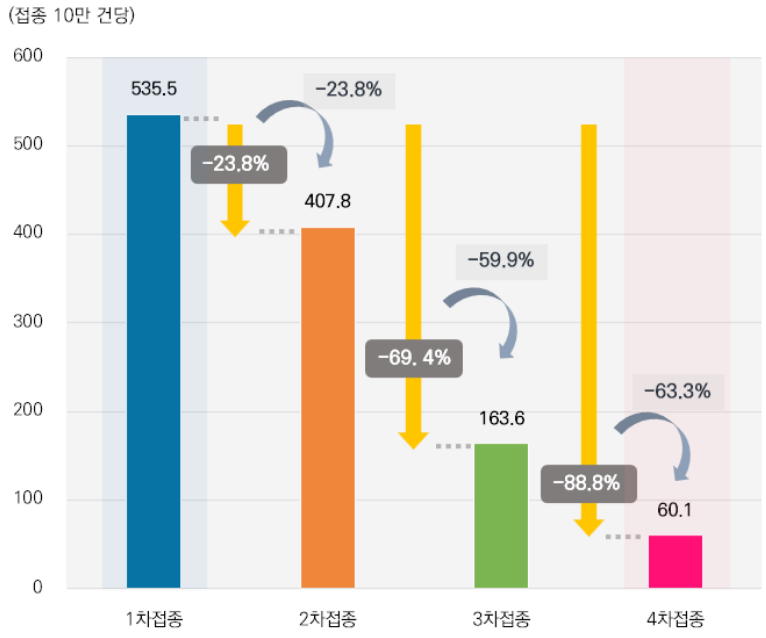


그림 4-2-13. 접종차수에 따른 구간감소율 및 누적감소율

■ 1차 분석(21.02.26–21.12.11.)

○ 코로나19 예방접종 후 전체 이상반응 신고율은 접종 10만 건당 441.4건이었다. 코로나19백신 1차 접종 후 이상반응 신고율은 10만 건당 533.7건, 2차 접종은 395.9건, 3차 접종은 104.6건이었다. 접종차수가 거듭될수록 전체 이상반응 신고건수가 감소하는 추세이다.

○ 성별로 보면, 남자는 코로나19백신 접종 10만 건당 314.8건이며, 여자는 564.0건으로 남자의 1.8배 높은 신고율을 보였다. 연령대별 이상반응 신고율이 18–29세(접종 10만 건당 531.8건)에서 가장 높으며, 30–49세(접종 10만 건당 496.9건)에서 그 다음으로 높았다. 접종차수별로 차이가 있으나 연령대가 높을수록 상대적으로 신고율이 낮았다. 12–17세와 75세 이상 이상반응 신고율은 남녀 모두 1차 접종보다 2차 예방접종 후 이상반응 신고율이 더 높았다.

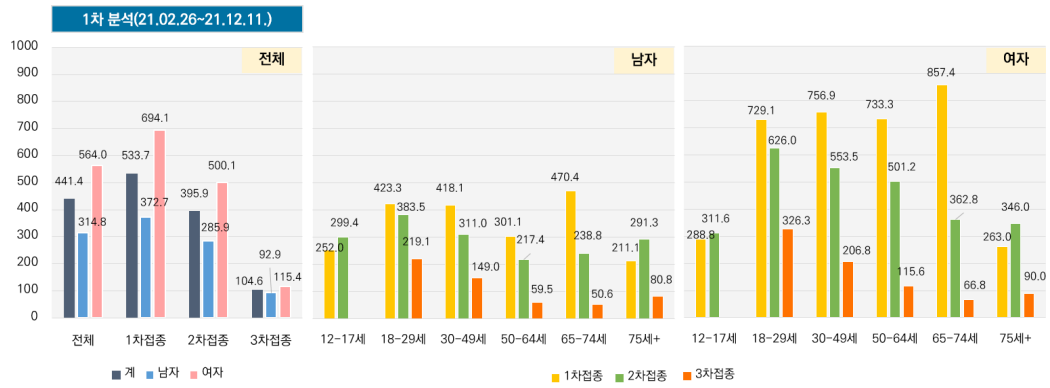


그림 4-2-14. 접종차수별(성/연령) 이상반응 신고율 현황(1차 분석 결과)

■ 2차 분석(21.02.26–22.03.26.)

○ 전체적으로 1차접종 후 이상반응 신고율(접종 10만 건당 535.2건)이 가장 높고, 접종차수가 지남에 따라 신고율은 낮아지는 양상을 보인다.

○ 접종 1–3차 모두 남자가 여자보다 신고율이 더 낮게 나타났으나, 4차접종 후 이상반응 신고율에서는 남자(37.7건)가 여자(32.0건)보다 약간 높게 나타났다. 연령별로 보면, 18–29세 연령대에서 이상반응 신고율이 접종 10만 건당 466.2건으로 가장 높았으며, 75세 이상 고령층에서 신고율이 접종 10만 건당 234.9건으로 가장 낮게 나타났다. 모든 연령대에서 여자가 남자에 비해 신고율이 높게 나타났다. 그러나 현재 4차접종 시행 기간이 짧고 접종 대상자가 제한적이므로 이에 신고율 해석에 유의하여야 한다.

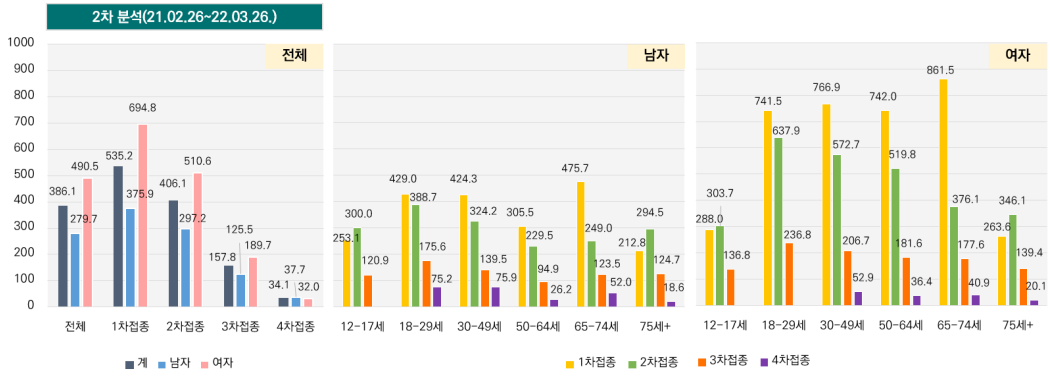


그림 4-2-15. 접종차수별(성/연령) 이상반응 신고율 현황(2차 분석 결과)

■ 3차 분석(21.02.26–22.06.25.)

○ 코로나19 예방접종 후 전체 이상반응 신고율은 접종 10만 건당 376.5건이며, 전반적으로 1차접종 후 이상반응 신고율(535.5건)이 가장 높고, 접종차수가 지남에 따라 신고율이 낮아지는 양상을 보였다(2차접종: 407.8건, 3차접종: 163.6건, 4차접종: 60.1건).

○ 대부분 모든 연령대에서 1차 접종 후 이상반응 신고율이 가장 높게 나타났으며, 접종이 거듭됨에 따라 신고율이 낮아지는 양상을 보였다. 그러나 12–17세와 75세 이상은 2차접종 후 이상반응 신고율이 가장 높게 나타났고 이는 남녀 모두 동일하였다.

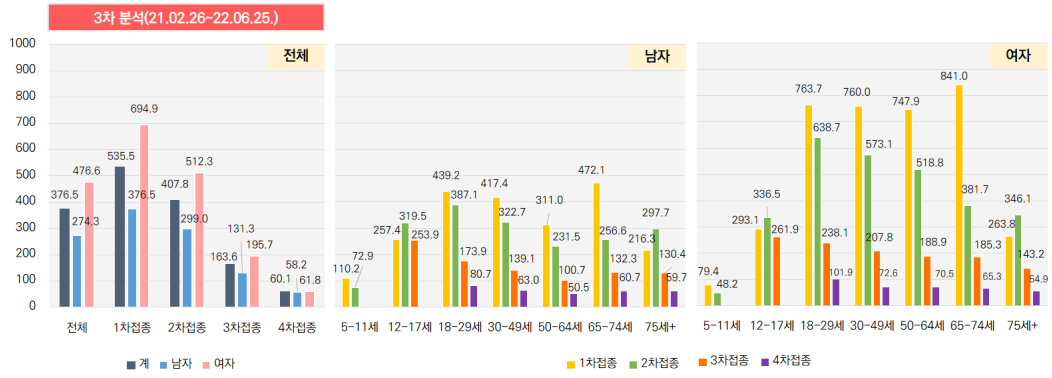
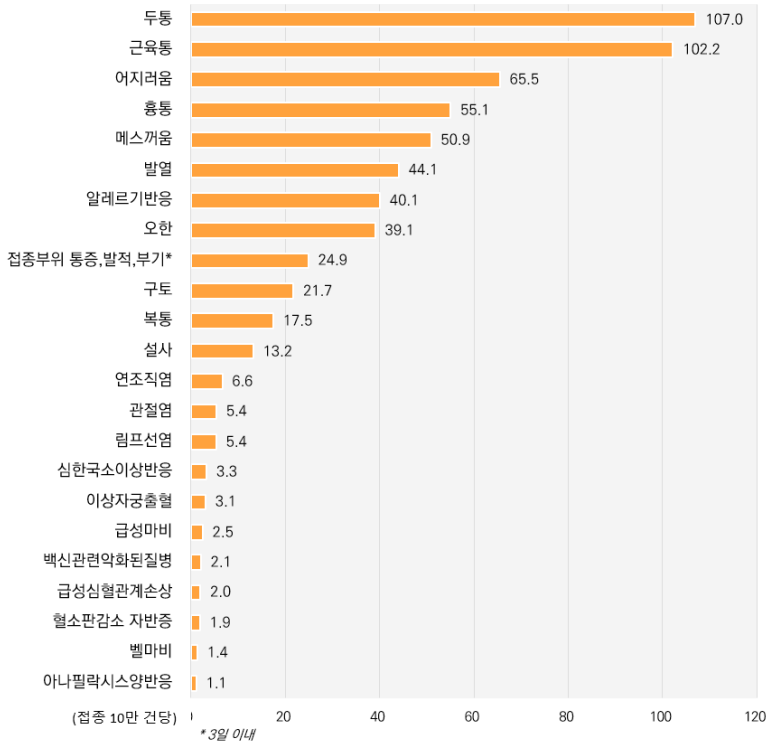


그림 4-2-16. 접종차수별(성/연령) 이상반응 신고율 현황(3차 분석 결과)

5) 이상반응 의심사례 목록별 신고현황

■ 1차 분석(21.02.26–21.12.11.)

○ 목록별 이상반응 의심사례 신고율(접종 10만 건당)이 높은 순으로 나열해보면, 두통(107건)과 근육통(102.2건)이 가장 많이 신고되었다. 주요 이상반응의 경우, 알레르기 반응(40.1건)이 가장 높았고, 그다음은 연조직염(6.6건), 관절염/림프선염(5.4건), 이상자궁출혈(3.1건), 급성마비(2.5건), 급성심혈관계 손상(2.0건) 순이었다. 그 외 대부분 질환의 이상반응 신고율은 접종 10만 건당 1건 미만으로 나타났다.



주 1) 코로나19 예방접종등록시스템상 신고 확대 및 세분화되어 수집 시작일이 상이함
주 2) 접종 10만 건당 신고율이 1 이상인 것만 제시함

그림 4-2-17. 이상반응 목록별 신고율(1차 분석 기준)

○ 백신종류에 따라 이상반응 신고 현황을 접종 10만 건당 신고율을 기준으로 비교 구분하였을 때, 전반적으로 질환에 비해 증상에서 높은 이상반응 신고율을 보였다. 근육통, 두통은 신고율 100 이상으로 가장 높은 반면 화이자백신의 경우 신고율 100 이상의 이상반응 의심사례 신고는 없었다. '≥50.0 이고 <100.0'신고율을 보인 이상반응은 메스꺼움, 어지러움, 흉통이며, 아스트라제네카백신과 얀센백신에서 특히 알레르기 반응이 나타났다. 주로 알레르기 반응과, 발열, 오한은 '≥30.0 이고 <50.0' 신고율을 보였으며, 아스트라제네카백신과 모더나백신의 경우 3일 이내 접종부위 통증/발적/부기, 얀센백신의 경우 흉통이 이에 해당하였다. '≥10.0 이고 <30.0' 신고율을 보인 이상반응은 3일 이내 접종부위 통증/발적/부기, 복통, 구토, 설사 증상 사례이며, 아스트라제네카백신의 경우 관절염, 모더나백신에서 연조직염이 이에 속한다.

○ 주요 질환을 보면, 사망과 급성심혈관계 손상은 '≥1.00이고 <5.00'로 분류되었고, 심근염/심낭염은 '≥0.5이고 <1.00'의 신고율을 보였다.

○ 백신 종류에 따라서 주요 질환을 살펴보면, 아스트라제네카백신에서 '≥1.00이고 <5.00'로 가장 높았고, 얀센과 화이자백신은 '≥0.5이고 <1.00', 모더나백신은 '≥0.1이고 <0.5'의 신고율을 보였다. 급성심혈관계 손상은 백신종류에 상관없이 '≥1.00이고 <5.00' 신고율을 보였다. 심근염/심낭염은 모더나백신에서 '≥1.00이고 <5.00'로 가장 높았고, 화이자백신, 아스트라제네카백신, 얀센백신 순으로 한 단계씩 아래로 분류되었다.

표 4-2-1. 코로나19백신별 주요 이상반응 신고율 비교 (단위: 접종 10만 건당 건)

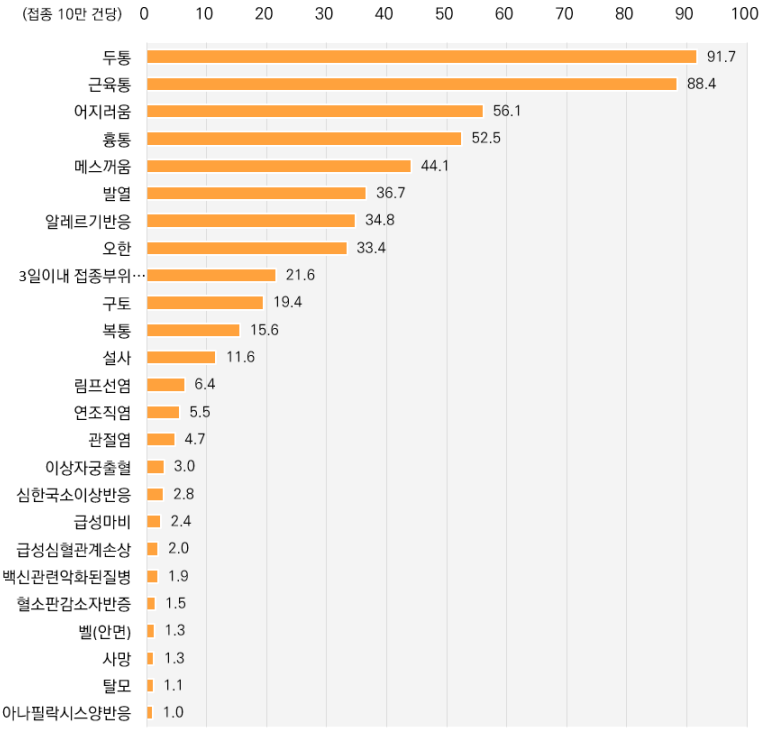
신고율	전체	아스트라제네카백신	화이자백신	모더나백신	얀센백신
≥100.0	두통, 근육통	근육통, 두통		근육통, 두통	근육통, 어지러움, 두통
≥50.0 이고 <100.0	메스꺼움, 어지러움, 흉통	알레르기반응 발열, 메스꺼움, 오한, 어지러움	근육통, 어지러움, 두통, 흉통	발열, 메스꺼움, 오한, 어지러움, 흉통	알레르기반응 발열, 메스꺼움, 오한
≥30.0 이고 <50.0	알레르기반응, 발열, 오한	3일 이내 접종부위 통증/발적/부기	알레르기반응 메스꺼움	알레르기반응 3일 이내 접종부위 통증/발적/부기	흉통
≥10.0 이고 <30.0	3일 이내 접종부위 통증/발적/부기, 구토, 설사, 복통	관절염 구토, 설사, 복통, 흉통	발열, 3일 이내 접종부위 통증/발적/부기, 구토, 설사, 오한, 복통	연조직염 구토, 설사, 복통	3일 이내 접종부위 통증/발적/부기, 구토, 설사, 복통
≥5.0 이고 <10.0	림프선염, 연조직염, 관절염	연조직염, 혈소판 감소 자반증 심한국소 이상반응	림프선염	림프선염, 관절염 심한국소 이상반응	연조직염, 관절염, 혈소판 감소 자반증
≥1.0 이고 <5.0	사망, 급성심혈관계 손상, 급성마비, 벨마비, 백신관련 악화된 질병, 혈소판 감소 자반증, 아나필락시스양 반응, 이상자궁출혈 심한국소 이상반응	사망, 급성심혈관계 손상, 림프선염, 급성마비, 벨마비, 뇌증/뇌염, 경련, 백신관련 악화된 질병, 급성호흡곤란 증후군, 아나필락시스양 반응	급성심혈관계 손상, 연조직염, 급성마비, 벨마비, 관절염, 이상자궁 출혈 백신관련 악화된 질병, 아나필락시스양 반응 심한국소 이상반응	급성심혈관계 손상, 심근염/ 심낭염, 급성마비, 벨마비, 이상자궁 출혈, 백신관련 악화된 질병	급성심혈관계 손상, 림프선염, 급성마비, 벨마비, 뇌증/뇌염, 길랑바레증후군, 백신관련 악화된 질병, 아나필락시스 양반응, 아나필락시스 반응, 급성호흡곤란 증후군 심한국소 이상반응, 경련
≥0.5 이고 <1.0	심근염/심낭염, 뇌증/뇌염, 급성 호흡곤란 증후군, 경련, 아나필락시스 반응	길랑-바레증후군, 응고장애, 혈소판감소증, 혈소판감소 동반 혈전증, 이상자궁출혈 접종부위농양	사망, 심근염/ 심낭염, 뇌증/뇌염, 경련, 급성호흡곤란 증후군, 혈소판 감소 자반증, 아나필락시스 반응	급성호흡곤란 증후군, 혈소판 감소 자반증 접종부위농양, 아나필락시스 양반응, 아나필락시스 반응	사망, 응고장애, 이상자궁출혈, 혈소판감소증

신고율	전체	아스트라제네카백신	화이자백신	모더나백신	얀센백신
≥0.1이고 <0.5	길랑-바레증후군, 응고장애, 급성신장손상, 급성간장손상, 단일장기피부 혈관염, 다형홍반, 혈소판감소증, 혈소판감소 동반 혈전증 접종부위농양	심근염/심낭염, 급성신장손상, 급성간장손상, 동상유사병변, 단일장기피부 혈관염, 다형홍반, 모세혈관 누출 증후군, 골염/골수염, 아나필락시스 반응 후각상실	길랑-바레증후군, 응고장애, 급성신장손상, 급성간장손상, 다형홍반, 혈소판감소증 접종부위농양	사망, 뇌증/뇌염, 응고장애, 급성신장손상, 급성간장손상, 다형홍반, 혈소판감소증, 혈소판감소 동반 혈전증 경련	급성간장손상, 동상유사병변, 단일장기 피부혈관염, 다형홍반, 혈소판감소 동반 혈전증, 다기관 염증 증후군 접종부위농양, 후각상실
<0.1	동상유사병변, 급성무균성 관절염, 뇌수막염, 급성파종성 뇌 척수염, 다기관염증 증후군, 모세혈관 누출 증후군, 골염/골수염, 전신파종성 비씨지감염증 후각상실	급성무균성 관절염, 뇌수막염, 급성파종성 뇌 척수염, 다기관 염증 증후군, 전신파종성 비씨지감염증	동상유사병변, 단일장기 피부혈관염, 급성무균성 관절염, 뇌수막염, 급성파종성 뇌 척수염, 혈소판감소 동반 혈전증, 다기관염증 증후군, 모세혈관 누출증후군, 골염/골수염, 전신파종성 비씨지감염증 후각상실	길랑-바레증후군, 동상유사병변, 단일장기피부 혈관염, 급성무균성 관절염, 뇌수막염, 급성파종성 뇌 척수염, 다기관염증 증후군, 모세혈관 누출 증후군, 골염/골수염, 전신파종성 비씨지감염증 후각상실	심근염/심낭염, 급성신장손상, 급성무균성 관절염, 뇌수막염, 급성파종성 뇌 척수염, 모세혈관 누출 증후군, 골염/골수염, 전신파종성 비씨지감염증

주1) 심근염, 심낭염은 코로나19백신 예방접종 시스템상 2021년 7월 20일부터 세부 수집된 신고자료임
주2) 모세혈관누출증후군은 코로나19백신 예방접종 시스템상 2021년 7월 28일부터 세부 수집된 신고자료임
주3) 이상자궁출혈은 코로나19백신 예방접종 시스템상 2021년 10월 18일부터 세부 수집된 신고자료임(2021년 10월 18일 이전 수기신고 포함) 연조직염, 혈소판 감소 자반증

■ 2차 분석(21.02.26–22.03.26.)

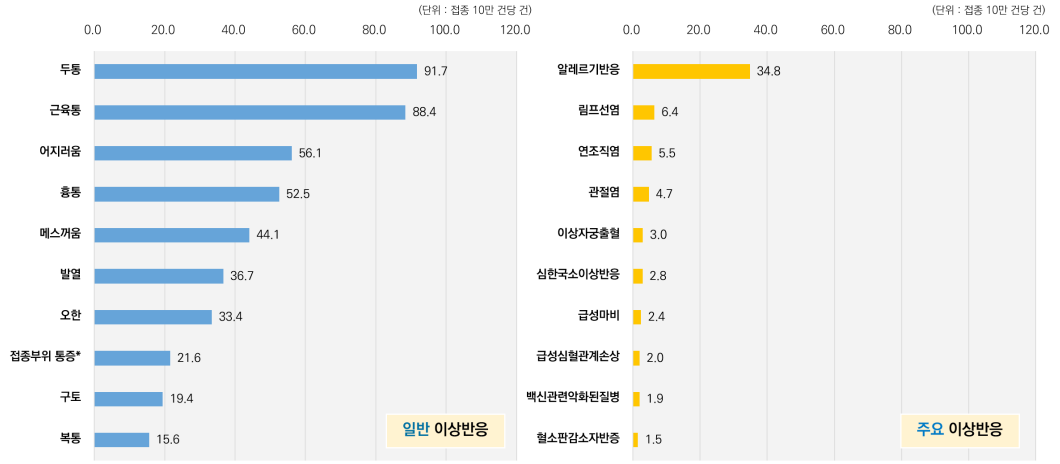
○ 접종 10만 건당 이상반응 의심사례 신고율이 높은 순으로 나열해보면, 두통(91.7건)과 근육통(88.4건) 이상반응 사례가 가장 많았다. 주요 이상반응의 경우, 알레르기 반응(34.8건)이 가장 높은 신고율을 보이며, 그다음은 림프선염(6.4건), 연조직염(5.5건), 관절염(4.7건), 이상자궁출혈(3.0건), 심한국소이상반응(2.8건), 급성마비(2.4건) 순이었다. 그 외 대부분의 이상반응 신고율은 접종 10만 건당 1건 미만으로 나타났다.



주 1) 코로나19 예방접종등록시스템상 신고 확대 및 세분화되어 수집 시작일이 상이함
주 2) 접종 10만 건당 신고율이 1 이상인 것만 제시함

그림 4-2-18. 이상반응 목록별 신고율(2차 분석 기준)

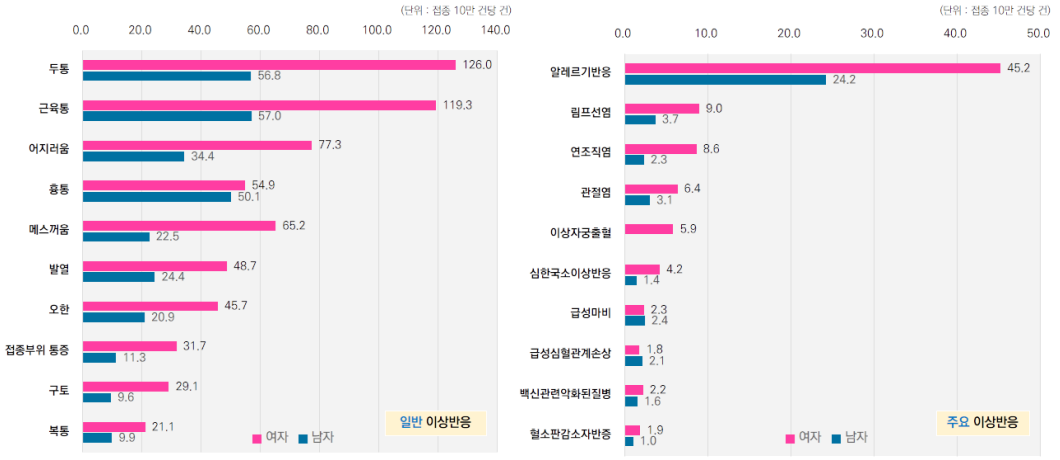
○ 상위 10개의 일반 이상반응과 주요 이상반응 신고율을 보면, 일반 이상반응의 경우 두통, 근육통, 어지러움, 흉통, 메스꺼움, 발열, 오한, 3일 이내 접종부위 통증 발적 부기, 구토, 복통이 포함되며, 주요 이상반응에는 알레르기반응, 림프선염, 연조직염, 관절염, 이상자궁출혈, 심한국소이상반응, 급성마비, 급성심혈 관계손상, 백신 관련 악화된 질병, 혈소판감소자반증이 상위를 차지하였다.



* 3일 이내 접종부위 통증, 발적, 부기
주 1) 코로나19 예방접종등록시스템상 신고 확대 및 세분화되어 수집 시작일이 상이함

그림 4-2-19. 일반/주요 이상반응 상위 10개 신고현황(2차 분석 기준)

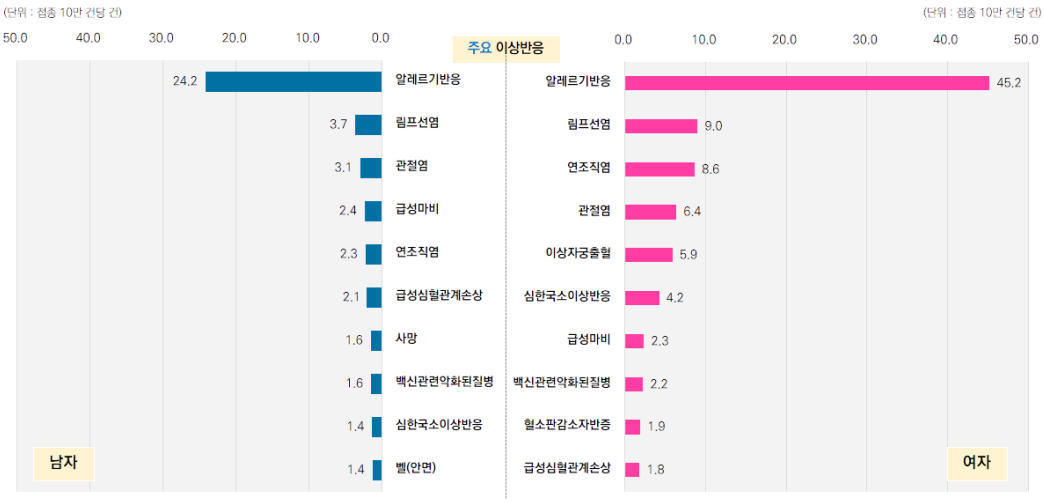
○ 성별에 따른 상위 10개의 일반 이상반응과 주요 이상반응 신고율을 살펴보면, 대부분 여자가 남자보다 높은 신고율을 보였으나 급성마비와 급성심혈 관계손상은 남자가 여자보다 약간 높은 신고율을 보였다.



* 3일 이내 접종부위 통증, 발적, 부기
주 1) 코로나19 예방접종등록시스템상 신고 확대 및 세분화되어 수집 시작일이 상이함

그림 4-2-20. 성별에 따른 일반/주요 이상반응 상위 10개 신고현황(2차 분석 기준)

○ 성별 주요 이상반응의 신고율 10개의 순위를 보면, 신고율의 남녀 차이가 있으나 남녀 모두 1–2순위는 각각 알레르기반응(남자: 24.6건, 여자: 45.9건)과 림프선염(남자: 3.8건, 여자: 9.1건)이었다. 남자의 경우 관절염(3.1건), 급성마비(2.5건), 연조직염(2.4건) 순이고, 반면 여자는 연조직염(8.8건), 관절염(6.5건), 이상자궁출혈(6.0건) 순이었다. 또한 남자는 여자와 달리 사망(1.6건)과 안면(벨)마비(1.4건)가 상위 10위권에 속하였으며, 여자는 혈소판감소자반증(1.9건)이 남자와 다르게 상위 10위권에 속하였다.



* 3일 이내 접종부위 통증, 발적, 부기
주 1) 코로나19 예방접종등록시스템상 신고 확대 및 세분화되어 수집 시작일이 상이함

그림 4-2-21. 성별에 따른 일반/주요 이상반응 상위 10개 신고현황(2차 분석 기준)

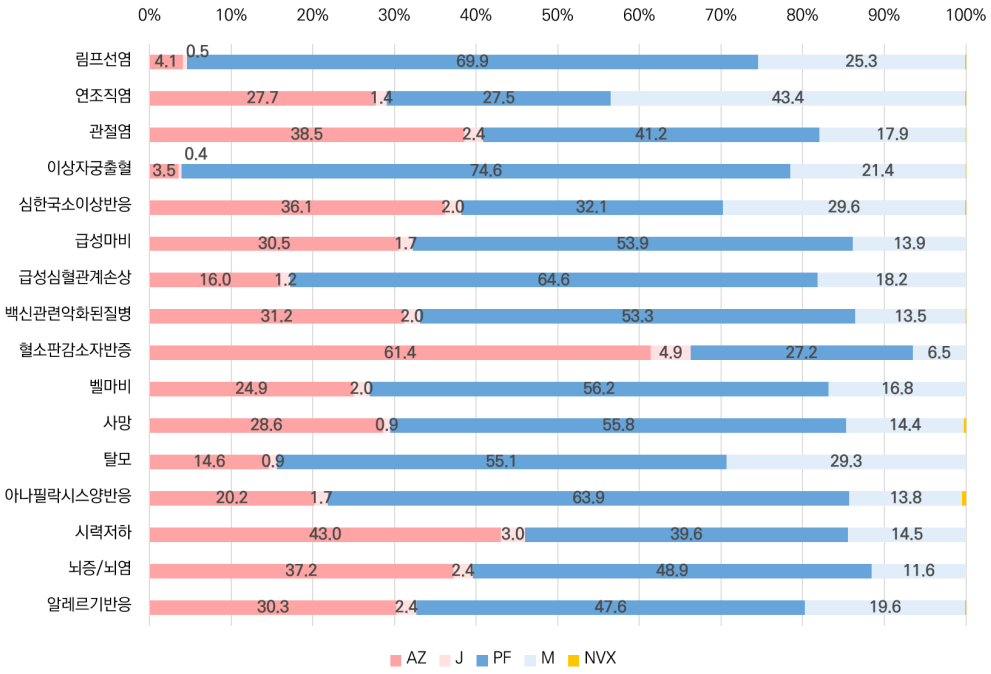
○ 연령별 주요 이상반응의 상위 10개의 순위를 살펴보면, 연령에 따라 상위 이상반응 목록에는 다소 차이가 있었다. 12–17세와 18–29세에서는 급성심혈 관계손상이 다른 연령대에 비해 상대적으로 높은 편이었으며, 12–49세에서는 이상자궁출혈이 50세 이상의 연령대에 비해 높았다. 반면, 50세 이상 연령대에서는 관절염과 혈소판감소자반증이 높았으며, 65세 이상에서는 사망이 다른 연령대보다 상위에 속하였다.

표 4-2-2. 연령에 따른 주요 이상반응 상위 10개 비교(22.03.26. 기준)

순위	12-17세	18-29세	30-49세	50-64세	65-74세	75세 이상
1	알레르기반응	알레르기반응	알레르기반응	알레르기반응	알레르기반응	알레르기반응
2	림프선염	림프선염	림프선염	연조직염	관절염	사망
3	이상자궁출혈	이상자궁출혈	연조직염	관절염	연조직염	급성마비
4	급성심혈 관계손상	연조직염	이상자궁출혈	림프선염	혈소판감소자반증	관절염
5	연조직염	급성심혈 관계손상	관절염	심한국소이상반응	급성마비	안면마비(벨마비)

순위	12-17세	18-29세	30-49세	50-64세	65-74세	75세 이상
6	심근염	관절염	심한국소이상반응	급성마비	심한국소이상반응	백신관련악화된 질병
7	아나필락시스반응	심한국소이상반응	급성마비	백신관련악화된 질병	백신관련악화된 질병	연조직염
8	관절염	아나필락시스 양반응	급성심혈 관계손상	혈소판감소자반증	안면마비(벨마비)	급성심혈 관계손상
9	경련	아나필락시스반응	백신관련악화된 질병	급성심혈 관계손상	사망	뇌증/뇌염
10	탈모	백신관련악화된 질병	아나필락시스 양반응	이상자궁출혈	시력저하	혈소판감소자반증

○ 백신종류별 이상반응 분포를 비교해보면, 대부분 mRNA (화이자백신 및 모더나백신)백신이 6%) 이상 차지하였으나, 혈소판감소자반증의 경우 아스트라제네카백신과 얀센백신에서 66.3%를 차지하였다. 또한 시력저하, 관절염, 뇌증/뇌염은 아스트라제네카백신과 얀센백신이 약 4%) 이상을 차지하였다. 이는 아스트라제네카백신과 얀센백신이 전체 예방접종 중 약 21%를 차지하고 있음을 감안한다면 혈소판감소자반증, 시력저하, 관절염, 뇌증/뇌염의 이상반응 신고가 높은 편임을 볼 수 있다.



주 1) 22.12.11. 기준 신고율과 22.03.26. 기준 신고율을 비교했을 때 순위 변동이 없는 1-12위를 제외하고, 22.03.26. 기준 신고율 상위 15개의 질환 순위를 제시함 (알레르기반응 포함)
주 2) 코로나19 예방접종등록시스템상 신고 확대 및 세분화되어 수집 시작일이 상이함

그림 4-2-22. 이상반응 신고질환에 따른 백신종류별 분포(2차 분석 기준)

○ 다음은 코로나19 특별관심 이상반응(AESI; Adverse Events of Special Interest) 목록에 따라 우리나라 이상반응 신고율을 함께 제시하였다.

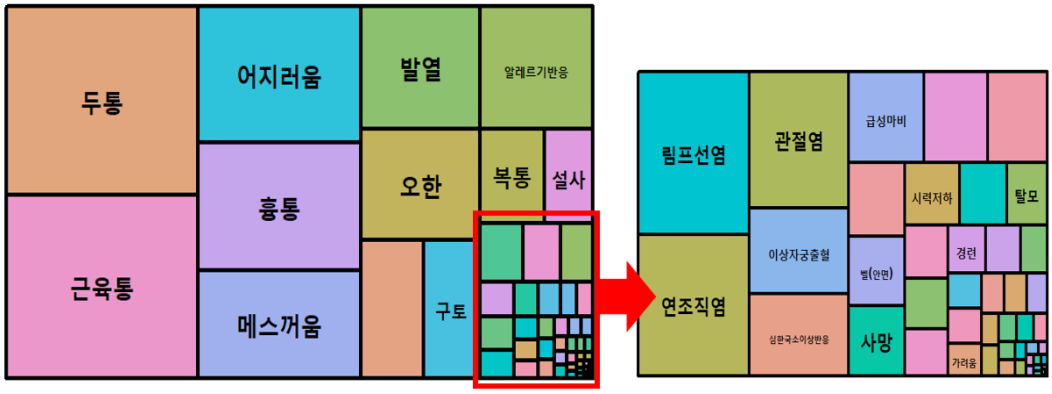
표 4-2-3. 관심이상사례질환 목록(AESI LIST)과 이상반응 신고율 (단위: 접종 10만 건당 건)

이상반응 목록[1]	국내·외 AESI LIST 포함[2]	신고율[3]
관절염	S	4.7
급성심혈 관계손상	K, W, BC	2.0
백신관련악화된질병	K, W, BC	1.9
혈소판감소자반증	VS	1.5
안면마비(벨마비)	V, B, VS	1.4
사망	V, A	1.3
아나필락시 스양반응	K, W, V, B, VS, S, A	1.0
뇌증/뇌염	B, VS, S	0.8
급성호흡 곤란증후군	K, W, BC, VS, S, A	0.8
경련	V, VS	0.6
아나필락시스반응	K, W, V, B, VS, S, A	0.6
심낭염†	BC, V, B, VS, S, A	0.4
응고장애	K ,W, BC, V, A	0.4
심근염†	BC, V, B, VS, S, A	0.4
길랭-바레증후군	K, W, V, B, VS, S, A	0.3
혈소판감소증	K, W, S	0.3
급성신장손상	K, W, BC, S, A	0.2
다형홍반	K, W, BC, S, A	0.2
혈소판감소동반 혈전증	K, BC	0.2
급성간장손상	K, W, BC, A	0.1
후각상실	K, W, BC, S, A	0.1
단일장기피부혈관염	K, W, BC, S, A	0.1
모세혈관누출증후군	K	0.1
다기관염증증후군	K, W, BC, V, B, VS, S, A	0.1
동상유사병변	K, W, BC, S, A	0.0
뇌수막염	K, W, S, A	0.0
급성무균성 관절염	K, W, A	0.0
급성파 종성 뇌 척수염	K, W, VS, S, A	0.0

1) 국내·외 AESI LIST에 포함된 질환 목록 중, 국내 수집 신고된 이상반응 목록만 표기하였으며, 이상반응 신고율의 순위대로 나열함
2) K: KOREA, W:WHO, BC: Brighton Collaboration, V: VAERS, B: BEST, VS:VSD, S: SPEAC, A: ACCESS의 약어임
3) 2022년 3월 26일 기준, 우리나라 이상반응 신고율(접종 10만 건당 건)

■ 3차 분석(21.02.26–22.06.25.)

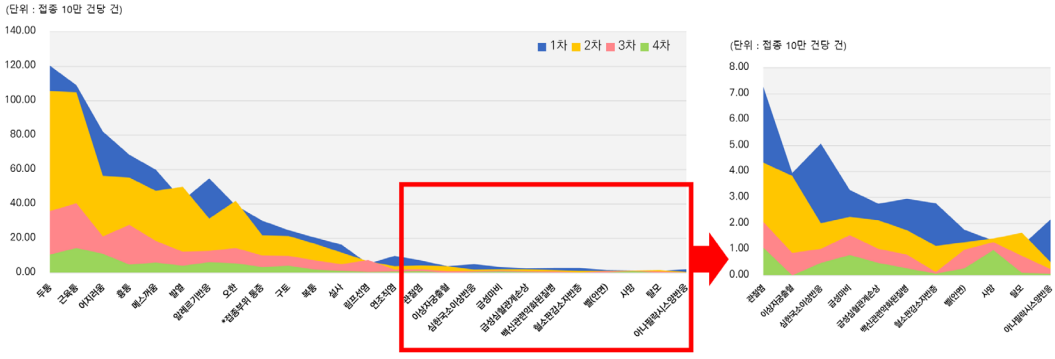
○ 접종 10만 건당 이상반응 의심사례 신고율(22.06.25. 기준)을 계층화된 구조인 트리맵(나무지도)을 통해 보면, 두통(89.1건)과 근육통(86.1건)이 가장 크게 나타났고, 일반 이상반응이 많은 부분을 차지하였다. 주요 이상반응의 경우, 림프선염(6.3건), 연조직염(5.4건), 관절염(4.7건), 이상자궁출혈(3.0건), 심한국소이상반응(2.8건), 급성마비(2.4건)가 나타났으며, 이외의 이상반응 신고율은 접종 10만 건당 1건 미만이었다.



주 1) 코로나19 예방접종등록시스템상 신고 확대 및 세분화되어 수집 시작일이 상이함.

그림 4-2-23. 이상반응 목록별 신고율(Treemap; 트리맵, 나무지도)

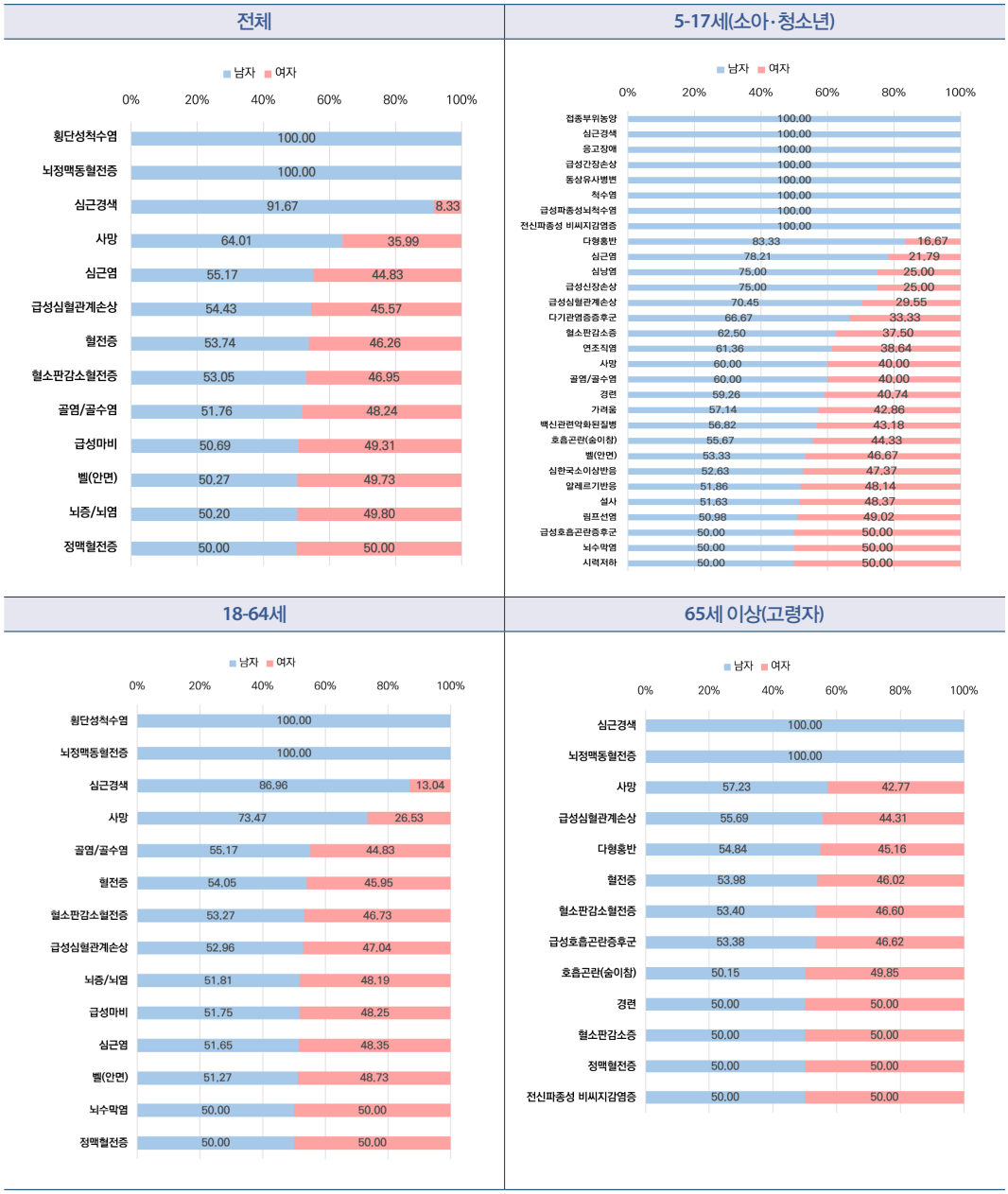
○ 이상반응 목록별로 차수에 따라서 신고율을 비교해보면, 전반적으로 1차 접종 후 이상반응 신고율이 가장 높았으나, 발열, 오한 등이 2차 접종 후 이상반응 신고율이 가장 높았다. 림프선염의 경우에는 3차접종 후 이상반응 신고율이 가장 높게 나타났다. 두통과 근육통, 발열, 오한 등의 경우, 3차접종 후 이상반응 신고율이 큰 폭으로 감소한 것을 볼 수 있었다.



주 1) 코로나19 예방접종등록시스템상 신고 확대 및 세분화되어 수집 시작일이 상이함.
주 2) 이상반응 목록에 따라 신고율이 높은 순으로 나열함(22.06.25. 기준).

그림 4-2-24. 이상반응 목록별 차수에 따른 신고율 비교

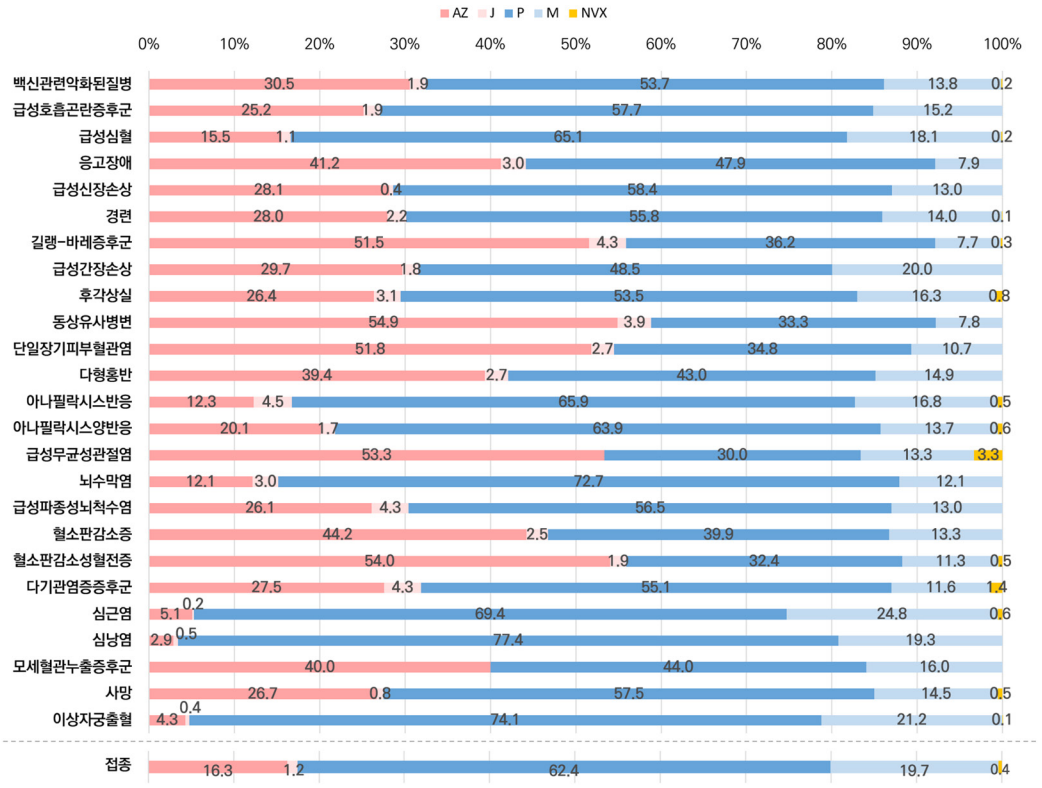
○ 남자를 기준으로 하여 연령별로 이상반응 신고건수의 분율을 보면, 대부분 여자가 남자보다 많으나, 횡단성척수염, 뇌정맥동혈전증, 심근경색 등 일부 이상반응은 남자가 여자보다 많았다. 연령별로 남자가 여자보다 많은 분율을 차지한 이상반응 목록을 보면, 18–64세에서는 횡단성척수염, 뇌정맥동혈전증, 심근경색, 65세 이상에서는 심근경색, 뇌정맥동혈전증, 사망 등으로 각각 12개, 9개였으나 소아·청소년(5–17세)의 경우 접종부위농양, 심근경색, 응고장애 등 27개로 다른 연령대보다 상대적으로 많았다.



주 1) 코로나19 예방접종등록시스템상 신고 확대 및 세분화되어 수집 시작일이 상이함.
주 2) 성별(남자)에 따라 이상반응 목록에 분율이 높은 순으로 나열함(22.06.25. 기준)

그림 4-2-25. 이상반응 목록에 따른 성/연령별 분포

○ 국내 특별관심 이상반응(AESI) 및 사망, 심근염 및 심낭염을 포함한 목록을 백신종류에 따라 이상반응 신고분포를 비교해보았다. 이상반응 목록의 대부분은 mRNA (화이자백신 및 모더나백신)백신이 6%) 이상 차지하였다. 그러나 동상유사병변, 혈소판감소성혈전증, 길랭-바레증후군의 경우 아스트라제네카백신과 얀센백신이 약 55% 이상을 차지하였으며, 단일장기피부혈관염, 급성무균성 관절염, 혈소판감소증, 응고장애, 다형홍반, 모세혈관누출증후군은 아스트라제네카백신과 얀센백신이 약 4%) 이상을 차지하였다. 전체 예방접종 백신분포를 볼 때, 아스트라제네카백신과 얀센백신이 약 17.5%를 차지하고 있음을 감안하면 이는 이상반응 신고가 높은 편임을 볼 수 있다.



주 1) 코로나19 예방접종등록시스템상 신고 확대 및 세분화되어 수집 시작일이 상이함.
주 2) AZ: 아스트라제네카백신, PF: 화이자백신, M: 모더나백신, J: 얀센백신, NVX: 노바백스백신

그림 4-2-26. 특별관심 이상반응(AESI) 목록에 따른 백신종류별 분포

6) 3차 및 4차접종 이상반응 신고현황

■ 2차 분석(21.02.26–22.03.26.)

○ 3차접종의 경우 전체 32,570,459건으로, 남자 16,179,871건, 여자 16,390,588건이었으며, 전체 접종건수 중 27.1%를 차지하였다. 백신별로는 화이자백신이 66.8%로 가장 많았으며, 모더나백신은 33%, 나머지 0.2%는 아스트라제네카백신, 얀센백신, 노바백스백신이었다. 남녀 모두 화이자백신 접종건수가 가장 많았으며, 연령별로는 30–49세(30.5%)에서 가장 많은 비중을 차지하였다.

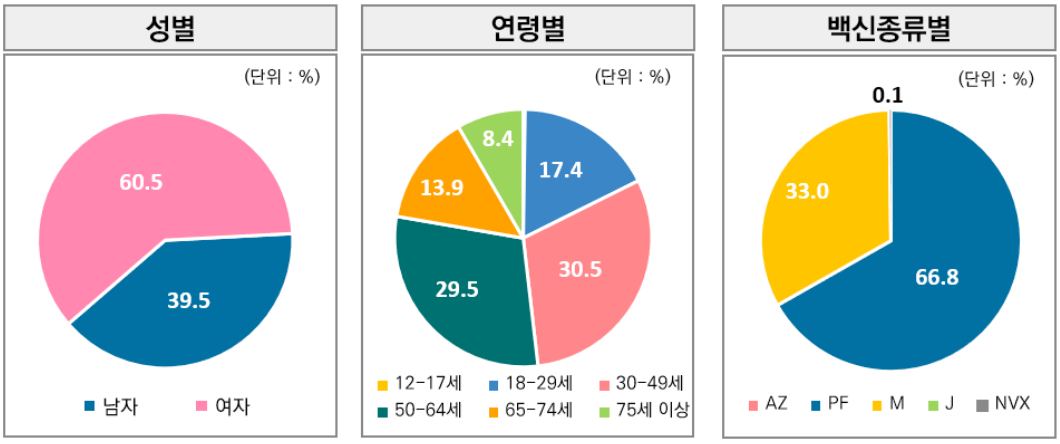


그림 4-2-27. 3차 예방접종 현황 분포(22.03.26. 기준)

○ 4차 접종의 경우, 전체 251,940건(0.2%)으로 남자는 95,519건, 여자는 156,421건이었다. 연령별로는 75세 이상이 34.4%로 가장 많이 차지하였고, 50–64세가 31.3%, 65–74세가 24.6%를 차지하였다. 4차 접종의 94.9%가 화이자백신을 접종하였으며, 아스트라제네카백신 접종건수는 없었다.

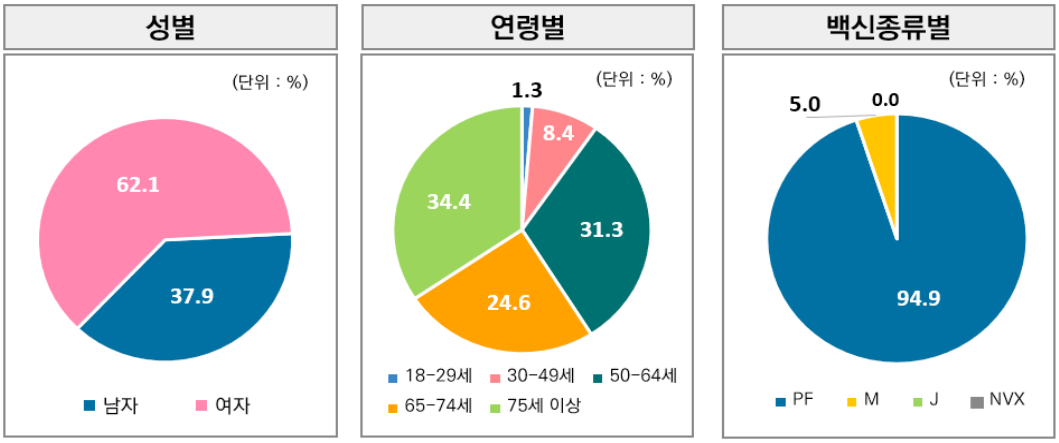


그림 4-2-28. 4차 예방접종 현황 분포(22.03.26. 기준)

○ 3차접종에 따른 이상반응 신고율은 157.8건(접종 10만 건당)으로 남자는 125.5건, 여자는 189.7건이었다. 이는 1차접종 후 이상반응 신고율(접종 10만 건당 535.2건)에 비해 70.5%, 2차접종 후 이상반응 신고율(406.1건)에 비해 61.1% 감소하였다.

○ 3차접종 후 이상반응 신고율은 18–29세에서 접종 10만 건당 206.2건으로 가장 높았고, 그다음은 30–49세(171.1건), 65–74세(151.5건) 순으로 나타났으며, 모든 연령대에서 여자가 남자보다 높은 신고율을 보였다. 백신종류별로 보면, 아스트라제네카백신이 신고율이 가장 높았으나, 이는 이상반응 1건 신고로 인해 신고율이 높게 나타난 것이므로 해석에 주의가 필요하다. 아스트라제네카백신을 제외하면, 얀센백신이 접종 10만 건당 209.7건으로 신고율이 가장 높았으며, 나머지 모더나백신(158건), 화이자백신(157.6건), 노바백스백신(155건) 접종 후 이상반응 신고율은 접종 10만 건당 약 155건으로 유사하게 나타났다.

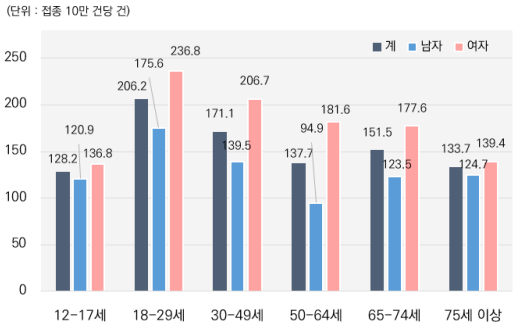


그림 4-2-29. 연령별 이상반응 신고율(3차접종 후)

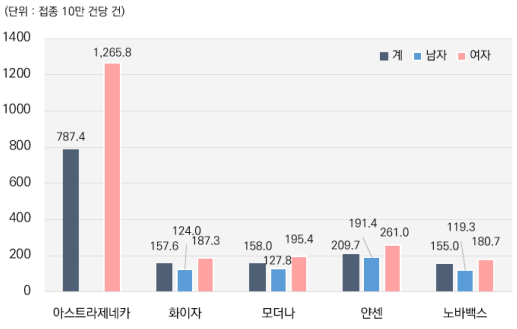


그림 4-2-30. 백신종류별 이상반응 신고율(3차접종 후)

○ 4차접종 후 이상반응 전체 신고율은 접종 10만 건당 34.1건으로, 남자는 37.7건, 여자는 32건이었다. 4차 접종 후 이상반응 신고는 화이자백신이 대부분이었으나, 모더나백신의 신고율이 높게 나타났다. 그러나 모더나백신의 신고건수가 적어 신고율이 높게 나타난 것으로 이에 대한 해석에 주의가 필요하다.

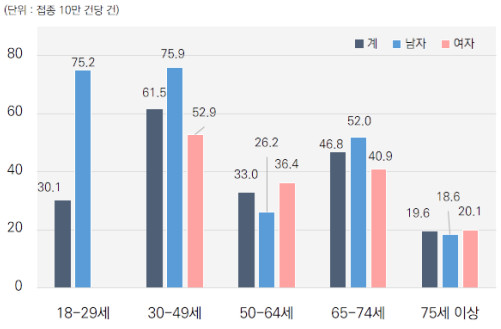


그림 4-2-31. 연령별 이상반응 신고율(4차접종 후)

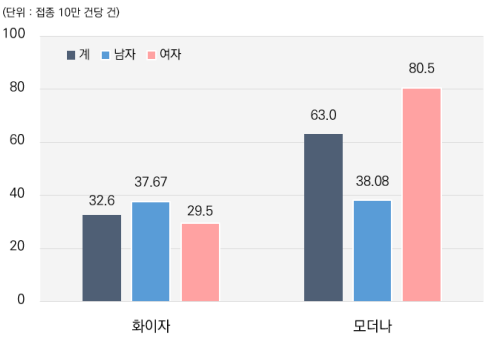
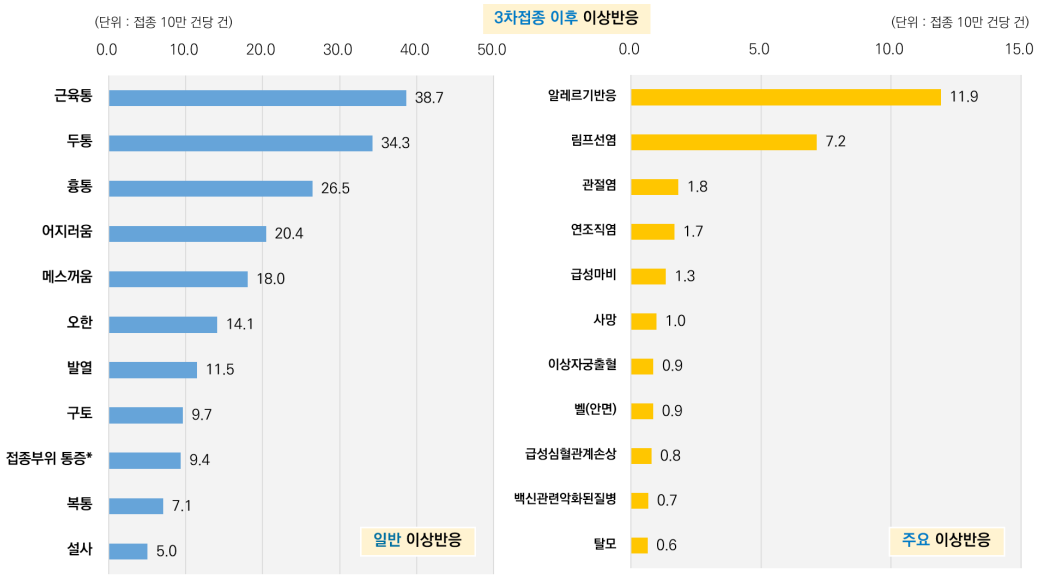


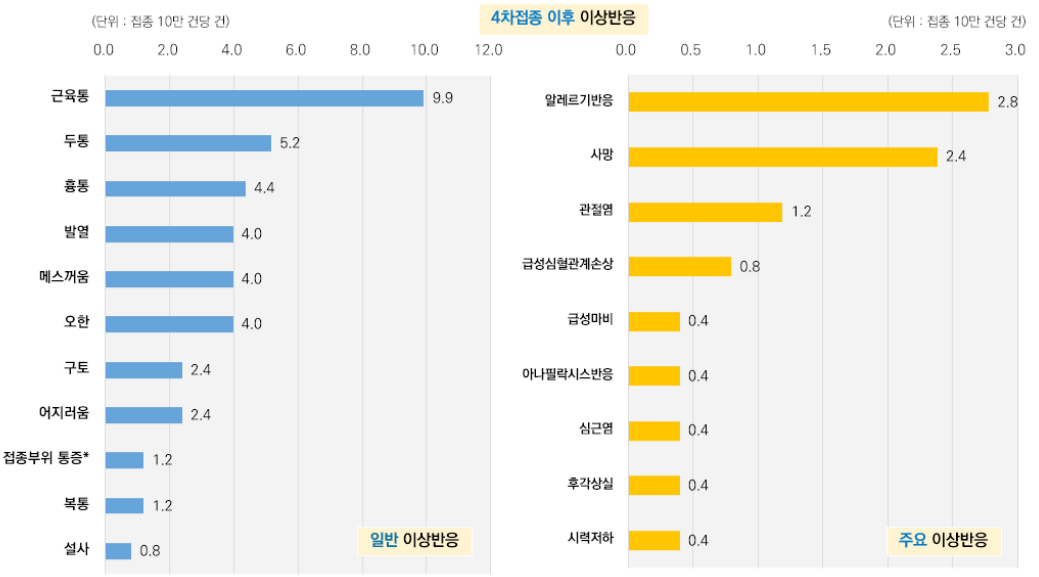
그림 4-2-32. 백신종류별 이상반응 신고율(4차접종 후)

○ 3차접종 후 이상반응 신고율은 1차, 2차에 비해 이상반응 목록 전체적으로 감소하였음을 확인할 수 있었다. 접종차수별 이상반응 상위 10개의 신고율(일반/주요)을 비교하면, 차수에 따라 유사한 순위를 보이나 1차, 2차와 달리 3차접종 후 급성마비, 사망, 안면(벨)마비 이상반응 사례가 상위에 속하였다. 4차접종의 경우 접종건수와 이상반응 신고건수가 적어 신고율이 다른 접종차수에 비해 신고율이 낮은 편이다. 4차접종 후 이상반응 신고율 순위를 보면, 1차, 2차와 유사한 양상이나 주요 이상반응 중 사망은 다른 접종차수에 비해 높은 편이었다.



* 높은 신고율에 따른 순

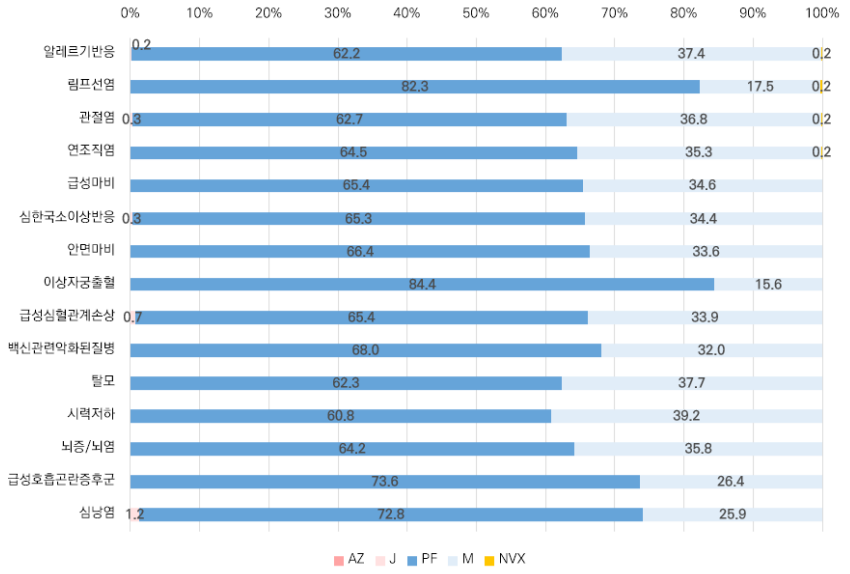
그림 4-2-33. 3차접종 이후 이상반응 상위 10개 신고율(주요/일반 이상반응 의심사례별)



* 높은 신고율에 따른 순

그림 4-2-34. 4차접종 이후 이상반응 상위 신고율(주요/일반 이상반응 의심사례별)

○ 백신별 3차접종 후 주요 이상반응 분포를 살펴보면, 모든 이상반응에서 mRNA백신(화이자백신, 모더나백신)이 대부분을 차지하였다. 4차접종 후 주요 이상반응의 경우 mRNA백신(화이자백신, 모더나백신)을 접종하여 이상반응 분포의 의미를 찾기 어렵다.



* 일반 이상반응을 제외하고 22.03.26. 기준 신고율 상위 주요 이상반응 순위를 제시함

그림 4-2-35. 3차접종 후 이상반응 의심사례 신고질환에 따른 백신종류별 분포

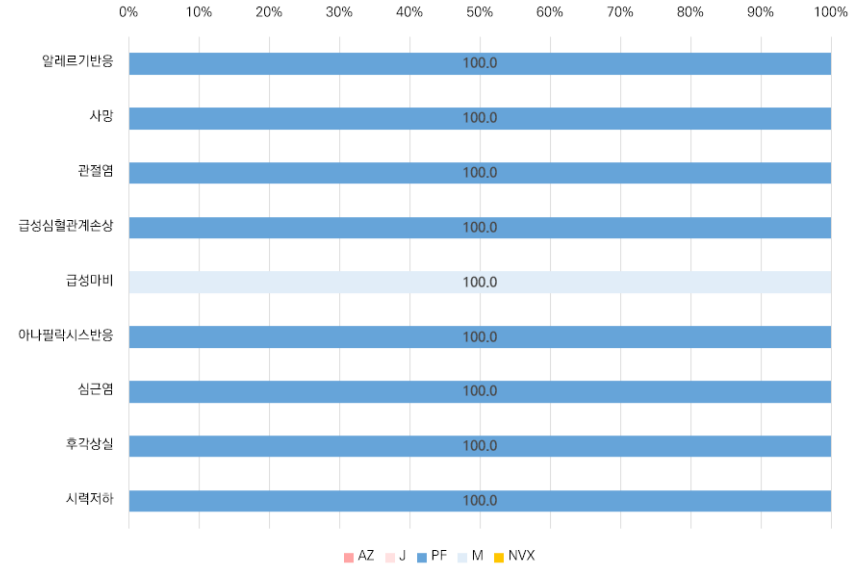
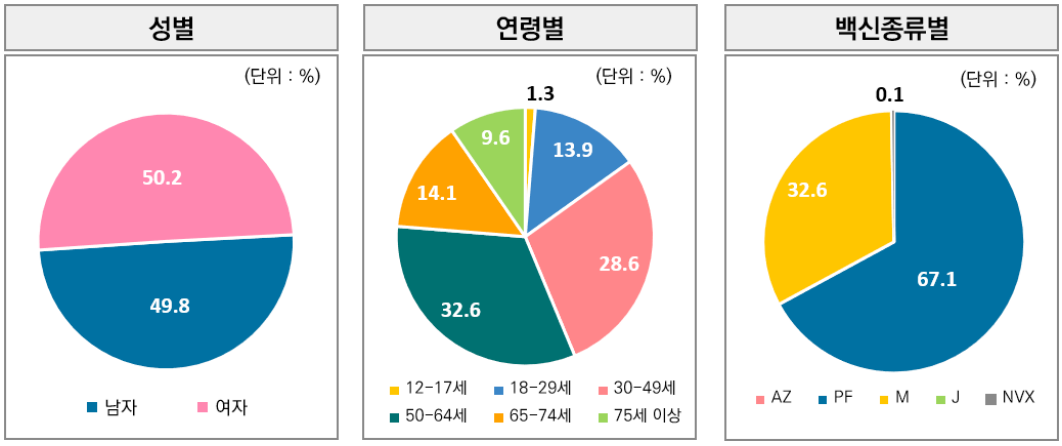


그림 4-2-36. 4차접종 후 이상반응 의심사례 신고질환에 따른 백신종류별 분포

■ 3차 분석(21.02.26–22.06.25.)

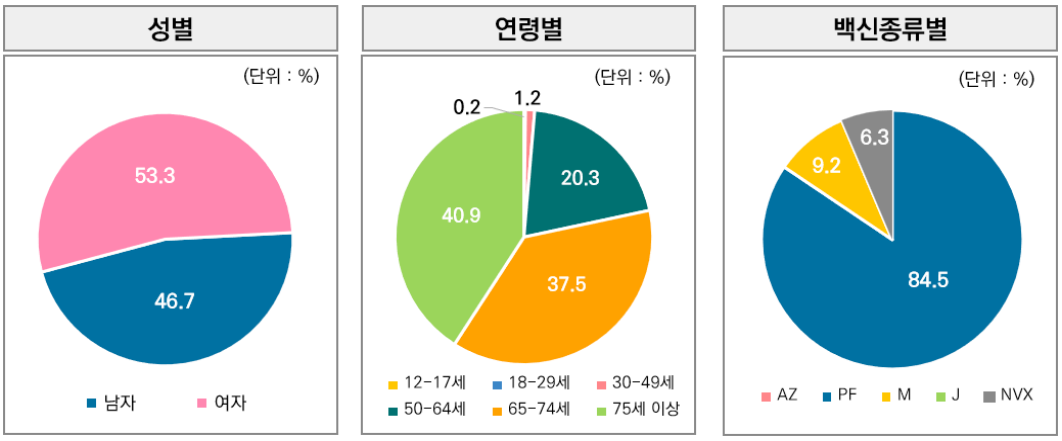
○ 코로나19 3차 예방접종은(22.06.25. 기준) 전체 33,290,501건으로 남자는 16,563,336건, 여자는 16,727,165건이었으며, 전체접종의 26.5%를 차지하였다. 연령별로는 50–64세가 32.6%로 가장 큰 분율을 차지하였으며, 청소년(12–17세)의 3차 접종이 시행됨에 따라 예방접종 분율이 증가하여 1.3%로 나타났다. 백신별로는 화이자백신이 67.1%로 절반 이상의 분율을 차지하였고, 모더나백신이 32.6%를 차지하였다. 아스트라제네카백신과 얀센백신의 경우 3차 접종건수가 적어 분율에는 나타나지 않았다.



주 1) AZ: 아스트라제네카백신, PF: 화이자백신, M: 모더나백신, J: 얀센백신, NVX: 노바백스백신

그림 4-2-37. 3차 예방접종 현황 분포(22.06.25. 기준)

○ 4차 예방접종은 전체 4,386,033건으로 남자는 2,046,179건, 여자는 2,339,854건이었으며, 전체접종의 3.5%이었다. 연령별로는 75세 이상이 40.9%로 가장 많은 분율을 차지하였으며, 65–74세가 37.5%, 50–64세가 20.3%로 나타났다. 백신별로는 화이자백신이 84.5%로 4차접종의 대부분을 차지하였고, 얀센백신의 경우 접종건수가 적어 분율에는 나타나지 않았다.



주 1) PF: 화이자백신, M: 모더나백신, J: 얀센백신, NVX: 노바백스백신

그림 4-2-38. 4차 예방접종 현황 분포(22.06.25. 기준)

○ 3차 접종 후 이상반응 신고율은 접종 10만 건당 163.6건으로 남자는 131.3건, 여자는 195.7건이었다. 이는 1차 접종 후 이상반응 신고율(접종 10만 건당 535.5건)에 비해 69.4%, 2차 접종 후 이상반응 신고율(접종 10만 건당 407.8건)에 비해 59.9% 감소하였다.

○ 3차 접종 후 이상반응 신고율은 12–17세에서 접종 10만 건당 257.6건으로 가장 높았고, 그다음은 18–29세(205.8건), 30–49세(171.4건), 65–74세(159.8건) 순으로 나타났으며, 전 연령대에서 여자가 남자보다 신고율이 높았다. 백신별로 보면, 아스트라제네카백신 신고율이 가장 높았으나, 이는 이상반응 1건 신고로 인해 신고율이 높게 나타난 것으로 해석에 유의할 필요가 있다. 아스트라제네카백신을 제외하면, 얀센백신이 접종 10만 건당 212.6건으로 신고율이 가장 높았고, 노바백스백신(168.1건), 모더나백신(164.1건), 화이자백신(163.3건) 순으로 신고율이 유사하게 나타났다.

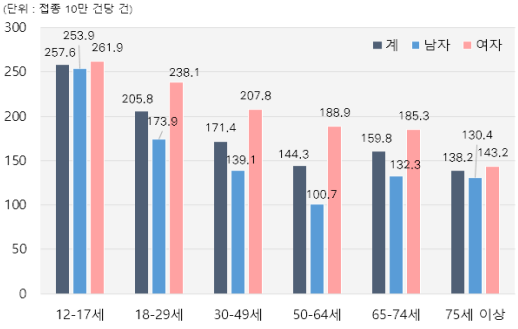


그림 4-2-39. 연령별 이상반응 신고율(3차접종 후)

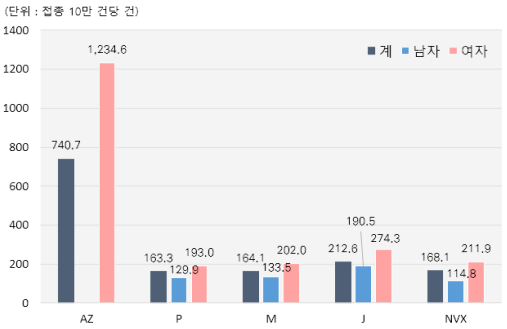


그림 4-2-40. 백신별 이상반응 신고율(3차접종 후)

○ 4차 접종 후 이상반응 신고율은 접종 10만 건당 60.1건으로 남자는 58.2건, 여자는 61.8건이었다. 이는 1차 접종 후 이상반응 신고율(접종 10만 건당 535.5건)에 비해 88.8%, 2차 접종 후 이상반응 신고율(접종 10만 건당 407.8건)에 비해 85.3%, 3차 접종 후 이상반응 신고율(접종 10만 건당 163.6건)에 비해 63.3건 감소하였다.

○ 4차 접종 후 이상반응 신고율은 18-29세에서 접종 10만 건당 92.8건으로 가장 높았고, 그다음은 30–49세(69.3건), 65–74세(63.0건) 순이었다. 대부분의 연령대에서 여자가 남자보다 신고율이 높게 나타났으나, 75세 이상에서는 남자가 여자보다 신고율이 높았다. 백신별로는 모더나백신이 접종 10만 건당 72.8건으로 신고율이 가장 높게 나타났고, 화이자백신이 59.3건, 노바백스백신이 53.4건 순으로 나타났다.

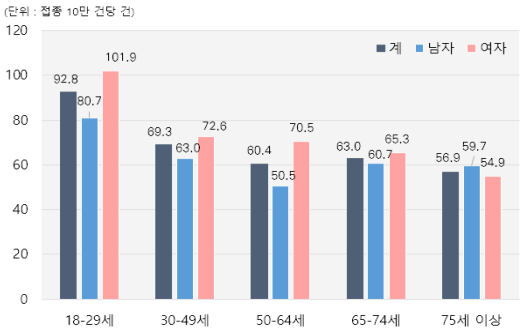


그림 4-2-41. 연령별 이상반응 신고율(4차접종 후)

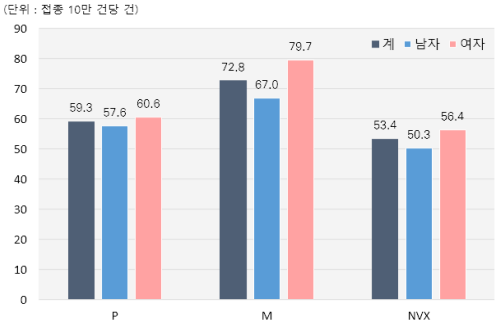


그림 4-2-42. 백신별 이상반응 신고율(4차접종 후)

○ 3차 접종 후 이상반응 신고율을 트리맵으로 시각화하여 보면, 근육통이 가장 크게 나타났으며(접종 10만 건당 40.4건), 두통(35.9건), 흉통(28.0건), 어지러움(21.3건)이 크게 나타났다. 전체 이상반응 신고율 트리맵과 비교해보면, 전체와 달리 3차 접종 후 근육통, 흉통, 오한 등이 상대적으로 많은 부분을 차지하였다.

○ 4차 접종 후 이상반응 신고율은 근육통이 접종 10만 건당 14.4건으로 가장 높았고 트리맵으로 시각화하여 보면 가장 큰 부분을 차지하였으며, 어지러움(11.0건), 두통(10.7건), 알레르기반응(6.3건)이 많은 부분을 차지하였다. 전체 이상반응 신고율의 트리맵과 비교했을 때, 전체와 달리 4차 접종 후 근육통, 알레르기반응, 호흡곤란(숨이 참), 가려움 등이 상대적으로 큰 부분을 차지하였다.

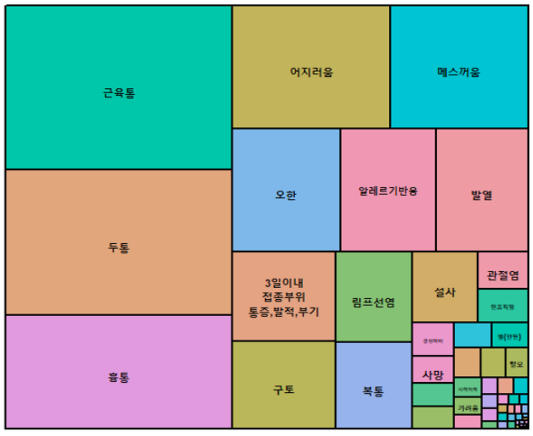


그림 4-2-43. 3차접종 후 이상반응 목록별 신고율(트리맵)

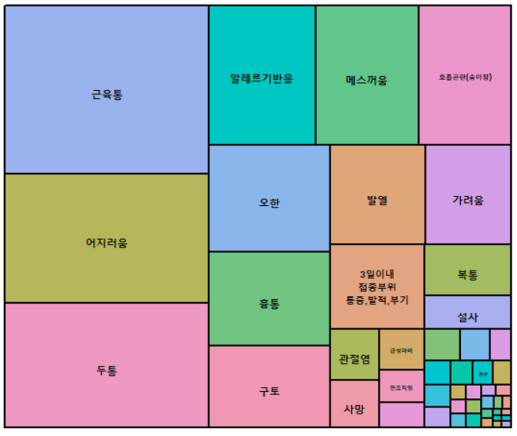
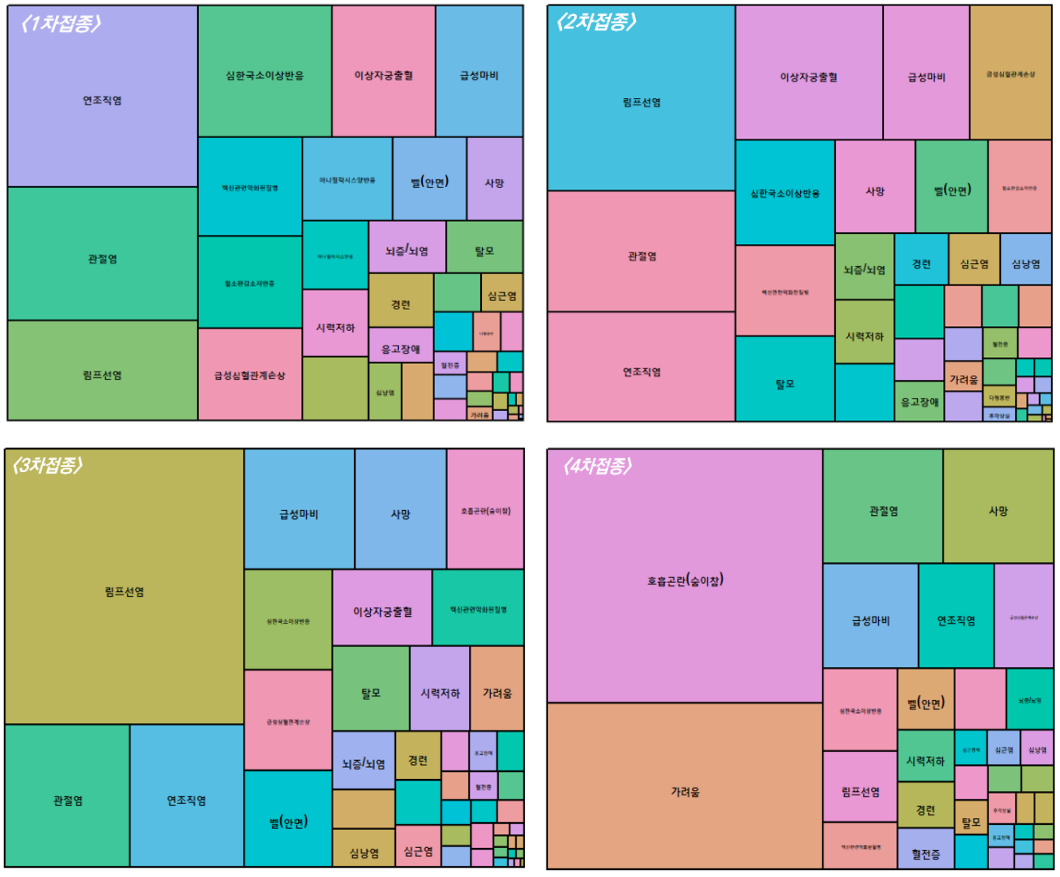


그림 4-2-44. 4차접종 후 이상반응 목록별 신고율(트리맵)

○ 접종차수별 주요 이상반응의 트리맵 크기를 비교하면, 1차, 2차와 달리 3차 접종 후에는 사망, 호흡곤란(숨이 참), 가려움, 4차 접종 후에는 호흡곤란(숨이 참), 가려움, 사망, 혈전증이 상대적으로 많은 부분을 차지하였다.



주 1) 주요 이상반응은 두통, 근육통, 발열, 오한 등 흔하게 발생하는 증상을 포함하는 일반 이상반응을 제외한 이상반응 의심사례를 포함

그림 4-2-45. 접종차수별 주요 이상반응 신고율 트리맵 비교

7) 소아·청소년 이상반응 신고현황

■ 2차 분석(21.02.26–22.03.26.)

○ 12-17세의 소아·청소년의 코로나19 예방접종은 현황을 살펴보았다. 전체 4,539,770건(3.8%)으로 남자는 2,335,137건, 여자는 2,204,633건이었으며, 99% 이상 화이자백신을 접종하였다.

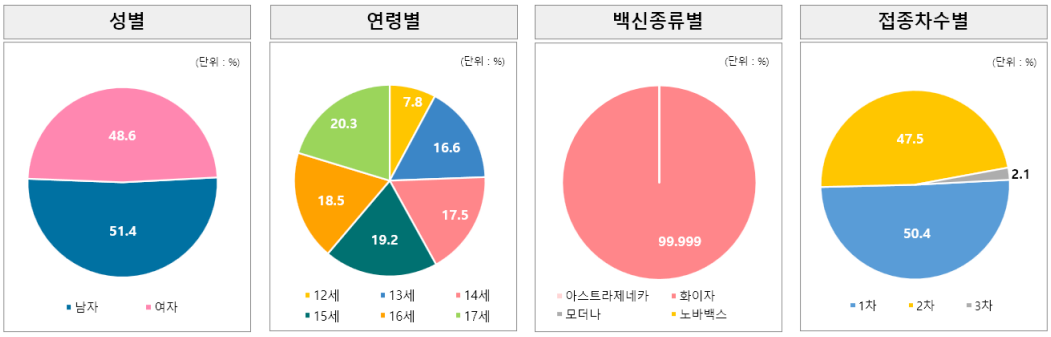


그림 4-2-46. 소아·청소년(12-17세) 예방접종 현황 분포(22.03.26. 기준)

○ 이상반응 신고건수는 총 12,812건(0.3%)으로 남자는 6,363건, 여자는 6,449건이었다. 접종 10만 건당 신고율은 전체 282.2건이었고, 남자는 272.5건, 여자는 292.5건으로 성별의 분포는 비슷하게 나타났다. 연령이 증가할수록 접종이 많아졌고 이에 따라 이상반응 신고건수와 신고율(접종 10만 건당)도 증가하였다. 소아·청소년 중, 12세 남자는 여자보다 신고율이 높았던 반면, 나머지 연령대에서는 모두 여자가 남자보다 신고율이 높았다. 접종차수별로는 모든 소아·청소년 연령대에서 2차접종 후 이상반응 신고율이 높게 나타났다.

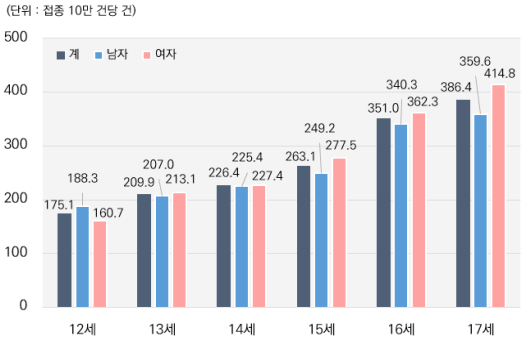


그림 4-2-47. 소아·청소년 연령별 이상반응 신고율

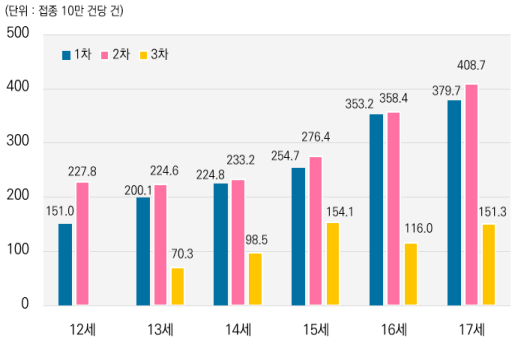
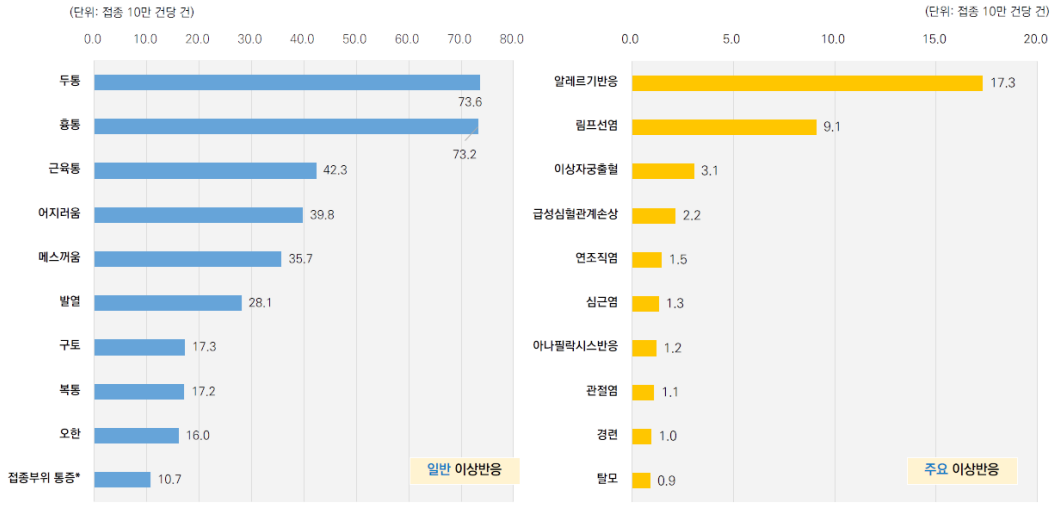


그림 4-2-48. 소아·청소년 접종차수별 이상반응 신고율

○ 소아·청소년(12–17세)의 접종 10만 건당 이상반응 신고율(상위 10위)를 보면, 두통(73.6건), 흉통(73.2건), 근육통(42.3건) 등의 증상이 주로 호소하며, 주요 이상반응의 경우 알레르기 반응(17.3건), 림프선염(9.1건), 이상자궁출혈(3.1건) 등이었다. 이 중 흉통, 이상자궁출혈, 급성심혈관계손상, 심근염, 경련 등은 전체 이상반응 신고율(상위 10위)과 다르게 상위권을 차지하는 것으로 나타났다.

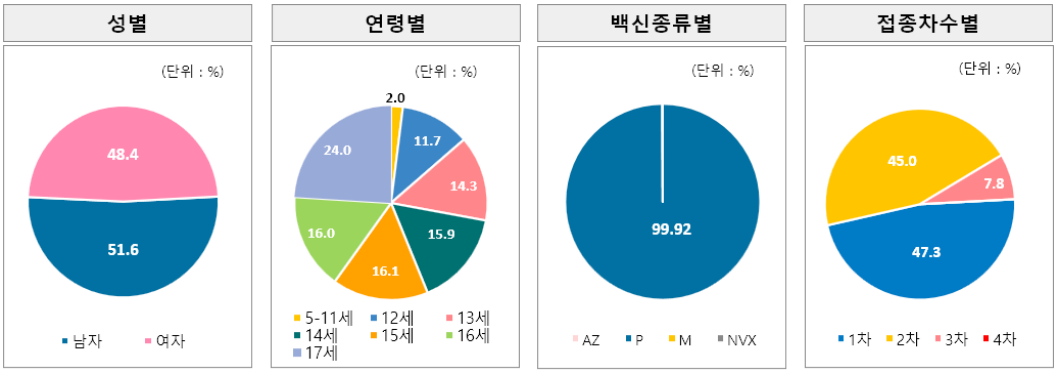


* 높은 신고율에 따른 순

그림 4-2-49. 소아·청소년 및 전체 이상반응 신고율 비교(22.03.26. 기준)

■ 3차 분석(21.02.26–22.06.25.)

○ 소아·청소년의 예방접종(22.06.25. 기준) 현황은 전체 5,432,547건으로 남자는 2,802,022건, 여자는 2,630,525건이었으며, 전체접종의 4.3%를 차지하였다. 5–11세[33]의 접종건수는 107,241건으로 연령별로 보았을 때 분율은 2.0%였다. 백신별로는 화이자백신이 99.9%로 접종의 대부분을 차지하였고, 나머지 백신은 접종건수가 적어 분율에는 나타나지 않았다. 접종차수별로는 1차 접종이 47.3%, 2차 접종이 45.0%, 3차 접종이 7.8%를 차지하였다. 지난 2차 분석보다 3차접종의 분율이 5.7% 증가하였다.



주 1) AZ: 아스트라제네카백신, P: 화이자백신, M: 모더나백신, NVX: 노바백스백신

그림 4-2-50. 소아·청소년(5-17세) 예방접종 현황 분포(22.06.25. 기준)

33) 소아(5-11세)는 코미나티주 0.1mg/mL (5-11세용)으로, 화이자백신 접종 시행됨.

○ 소아·청소년의 이상반응 신고건수는 총 15,922건(0.3%)으로 남자는 7,885건, 여자는 8,037건이었으며, 소아(5–11세)의 이상반응 신고건수는 총 89건(0.08%)이었다. 접종 10만 건당 신고율은 전체 293.1건, 남자 281.4건, 여자 305.5건으로 나타나 여자가 남자보다 신고율이 더 높았다. 연령이 증가할수록 접종건수와 신고건수 및 신고율이 높아졌으나, 소아(5–11세)의 경우 11세가 접종 10만 건당 112.7건으로 가장 높게 나타났고, 그다음은 7세(111.8건), 8세(66.8건), 10세(65.3건) 순으로 높았다. 대체적으로 어린 연령대에서는 남자가 여자보다 신고율이 높았고, 연령대가 높아짐에 따라 여자가 남자보다 신고율이 높았다.

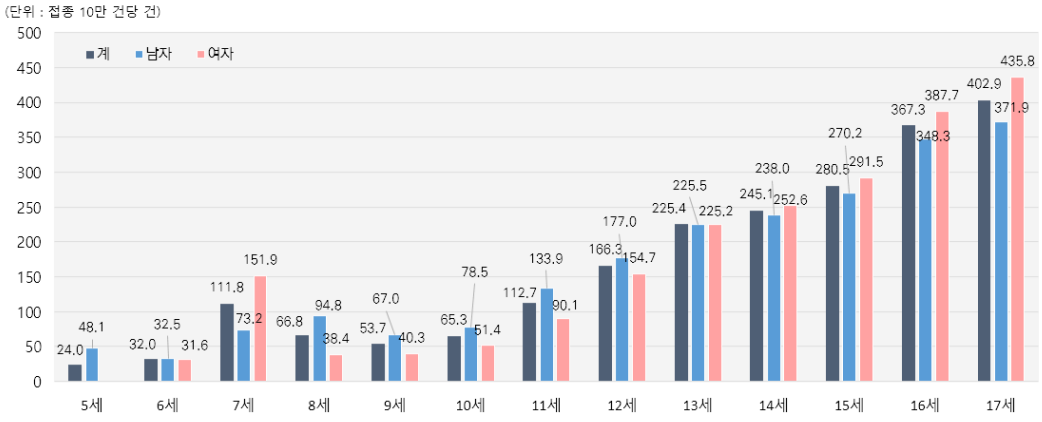


그림 4-2-51. 소아·청소년 연령별 이상반응 신고율

○ 접종차수별로는 청소년(12–17세)은 모든 연령대에서 2차접종 후 이상반응 신고율이 가장 높게 나타난 반면, 소아(5–11세)의 경우 1차접종 후 이상반응 신고율이 높게 나타났다. 백신별로는 모더나백신의 이상반응 신고율이 접종 10만 건당 710.5건으로 가장 높게 나타났고, 노바백스백신(407.3건), 화이자백신(292.8건) 순으로 나타났다. 그러나 소아·청소년 대부분 화이자백신을 접종하며, 모더나백신과 노바백스백신의 접종건수는 각각 2,815건, 1,473건이며 신고건수는 각각 20건, 6건으로 접종 및 신고건수가 적어 신고율이 높게 나타난 것으로 보인다.

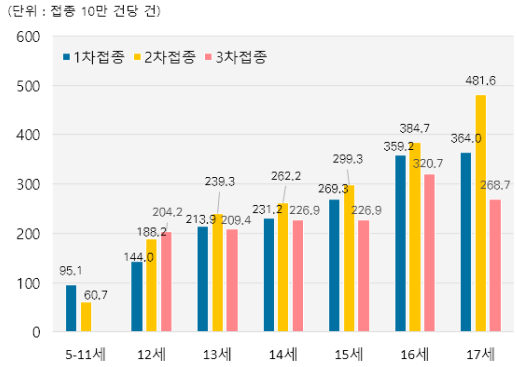


그림 4-2-52. 소아·청소년 접종차수별 이상반응 신고율

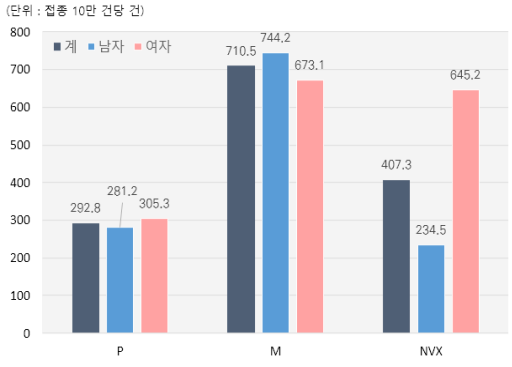


그림 4-2-53. 소아·청소년 백신별 이상반응 신고율

○ 소아(5–11세)의 접종 10만 건당 이상반응 신고율을 보면, 두통(19.6건), 알레르기반응(12.1건), 근육통(11.2건), 발열(10.3건) 등의 증상이 주로 신고되었으며, 주요 이상반응의 경우 림프선염(1.9건), 아나필락시 스양반응(1.9건), 경련(0.9건) 등이었다. 청소년(12–17세)의 경우에는 두통(78.1건), 흉통(74.6건), 근육통(46.9건), 어지러움(41.7건) 등이 주로 신고되었으며, 주요 이상반응의 경우 림프선염(9.6건), 이상자궁출혈(2.7건), 급성심혈 관계손상(2.5건) 등이었다. 이를 트리맵으로 시각화하여 보면, 소아(5–11세)의 경우 알레르기반응, 구토, 설사, 호흡곤란(숨이 참), 가려움 등이 전 연령대와 달리 많은 부분을 차지하였고, 청소년(12–17세)의 경우 흉통, 이상자궁출혈 등이 전 연령대와는 다르게 많은 부분을 차지하였다.

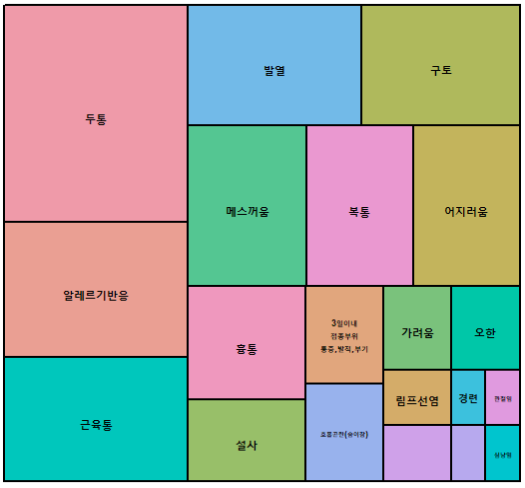


그림 4-2-54. 소아(5-11세) 이상반응 목록별 신고율

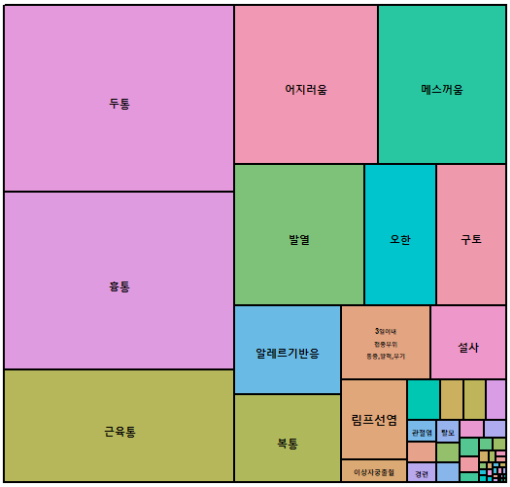


그림 4-2-55. 청소년(12-17세) 이상반응 목록별 신고율

8) 임산부 이상반응 신고 현황분석

■ 3차 분석(21.02.26–22.06.25.)

(1) 질병관리청 DB 이상반응 신고 현황

○ 질병관리청에서 발표한 임산부 이상반응 의심사례 신고 건수 총 50건(2021.02.26.–2022.07.03. 접종자 중, 출산예정일이 등록된 15–49세 여성의 이상반응 신고 건)으로 두통(10건), 복통(10건)이 가장 많이 신고되었으며 근육통(8건), 흉통(7건) 순이었다.

○ 그러나 질병관리청 코로나19 예방접종등록시스템 DB만으로는 임산부의 접종 현황을 명확하게 알 수 없기 때문에 본 연구에서는 질병관리청 코로나19 예방접종등록시스템 DB와 국민건강보험공단 청구 DB 연계자료를 활용하여 임산부의 코로나19백신 접종 현황과 이상반응 의심사례 신고현황을 분석하였다.

(2) 코로나19 예방접종등록시스템 DB-국민건강보험공단 청구 DB 연계자료 신고 현황

○ 임산부에 대한 등록체계가 없어 임신기간 추정에 어려움이 있기 때문에, 본 연구에서는 출산 관련 수가코드와 입원 여부를 바탕으로 임산부와 임신기간에 대한 조작적 정의를 설정하였다.

○ 국민건강보험청구연계데이터에서 2021.02.27.–2022.02.28. 기간동안 주상병과 부상병의 청구코드가 O80-O84 (분만)이고, 입원으로 청구된 요양개시일 기준으로 37주 전까지를 임신기간으로 정의하였으며, 해당기간 동안 코로나19 예방접종을 받은 사람을 연구대상자로 하였다.

○ 이에 따라, 연구기간(2021.02.27.–2022.02.28.)동안 출산코드 O80-O84가 청구된 15–49세 여성은 143,440명이었고 이중 입원으로 청구된 사람은 137,914명이었다. 임신기간의 차이는 사람마다 다를 수 있으므로 37주를 기준으로 임신기간을 추정하였다. 이중 백신 미접종자는 331명, 추정된 임신기간 외에 접종한 사람은 133,297명이었고 추정된 임신기간 중 코로나 백신을 접종한 사람은 4,286명이었다. 접종 후 이상반응을 신고한 사람은 18명(총 44건)이었다.

○ 본 분석은 신고데이터에서 일부 누락되었을 수 있는 임신 여부에 대해 청구데이터를 바탕으로 임신 여부를 추정하고 해당 기간동안 코로나19백신 접종 현황과 이상반응 의심사례 신고현황을 분석하였다는 점에서 의의가 있다. 그러나 본 연구는 조작적 정의에서 임신기간을 37주로 추정하였으며 일부 청구되지 않는 비급여 진료건, 출산 관련 수가코드만 고려하였다는 제한점 등으로 인해 실제 사례보다 과소추정되었을 가능성이 있다. 특히 본 연구는 국민건강보험공단 청구자료를 바탕으로 수행하였기 때문에 질병관리청에 보고되는 기타 입력(텍스트) 신고자료는 제외되었다.

※ 임산부 사례정의

국민건강보험청구연계데이터에서 2021.02.27.–2022.02.28. 기간으로 주상병과 부상병의 청구코드가 O80-O84 (분만)이고, 입원으로 청구된 요양개시일 기준으로 37주 전까지를 임신기간으로 정의하였으며, 해당기간 동안 코로나19 예방접종을 받은 사람을 연구대상자로 하였음.

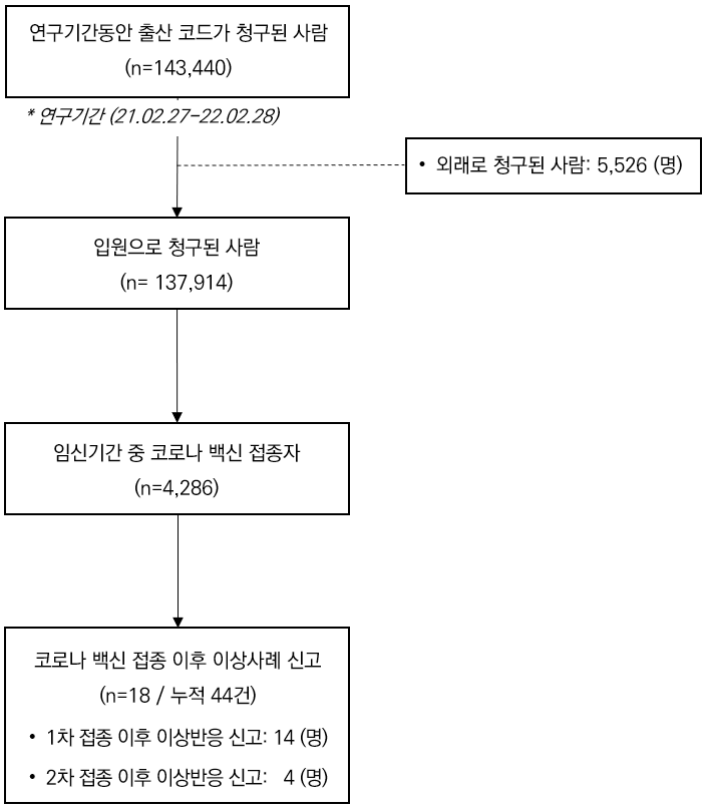
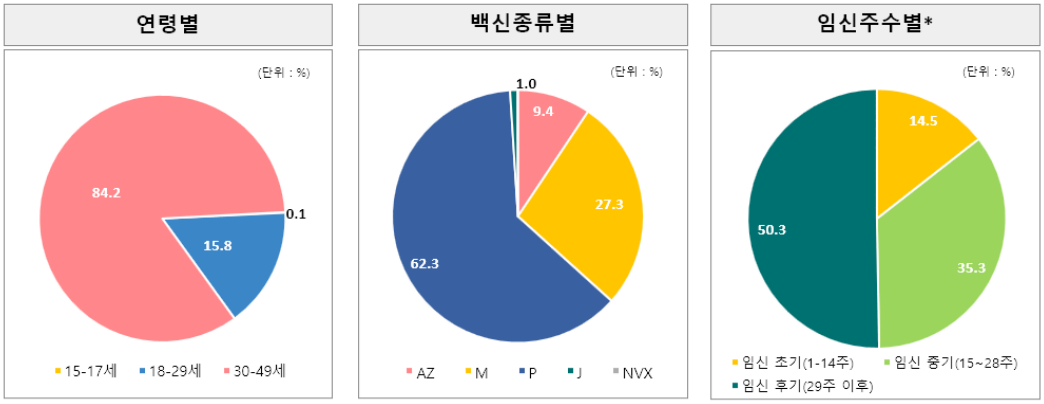


그림 4-2-56. 임산부 Flow Chart

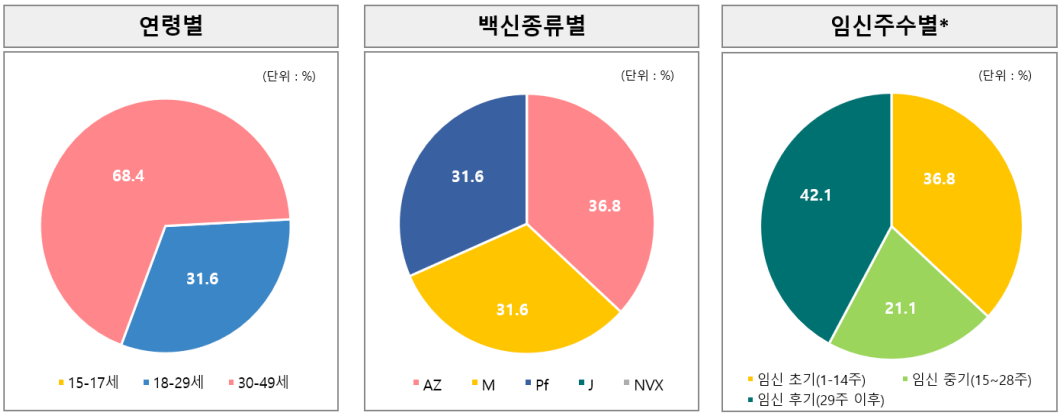
○ 임산부의 코로나19백신 접종 현황을 보면, 접종건수는 7,218건이었고 연령별로는 30–49세가 84.2%로 대부분을 차지하였다. 백신종류별로는 화이자백신이 62.3%로 가장 많았으며, 추정된 임신주수로 살펴보았을 때, 임신후기(29주 이후)에 50.3%가 접종하였다.



주 1) 임신주수는 추정에 의한 것임.
주 2) AZ: 아스트라제네카백신, P: 화이자백신, M: 모더나백신, J: 얀센백신, NVX: 노바백스백신

그림 4-2-57. 임산부 예방접종 현황(22.06.25. 기준)

○ 임산부의 이상반응 의심사례 신고건수는 19건(접종 10만 건당 263.2건)으로 연령별로는 30–49세가 68.4%, 18–29세가 31.6%였으며, 15–17세에서는 이상반응 의심사례가 보고되지 않았다. 백신종류별로는 아스트라제네카백신이 36.8%로 가장 많았으며, 모더나백신과 화이자백신은 31.6%이었다. 추정된 임신주수로 살펴보았을 때, 임신후기(29주 이후)에서 42.1%가 신고하였으며, 임신초기(36.8%), 임신중기(21.1%)로 나타났다.



주 1) AZ: 아스트라제네카백신, P: 화이자백신, M: 모더나백신, J: 얀센백신, NVX: 노바백스백신

그림 4-2-58. 임산부 이상반응 신고현황(22.06.25. 기준)

○ 이상반응 의심사례 신고건수는 총 44건(접종 10만 건당 263.2건)으로, 이 중 알러지반응이 6건(84.0건)으로 가장 높았으나, 2022년 7월 4일 기준으로 질병관리청에 보고된 임산부 신고 이상반응 의심사례 중 두통(10건)과 복통(10건)이 가장 많이 신고되었다. 백신별로 비교하면, 아스트라제네카백신에서는 발열이 736.4건으로 가장 높았으며, 근육통과 두통이 441.8건이었다. 화이자백신에서는 알러지반응과 복통이 66.7건, 어지러움 44.4건, 두통 22.2건이었고 모더나백신에서는 알러지반응과 흉통이 101.7건, 접종 부위의 농양이 아닌 염증이 50.8건으로 나타났다. 반면, 얀센백신과 노바백스백신에서는 이상반응 의심사례가 보고되지 않았다.

표 4-2-4. 임산부의 백신별 접종 후 신고된 이상반응 의심사례

이상반응	전체	아스트라제네카백신	화이자백신	모더나백신
접종 부위의 농양이 아닌 염증	1 (13.99)			1 (50.84)
알러지반응	6 (83.96)	1 (147.28)	3 (66.67)	2 (101.68)
발열	5 (69.97)	5 (736.38)		
3일 이내 접종부위 통증, 발적, 부기	1 (13.99)	1 (147.28)		
메스꺼움	2 (27.99)	2 (294.55)		
구토	1 (13.99)	1 (147.28)		
설사	1 (13.99)	1 (147.28)		
근육통	3 (41.98)	3 (441.83)		
복통	3 (41.98)		3 (66.67)	
오한	2 (27.99)	2 (294.55)		
어지러움	3 (41.98)	1 (147.28)	2 (44.44)	
두통	4 (55.98)	3 (441.83)	1 (22.22)	
흉통	2 (27.99)			2 (101.68)

○ 코로나19 예방접종 후 이상반응 신고일까지의 분포를 보면, 신고자 전체, 일반 여성, 임산부 모두 접종 후 1–7일에서 이상반응 의심사례의 절반 이상이 신고되었다. 또한, 접종 후 8–15일, 접종 후 28일 이상 순으로 신고자 전체, 일반 여성, 임산부 모두 동일하였다.

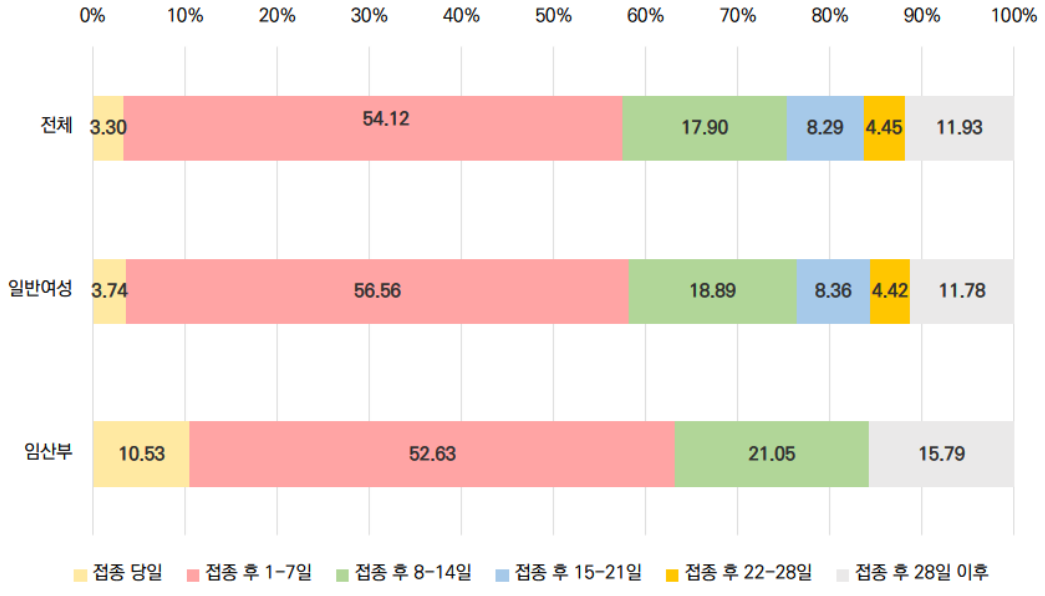


그림 4-2-59. 백신 접종 후 신고자 전체와 임산부의 이상반응 의심사례 신고일 분포(22.06.25. 기준)

○ 일반 여성인구와 임산부 이상반응 의심사례 신고율(접종 10만 건당)을 비교해보면, 접종부위의 농양이 아닌 염증(14.0건), 알러지반응(84.0건), 발열(70.0건)은 일반여성보다 임산부에서 높게 보고되었다.

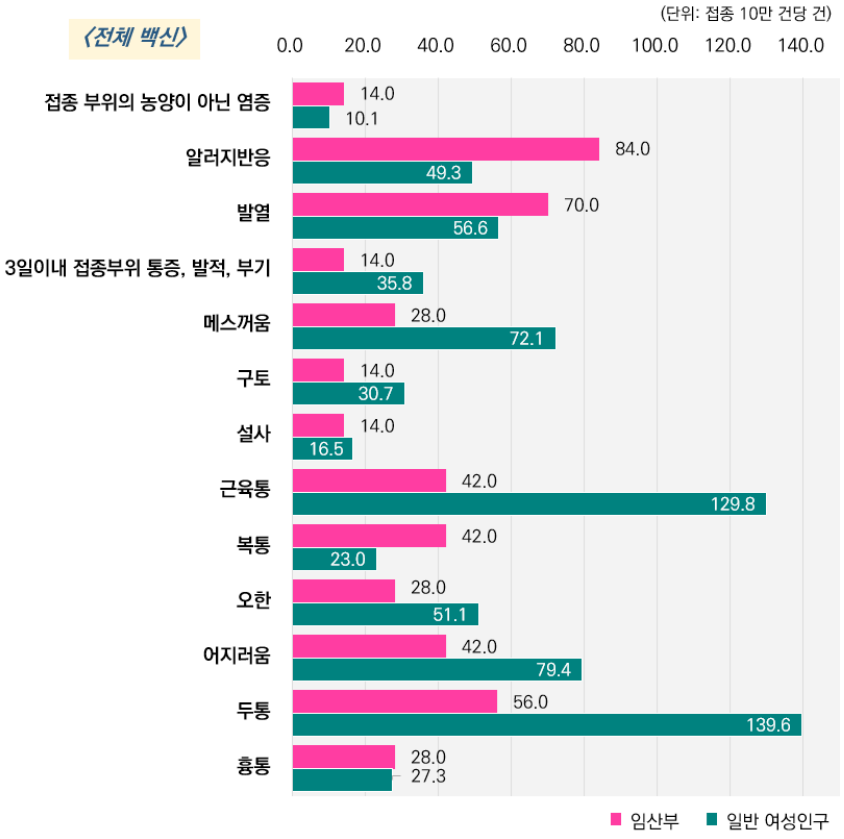


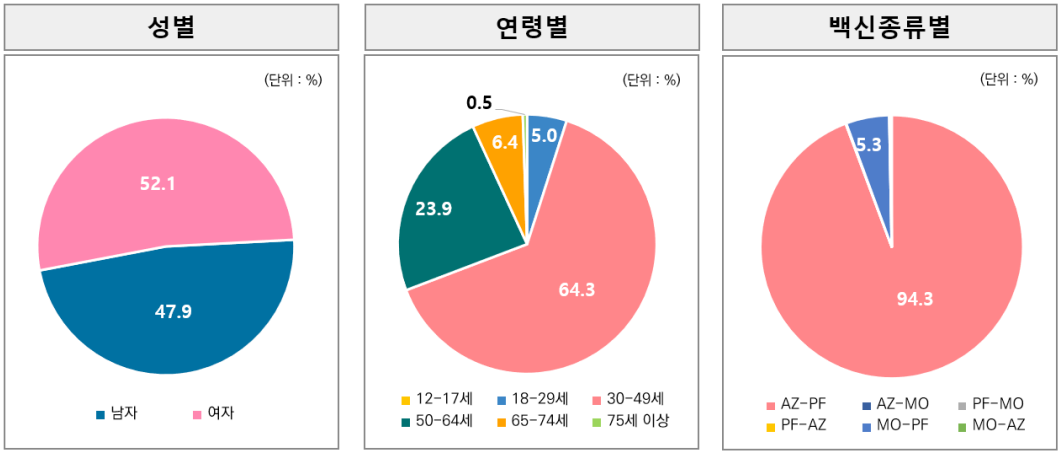
그림 4-2-60. 임산부와 일반여성의 백신별 이상반응 의심사례 신고율 비교(22.06.25. 기준)

9) 교차접종 이상반응 신고현황 분석

○ 코로나19백신 교차접종 현황분석을 위해서 질병관리청 코로나19 예방접종등록시스템 DB-국민건강보험공단 청구 DB 연계자료를 활용하여 2-3차 분석시기에 신고모니터링 신고현황을 분석하였다. 교차접종 분석은 1차 접종 후 2차 접종을 완료한 사람을 대상자로 하였으며, 2차 접종 후 신고된 이상반응을 분석하였다.

■ 2차 분석(21.02.26-22.03.26.)

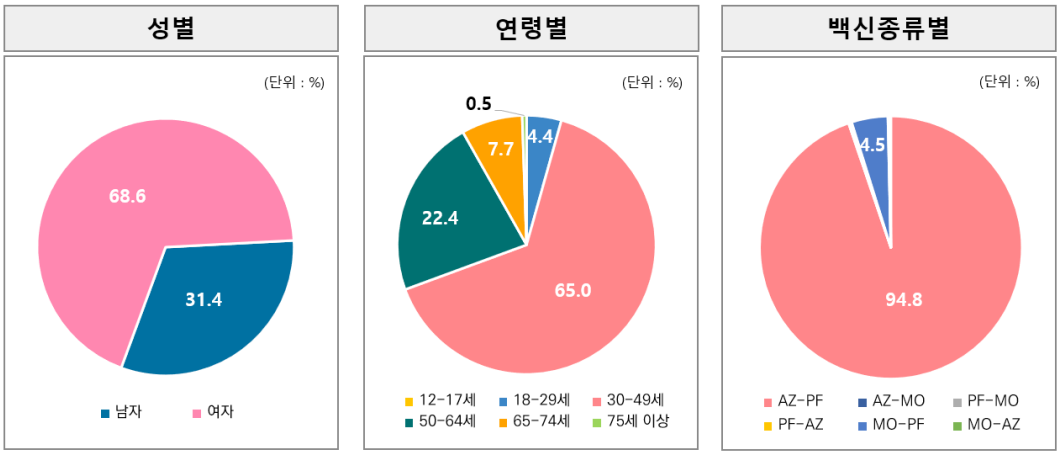
○ 코로나19백신 교차접종의 현황을 살펴보면, 교차접종자 수는 1,853,825명으로 2차 접종자 중 4.5%이다. 연령별로는 30-49세가 64.3%로 가장 많은 분율을 차지하였고, 50-64세가 23.9%를 차지하였다. 교차접종 백신종류별로는 아스트라제네카백신-화이자백신 유형이 94.3%로 가장 많으며, 그다음으로는 모더나백신-화이자백신 유형이 5.3%였으며, 이를 제외한 다른 유형의 교차접종은 0.2% 미만이었다.



주 1) AZ: 아스트라제네카백신, PF: 화이자백신, M: 모더나백신, NVX: 노바백스백신

그림 4-2-61. 백신 교차접종 현황 분포(22.03.26. 기준)

○ 교차접종자의 이상반응 신고건수 7,803건(0.4%)이다. 연령별로는 30-49세가 65%로 가장 많았으며, 50-64세(22.4%), 65-74세(7.7%) 등으로 차지하였다. 백신종류별로는 아스트라제네카백신-화이자백신 접종이 94.8%로 가장 많은 비중이었으며, 모더나백신-화이자백신 유형이 4.5%였다. 이를 제외한 나머지 백신 교차접종은 0.2% 미만의 분율을 차지하였다.

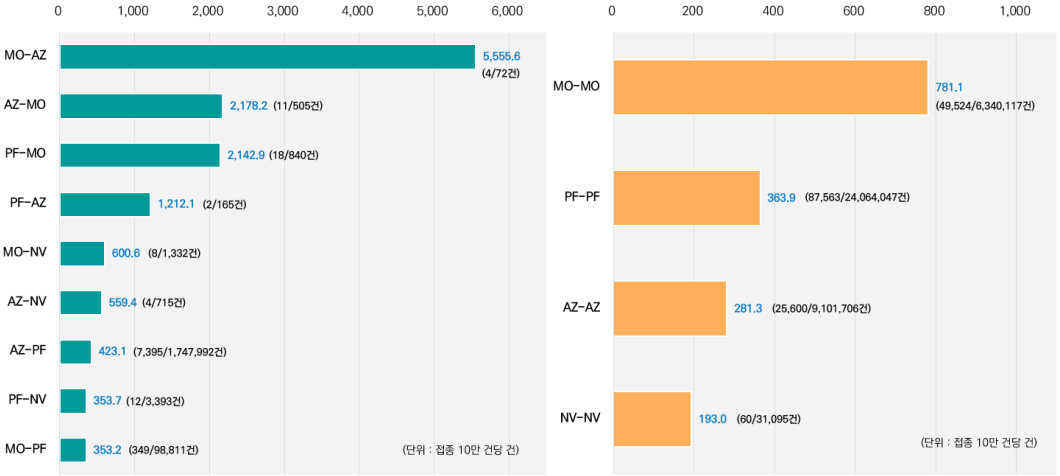


주 1) AZ: 아스트라제네카백신, PF: 화이자백신, M: 모더나백신, NVX: 노바백스백신

그림 4-2-62. 백신 교차접종에 따른 이상반응 신고현황(22.03.26.기준)

○ 교차접종에 따른 이상반응 신고율은 접종 10만 건당 420.9건이다. 백신별로 비교하면, 모더나백신-아스트라제네카백신이 5,555.6건으로 가장 높았으며, 아스트라제네카백신-모더나백신(2,178.2건), 화이자백신-모더나백신(2,142.9건), 화이자백신-아스트라제네카백신(1,212.1건), 모더나백신-노바백스백신(600.6건) 등의 순으로 나타났다.

○ 동일백신별 이상반응 신고율(접종 10만 건당)은 411.6건이며, 백신에 따라 신고율을 비교하면, 모더나백신-모더나백신 781.1건, 화이자백신-화이자백신 363.9건 등의 순이었다. 그러나 교차접종 건수가 작은 것에 의해 나타나는 오류일 수도 있으므로 신고율에 대해 직접적인 비교는 어렵다.



주 1) AZ: 아스트라제네카백신, PF: 화이자백신, M: 모더나백신, NVX: 노바백스백신

그림 4-2-63. 백신별 1차-2차 기본접종 이상반응 신고율(접종 10만 건당)

표 4-2-5. 교차접종에 따른 주요 이상반응 신고 상위 10순위 비교(22.03.26 기준)

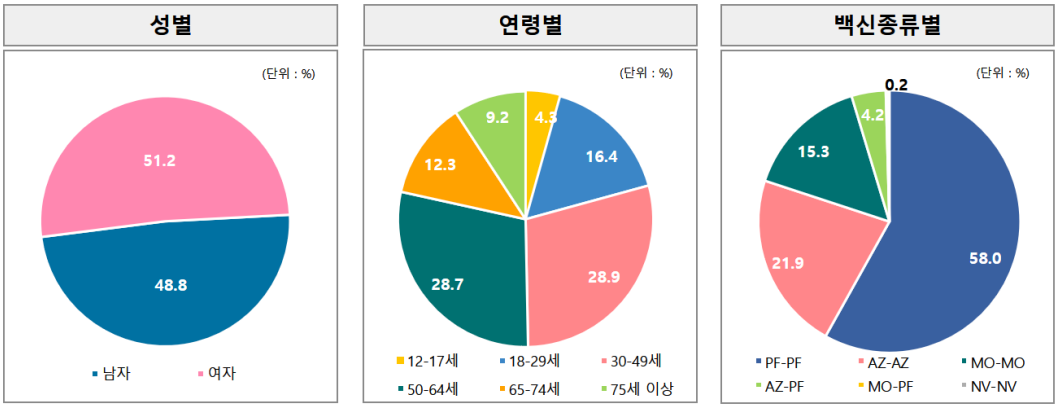
순위	AZ-PF (접종건수: 1,747,992건)		PF-M (접종건수: 840건)		M-PF (접종건수: 98,811건)	
1	알레르기반응 (피부 병변 (두드러기))	571 (32.7)	알레르기 반응 (안면 부어오름 또는 전신 부어오름)	2 (238.1)	림프선염 (화농성림프선염포함)	20 (20.2)
2	알레르기반응 (피부 병변 (발진))	436 (24.9)	알레르기반응 (피부 병변 (두드러기))	1 (119.0)	알레르기반응 (피부 병변 (두드러기))	20 (20.2)
3	림프선염 (화농성림프선염포함)	301 (17.2)	혈소판 감소증	1 (119.0)	알레르기반응 (피부 병변 (발진))	14 (14.2)
4	알레르기 반응 (안면 부어 오름 또는 전신 부어오름)	132 (7.6)	혈소판 감소를 동반한 혈전증	1 (119.0)	이상자궁출혈	5 (5.1)
5	접종 부위의 농양이 아닌 염증	95 (5.4)	혈소판감소성 혈전증	1 (119.0)	급성마비 (안면마비)	3 (3.0)
6	관절염 (관절통)	84 (4.8)			접종 부위의 농양이 아닌 염증	2 (2.0)
7	이상자궁출혈	68 (3.9)			관절염 (관절통)	2 (2.0)
8	백신관련 악화된 질병	47 (2.7)			심한국소이상반응(3일 이상 지속되거나 입원이 필요한 접종부위 통증)	1 (1.0)
9	심한 국소 이상반응 (3일 이상 지속되거나 입원이 필요한 접종부위 통증)	35 (2.0)			심한국소이상반응(3일 이상 지속되거나 입원이 필요한 접종부위 부어오름)	1 (1.0)
10	급성마비 (안면마비)	31 (1.8)			뇌증 혹은 뇌염	1 (1.0)

순위	M-AZ (접종건수: 72건)		PF-NVX (접종건수: 3,393건)		AZ-NVX (접종건수: 715건)	
1	관절염 (관절통)	1 (1,388.9)	알레르기반응 (피부병변 (두드러기))	1 (29.5)	알레르기반응 (안면 부어오름 또는 전신 부어오름)	1 (139.9)
2					아나필락시 스양반응 (후두 연축/부어오름)	1 (139.9)
3						
4						
5						
6						
7						
8						
9						
10						

주) AZ-M(접종 505건), PF-AZ (접종 165건), M-NVX (1,332건)의 주요 이상반응 신고건수는 없었음

■ 3차 분석(21.02.26–22.06.25.)

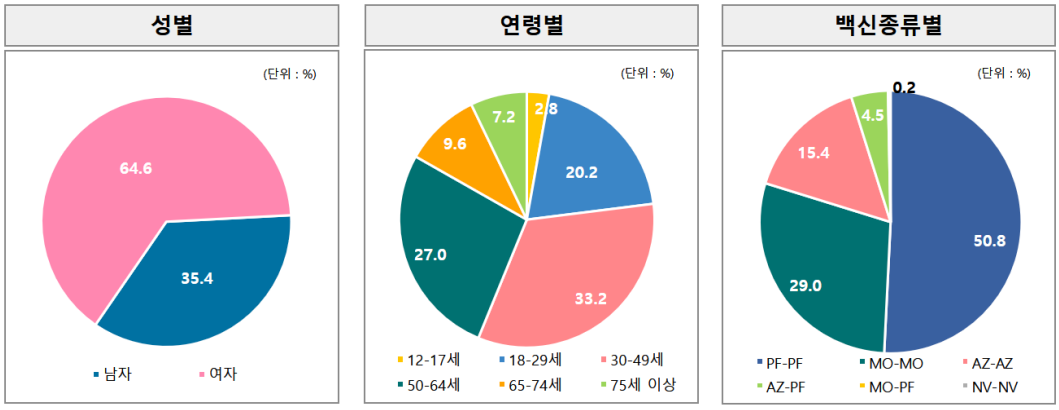
○ 코로나19백신 교차접종의 현황을 살펴보면, 교차접종건수는 41,513,668건으로 이 중 1차 접종과 2차 접종 시 다른 계열의 백신 접종건수는 1,757,004건이었다. 연령별로는 30–49세가 28.9%로 가장 많은 분율을 차지하였고, 교차접종 백신종류별로는 화이자백신-화이자백신 유형이 58..0%로 가장 많았으며, 다른 계열의 백신접종 중에서는 아스트라제네카백신-화이자백신 유형이 4.2%로 가장 많았다.



주 1) AZ: 아스트라제네카백신, PF: 화이자백신, M: 모더나백신, NVX: 노바백스백신

그림 4-2-64. 교차접종 현황(22.06.25. 기준)

○ 교차접종자의 이상반응 신고건수는 183,485건이었다. 연령별로는 30–49세가 33.2%로 가장 많았으며, 50–64세(27.%)), 18–29세(20.2%) 등으로 차지하였다. 백신종류별로는 화이자백신-화이자백신 유형이 50.8%로 가장 많았으며, 다른 계열의 백신접종 중에서는 아스트라제네카백신-화이자백신 유형이 4.5%로 가장 많았다.

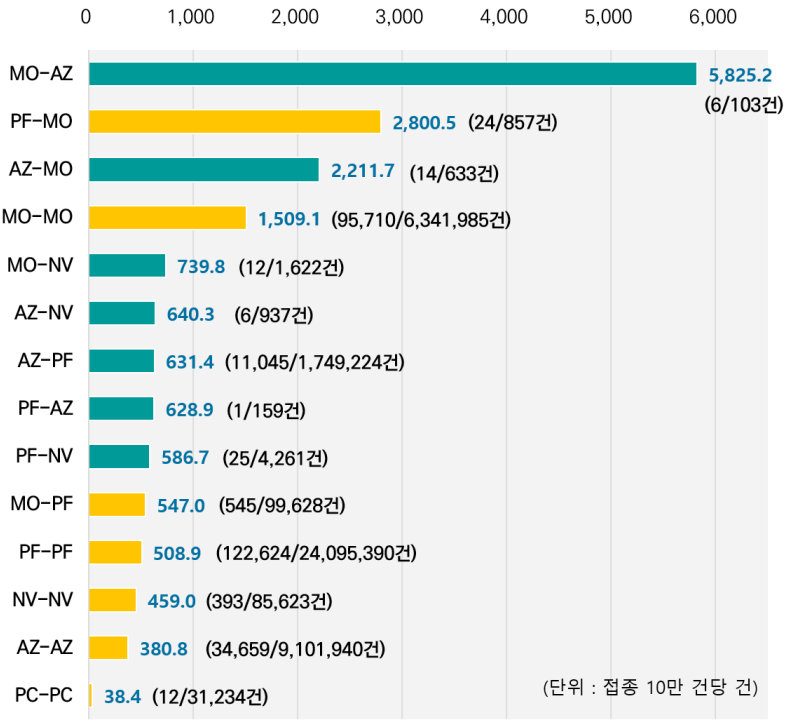


주 1) AZ: 아스트라제네카백신, PF: 화이자백신, M: 모더나백신, NVX: 노바백스백신

그림 4-2-65. 교차접종 이상반응 신고현황(22.06.25. 기준)

○ 교차접종에 따른 이상반응 신고율은 접종 10만 건당 442.0건이었다. 백신별로 비교하면, 모더나백신-아스트라제네카백신 유형이 5,825.2건으로 가장 높았으며, 화이자백신-모더나백신 유형(2,800.5건), 아스트라제네카백신-모더나백신 유형(2,211.7건), 모더나백신-모더나백신 유형(1,509.1건), 모더나백신-노바백스백신 유형(739.8건) 등의 순으로 나타났다.

○ 다른 백신별 이상반응 신고율은 접종 10만 건당 476.8건이며, 백신에 따라 신고율을 비교하면, 모더나백신-아스트라제네카백신 유형(5,825.2건), 아스트라제네카백신-모더나백신 유형(2,211.7건), 모더나백신-노바백스백신 유형(739.8건) 등의 순으로 나타났다. 동일계열 백신별 이상반응 신고율은 접종 10만 건당 440.5건이며, 백신에 따라 신고율을 비교하면, 화이자백신-모더나백신 유형(2,800.5건), 모더나백신-모더나백신 유형(1,509.1건), 모더나백신-화이자백신 유형(547.0건) 등의 순이었다. 그러나 접종 건수가 작은 것에 의해 나타나는 오류일 수도 있으므로 신고율에 대해 직접적으로 비교하기에는 어려움이 있다.



주 1) AZ: 아스트라제네카백신, PF: 화이자백신, MO: 모더나백신, NV: 노바백스백신, PC: 화이자백신(소아용)

그림 4-2-66. 백신별 1-2차 기본접종 이상반응 신고율(접종 10만 건당)

표 4-2-6. 교차접종에 따른 이상반응 신고 상위 10순위 비교(22.06.25 기준) (단위: 건(접종 10만 건당))

순위	AZ-M (접종건수: 633건)		AZ-PF (접종건수: 1,749,224건)		AZ-NVX (접종건수: 937건)	
1	두통	3 (473.9)	두통	2,012 (115.0)	흉통	3 (320.2)
2	근육통	2 (316.0)	근육통	1,845 (105.5)	근육통	1 (106.7)
3	구토	2 (316.0)	어지러움	1,178 (67.3)	알러지반응	1 (106.7)
4	3일 이내 접종부위 통증, 발적, 부기	1 (158.0)	알러지반응	1,174 (67.1)	아나필락시 스양 반응	1 (106.7)
5	알러지반응	1 (158.0)	메스꺼움	952 (54.4)		
6	흉통	1 (158.0)	발열	569 (32.5)		
7	발열	1 (158.0)	오한	553 (31.6)		
8	메스꺼움	1 (158.0)	3일 이내 접종부위 통증, 발적, 부기	551 (31.5)		
9	복통	1 (158.0)	구토	400 (22.9)		
10	오한	1 (158.0)	림프선염 (화농성림프선염포함)	300 (17.2)		

순위	M-AZ (접종건수: 103건)		M-NVX (접종건수: 1,622건)		PF-AZ (접종건수: 159건)	
1	어지러움	2 (1,941.7)	어지러움	4 (246.6)	이상자궁출혈	1 (628.9)
2	오한	2 (1,941.7)	흉통	3 (185.0)		
3	두통	1 (970.9)	두통	2 (123.3)		
4	발열	1 (970.9)	근육통	1 (61.7)		
5			메스꺼움	1 (61.7)		
6			구토	1 (61.7)		
7						
8						
9						
10						

주 1) AZ: 아스트라제네카백신, PF: 화이자백신, M: 모더나백신, NVX: 노바백스백신, PC: 화이자백신(소아용)

순위	PF-NVX (접종건수: 4,261건)		AZ-AZ (접종건수: 9,101,940건)		PF-PF (접종건수: 24,095,390건)	
1	흉통	6 (140.8)	두통	6,318 (69.4)	두통	21,861 (90.7)
2	메스꺼움	4 (93.9)	근육통	5,347 (58.7)	근육통	18,600 (77.2)
3	어지러움	3 (70.4)	어지러움	4,838 (53.2)	어지러움	13,366 (55.5)
4	두통	3 (70.4)	알레르기 반응	4,611 (50.7)	메스꺼움	10,686 (44.3)
5	근육통	2 (46.9)	메스꺼움	3,128 (34.4)	알러지반응	9,776 (40.6)
6	급성마비	1 (23.5)	오한	1,503 (16.5)	흉통	7,359 (30.5)
7	알러지반응	1 (23.5)	구토	1,492 (16.4)	발열	7,353 (30.5)
8	아나필락시스성 쇼크	1 (23.5)	복통	1,190 (13.1)	오한	6,881 (28.6)
9	3일 이내 접종부위 통증, 발적, 부기	1 (23.5)	발열	1,132 (12.4)	구토	4,972 (20.6)
10	호흡곤란	1 (23.5)	3일 이내 접종부위 통증, 발적, 부기	1,091 (12.0)	3일 이내 접종부위 통증, 발적, 부기	4,430 (18.4)

순위	M-M (접종건수: 6,341,985건)		NVX-NVX (접종건수: 85,623건)		PC-PC (접종건수: 31,234건)	
1	근육통	21,654 (341.4)	3일 이내 접종부위 통증, 발적, 부기	58 (67.7)	3일 이내 접종부위 통증, 발적, 부기	2 (6.4)
2	두통	17,240 (271.8)	근육통	53 (61.9)	알러지반응	2 (6.4)
3	발열	12,766 (201.3)	두통	47 (54.9)	어지러움	2 (6.4)
4	오한	9,716 (153.2)	알러지반응	45 (52.6)	흉통	2 (6.4)
5	메스꺼움	6,823 (107.6)	가려움	23 (26.9)	두통	1 (3.2)
6	어지러움	6,233 (98.3)	접종 부위의 농양이 아닌 염증	21 (24.5)	가려움	1 (3.2)
7	3일 이내 접종부위 통증, 발적, 부기	4,073 (64.2)	오한	19 (22.2)	발열	1 (3.2)
8	흉통	4,047 (63.8)	발열	19 (22.2)	메스꺼움	1 (3.2)
9	알레르기 반응	3,294 (51.9)	어지러움	18 (21.0)	호흡곤란	1 (3.2)
10	구토	2,769 (43.7)	흉통	16 (18.7)	복통	1 (3.2)

주 1) AZ: 아스트라제네카백신, PF: 화이자백신, M: 모더나백신, NVX: 노바백스백신, PC: 화이자백신(소아용)

순위	PF-M (접종건수: 857건)		M-PF (접종건수: 99,628건)	
1	근육통	4 (466.7)	흉통	113 (113.4)
2	어지러움	4 (466.7)	두통	80 (80.3)
3	흉통	4 (466.7)	근육통	69 (69.3)
4	메스꺼움	3 (350.1)	메스꺼움	46 (46.2)
5	알러지반응	3 (350.1)	어지러움	45 (45.2)
6	두통	2 (233.4)	알레르기 반응	33 (33.1)
7	오한	1 (116.7)	오한	27 (27.1)
8	구토	1 (116.7)	발열	23 (23.1)
9	혈소판감소증	1 (116.7)	구토	22 (22.1)
10	혈소판감소성 혈전증	1 (116.7)	림프선염 (화농성 림프선 염포함)	20 (20.1)

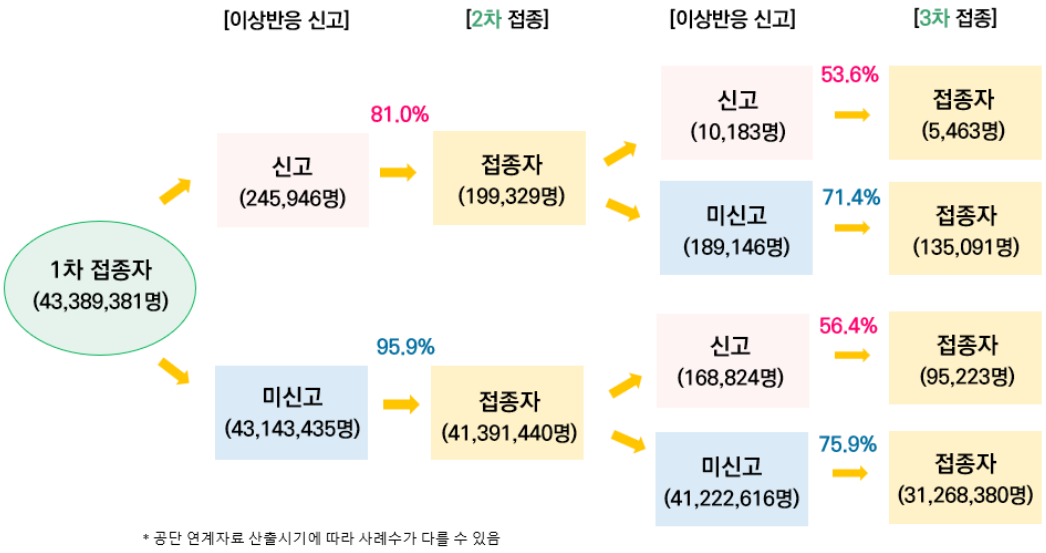
주 1) AZ: 아스트라제네카백신, PF: 화이자백신, M: 모더나백신, NVX: 노바백스백신, PC: 화이자백신(소아용)
주 2) AZ-JS (접종 4건), MO-JS (접종 8건), PF-JS (접종 17건), NVX-MO (접종 2건), NVX-PF (접종 37건), NVX-AZ (접종 1건)의 이상반응 신고건수는 없었음

10) 2차 미접종자의 1차접종 후 이상반응 신고현황 분석

○ 본 연구는 2-3차 신고모니터링 분석 시 코로나19백신 1차 접종 이후 2차 미접종자의 이상반응 현황분석을 위해서 질병관리청 코로나19 예방접종등록시스템 DB-국민건강보험공단 청구 DB 연계자료를 활용하여 신고현황을 분석하였다. 코로나19백신별 권고접종간격은 질병관리청 코로나19 예방접종 실시기준(22.04.13. 기준)에 따라 아스트라제네카백신 12주, 화이자백신 8주, 모더나백신 8주를 기준으로 2차 미접종자를 정의하였다.

■ 이상반응 신고자의 후속 예방접종 현황

○ 2차 분석 시기(~22.03.26.), 1차 접종자 (43,389,381명) 중 245,946명이 이상반응 의심사례를 신고하였으며, 신고자 중 81%가 2차 접종을 완료하였다. 2차 접종 시 이상반응 의심사례를 신고한 경우는 10,183명이었고, 이 중 53.6%가 3차 접종을 완료하였다. 반면 1차 접종자 중 이상반응 의심사례를 신고하지 않은 경우의 2차 접종자는 95.9% (41,391,440명)를 차지하였다. 2차 접종 시 이상반응 의심사례를 신고한 경우는 168,824명이었고 이 중 56.4%가 3차 접종을 완료하였다.



* 공단 연계자료 산출시기에 따라 사례수가 다를 수 있음

그림 4-2-67. 이상반응 신고자의 후속 예방접종 현황(22.03.26. 기준)

○ 3차 분석 시(22.06.25.), 1차 접종자(43,302,216명) 중 236,163명이 이상반응 의심사례를 신고하였으며, 신고자 중 201,435명(85.3%)이 2차 접종을 완료하였다. 2차 접종 시 이상반응 의심사례를 신고한 경우는 9,554명이었고 이 중 5,315명(55.6%)이 3차 접종을 완료하였다. 또한 3차 접종 시 이상반응 의심사례를 신고한 경우는 433명이었고 이 중 17명(3.9%)이 4차 접종을 완료하였다. 1차 접종자 중 이상반응 의심사례를 신고하지 않은 경우, 2차 접종자는 42,584,599명(95.9%)이었다. 2차 접종 시 이상반응 의심사례를 신고한 경우는 161,824명이었고 이 중 93,371명(57.7%)이 3차 접종을 완료하였다. 또한 3차 접종 시 이상반응 의심사례를 신고한 경우는 2,075명이었고 이 중 74명(%)이 4차 접종을 완료하였다.

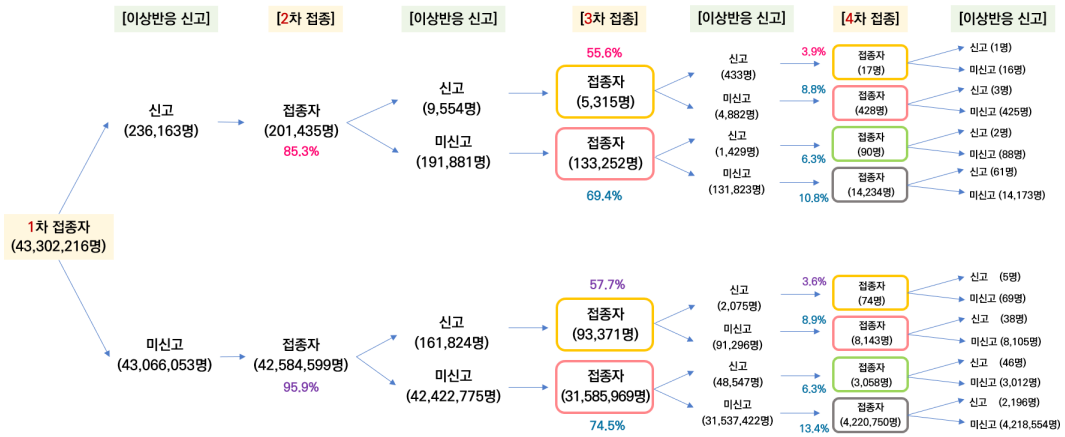


그림 4-2-68. 코로나19백신 예방접종 및 신고현황(22.06.25. 기준)

■ 2차 분석(21.02.26–22.03.26.)

○ 전체 1차접종자는 43,389,381명이며, 1차접종 후 권고접종까지 접종하지 않은 2차 미접종자는 406,228명(0.9%)이다. 성별로는 여자가 55.9%, 남자가 44.1%를 차지하였고, 연령별로는 30–49세가 34.6%로 가장 많은 분율을 차지하였다.

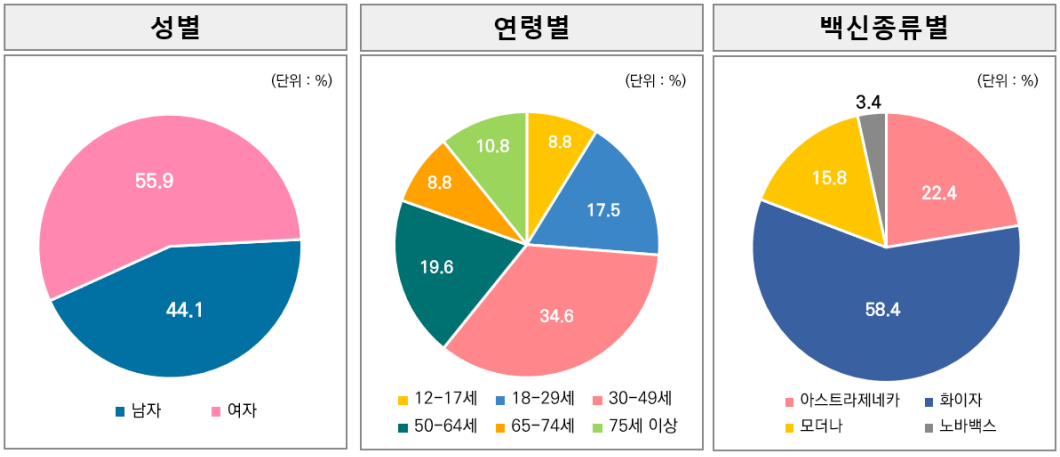


그림 4-2-69. 1차접종 후 2차 미접종자의 예방접종 현황(22.03.26. 기준)

○ 2차 미접종자의 이상반응 신고자는 총 34,392명(8.5%)이었으며, 신고율(접종 10만 건당)은 8,466건이었다. 화이자백신에서 이상반응 신고건수가 21,008건(61.1%)으로 가장 높았으나, 접종 대비 신고분율은 모더나백신이 11.1% (7,096건/64,125건)로 다른 백신에 비해 높은 편이었다.

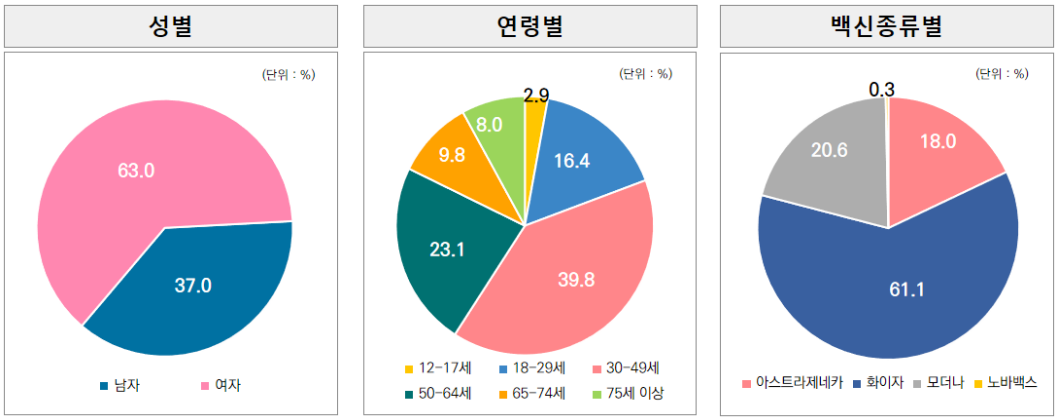


그림 4-2-70. 1차접종 후 2차 미접종자의 이상반응 신고 현황(22.03.26. 기준)

○ 백신별 2차 미접종자의 이상반응 신고율(접종 10만 건당)을 보면, 모더나백신(11,065.9건)이 가장 높았으며, 화이자백신(8,859.4건), 아스트라제네카백신(6,784.2건) 순으로 나타났다. 질병관리청 코로나19 예방접종등록시스템 DB(22.03.26. 기준)에서의 1차 접종 후 이상반응 신고율은 아스트라제네카백신(753.1건), 모더나백신(630.9건), 화이자백신(411.6건) 순으로 나타나 2차 미접종자와의 차이를 보였다.

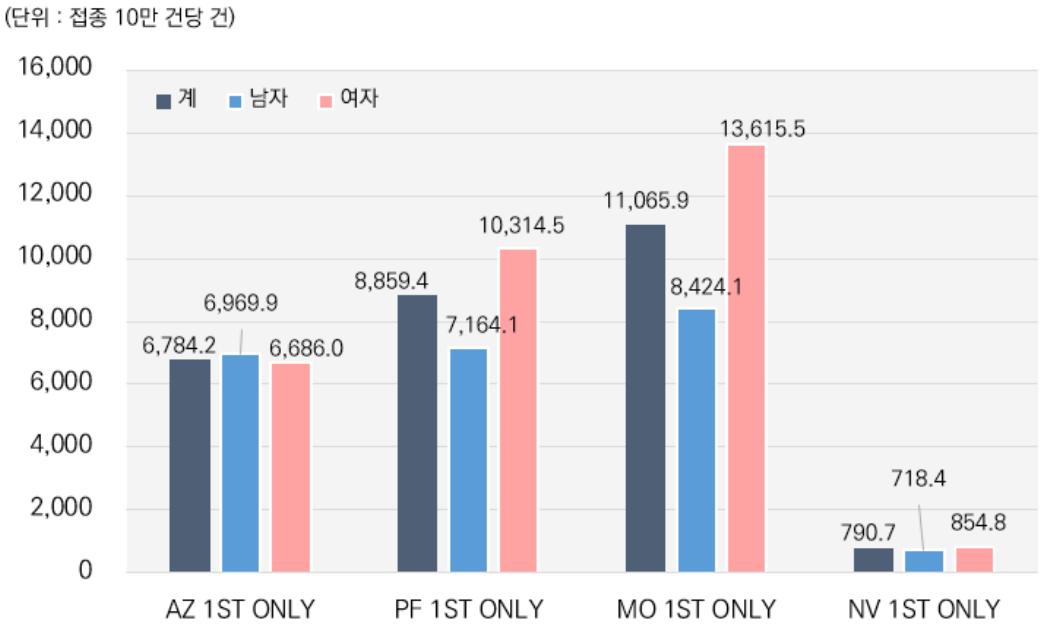


그림 4-2-71. 백신별 1차접종 후 2차 미접종자 이상반응 신고율(22.03.26. 기준)

○ 2차 미접종자 중 아스트라제네카백신 접종 후 이상반응 신고율(접종 10만 건당)을 보면, 두통(1,591.2건), 근육통(1,384.7건), 어지러움증(1,379.2건) 등의 순으로 이어진다. 화이자백신 접종 후 이상반응 신고 현황을 보면, 어지러움(1,545.6건), 두통(1,456.2건), 근육통(1,007.9건) 순이었으며, 모더나백신의 경우 두통(1,924.4건), 어지러움(1,855.8건), 근육통(1,389.5건) 순으로 가장 높았으며, 화이자백신과 유사한 양상을 보였다. 이는 전체 1차접종 후 일반 이상반응 신고율 상위와 유사한 순위 양상을 보였다.

표 4-2-7. 백신별 1차접종 후 2차 미접종자 일반 이상반응 신고 순위

순위	1차 접종 시 아스트라제네카백신 (접종건수: 91,065건)		1차 접종 시 화이자백신 (접종건수: 237,126건)		1차 접종 시 모더나백신 (접종건수: 64,125건)		1차 접종 시 노바백스백신 (접종건수: 13,912건)	
1	두통	1,449 (1,591.2)	어지러움	3,665 (1,545.6)	두통	1,234 (1,924.4)	흉통	27 (194.1)
2	근육통	1,261 (1,384.7)	두통	3,453 (1,456.2)	어지러움	1,190 (1,855.8)	두통	22 (158.1)
3	어지러움	1,256 (1,379.2)	근육통	2,390 (1,007.9)	근육통	891 (1,389.5)	근육통	19 (136.6)
4	메스꺼움	702 (770.9)	메스꺼움	2,130 (898.3)	메스꺼움	744 (1,160.2)	어지러움	12 (86.3)
5	발열	631 (692.9)	흉통	1,785 (752.8)	흉통	564 (879.5)	오한	8 (57.5)
6	오한	520 (571.0)	구토	909 (383.3)	3일 이내 접종부위 통증, 발적, 부기	331 (516.2)	메스꺼움	7 (50.3)
7	구토	383 (420.6)	오한	875 (369.0)	오한	328 (511.5)	발열	5 (35.9)
8	3일 이내 접종부위 통증, 발적, 부기	270 (296.5)	발열	805 (339.5)	구토	268 (417.9)	설사	4 (28.8)
9	복통	235 (258.1)	복통	795 (335.3)	복통	260 (405.5)	3일 이내 접종부위 통증, 발적, 부기	3 (21.6)
10	설사	173 (190.0)	설사	781 (329.4)	발열	236 (368.0)	구토	3 (21.6)

○ 2차 미접종자 중 백신에 따라 주요 이상반응 상위 10개 순위를 보면, 전반적으로 알레르기반응이 상위를 차지하였고, 이는 1차접종 후 이상반응 순위와 유사하였다. 2차 미접종자 중 주요 이상반응 상위 10개 순위에는 심낭염, 심근염이 포함되어 높은 순으로 나타났으나, 1차접종 후 이상반응 상위 10개 순위에는 포함되지 않아 순위에 차이가 있었다.

○ 1차 접종 후 발열 등 급성병증 혹은 심근염/심낭염이 발생한 경우 접종을 연기하며, 아나필락시스반응이 발생한 경우 이전 백신과 동일종류 백신접종 금기, 혈소판감소성혈전증의 경우 바이러스벡터 코로나19백신 접종 금기 등의 영향으로 인해 2차 접종을 하지 않았을 것으로 생각된다.

표 4-2-8. 백신별 1차접종 후 2차 미접종자 주요 이상반응 순위 (단위: 건(접종 10만 건당))

순위	1차 접종 시 아스트라제네카백신 (접종건수: 91,065건)		1차 접종 시 화이자백신 (접종건수: 237,126건)		1차 접종 시 모더나백신 (접종건수: 64,125건)		1차 접종 시 노바백스백신 (접종건수: 13,912건)	
1	알레르기반응 (피부병변 (두드러기))	319 (350.3)	알레르기반응 (피부병변 (두드러기))	1,061 (0.4)	알레르기반응 (피부병변 (두드러기))	353 (550.5)	알레르기반응 (피부병변 (두드러기))	15 (107.8)
2	알레르기반응 (피부병변 (발진))	250 (274.5)	알레르기반응 (피부병변 (발진))	781 (0.3)	알레르기반응 (피부병변 (발진))	290 (452.2)	알레르기반응 (피부병변 (발진))	5 (35.9)
3	혈소판감소자반증	115 (126.3)	아나필락시스성 쇼크	420 (0.2)	알레르기반응 (피부병변 (안면/ 전신부어오름))	117 (182.5)	림프선염	4 (28.8)
4	알레르기반응 (피부병변 (안면/ 전신부어오름))	113 (124.1)	알레르기반응 (피부병변 (안면/ 전신부어 오름))	384 (0.2)	림프선염	104 (162.2)	아나필락시스양 반응(후두연축/ 부어오름)	3 (21.6)
5	백신관련 악화된 질병	100 (109.8)	아나필락시스양 반응(기관지 수축으로 인한 천명, 호흡곤란)	356 (0.2)	아나필락시스성 쇼크	97 (151.3)	이상자궁출혈	3 (21.6)
6	관절염 (관절통)	96 (105.4)	아나필락시스양 반응(한 개 이상의 피부병변)	256 (0.1)	접종부위의 농양이 아닌 염증	93 (145.0)	아나필락시스성 쇼크	2 (14.4)
7	길랭-바레증후군	82 (90.0)	심낭염	255 (0.1)	심낭염	83 (129.4)	접종부위 농양이 아닌 염증	1 (7.2)
8	뇌증 혹은 뇌염	79 (86.8)	백신관련 악화된 질병	226 (0.1)	심근염	77 (120.1)	알레르기반응 (피부병변 (천명))	1 (7.2)
9	아나필락시스양 반응(기관지 수축으로 인한 천명, 호흡곤란)	70 (76.9)	아나필락시스양 반응(후두연축/ 부어오름)	213 (0.1)	아나필락시스 양반응(기관지 수축으로 인한 천명, 호흡곤란)	70 (109.2)	알레르기반응 (피부병변 (안면/ 전신부어오름))	1 (7.2)
10	접종부위 농양이 아닌 염증	69 (75.8)	심근염	197 (0.1)	관절염(관절통)	61 (95.1)	아나필락시스 양반응(기관지 수축으로 인한 천명, 호흡곤란)	1 (7.2)

○ 백신별 1차접종 후 이상반응 신고 중 2차 미접종자 이상반응 신고 분율을 보면, 아스트라제네카 백신과 모더나백신의 경우, 다른 백신과 다르게 급성파 종성 뇌 척수염이 높은 편이었으며, 특히 모더나백신은 급성심혈 관계손상과 심근염, 심낭염, 다기관염증증후군 등이 높았다. 화이자백신의 경우 아나필락시스성 쇼크와 급성신장손상 등이 상대적으로 높았으며, 노바백스백신은 림프선염, 관절염, 이상자궁출혈 등이 다른 백신에 비해 상대적으로 높게 나타났다.

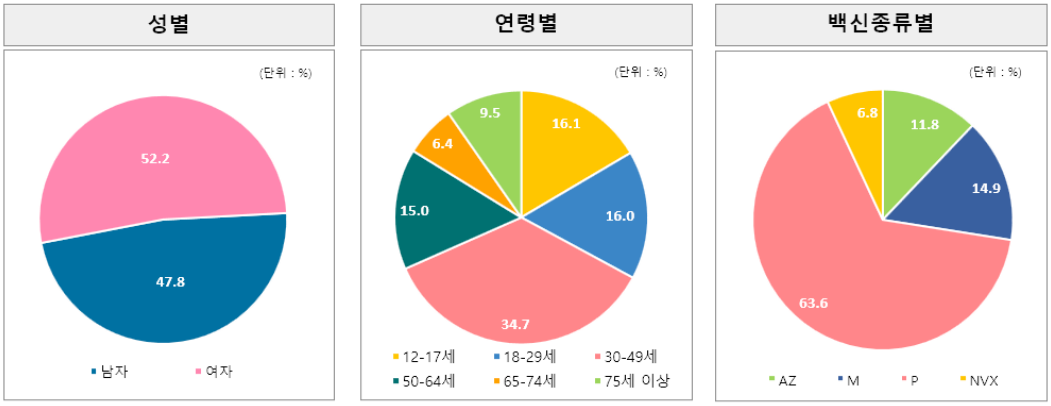
표 4-2-9. 백신별 2차 미접종자 주요 이상반응 분율 (단위: %, 건)

순위	아스트라제네카백신 (접종건수: 91,065건)			화이자백신 (접종건수: 237,126건)			모더나백신 (접종건수: 64,125건)			노바백스백신 (접종건수: 13,912건)		
	이상반응	분율[1]	건수[2]	이상반응	분율[1]	건수[2]	이상반응	분율[1]	건수[2]	이상반응	분율[1]	건수[2]
1	급성파 종성 뇌척수염	100.0	4/4	아나필락시스성 쇼크	88.05	420/477	급성 심혈관계 손상	100.0	1/1	림프선염	100.0	4/4
2	아나필락시스성 쇼크	75.3	58/77	아나필락시스양 반응(한 개 이상의 피부 병변)	85.62	256/299	급성파 종성 뇌척수염	100.0	2/2	접종 부위의 농양이 아닌 염증	100.0	1/1
3	심낭염	69.2	9/13	아나필락시스양 반응 (기관지 수축으로 인한 천명과 호흡곤란)	84.76	356/420	아나필락시스양 반응(후두 연축/부어오름)	85.7	48/56	알레르기 반응(천명)	100.0	1/1
4	아나필락시스양 반응(기관지 수축으로 인한 천명과 호흡곤란)	65.4	70/107	아나필락시스양 반응 (후두 연축/부어오름)	83.86	213/254	아나필락시스양 반응(한 개 이상의 피부 병변)	85.1	57/67	아나필락시스양 반응(후두 연축/부어오름)	100.0	3/3
5	아나필락시스양 반응(후두 연축/부어오름)	60.3	35/58	급성 신장 손상	76.19	32/42	심근염	84.6	77/91	관절염 (관절통)	100.0	1/1
6	심근염	60.0	6/10	급성파 종성 뇌척수염	75.00	6/8	아나필락시스성 쇼크	82.9	97/117	백신 관련 악화된 질병	100.0	1/1
7	심근염/심낭염 외	55.7	34/61	심근염	73.51	197/268	아나필락시스양 반응 (기관지 수축으로 인한 천명과 호흡곤란)	81.4	70/86	아나필락시스성 쇼크	100.0	2/2
8	길랭-바레증후군	54.7	82/150	심낭염	71.63	255/356	심낭염	77.6	83/107	알레르기 반응(피부 병변 (두드러기))	68.2	15/22
9	아나필락시스양 반응(한 개이상의 피부병변)	54.6	65/119	급성 심혈관계 손상	70.24	59/84	급성 간장 손상	75.0	6/8	알레르기 반응(피부 병변 (발진))	62.5	5/8
10	급성신장손상	53.5	23/43	혈소판 감소를 동반한 혈전증	67.57	25/37	후각 상실	66.7	4/6	이상자궁출혈	60.0	3/5
11	혈소판 감소를 동반한 혈전증	46.7	43/92	혈소판 감소성 혈전증	65.71	23/35	혈소판 감소를 동반한 혈전증	66.7	8/12	아나필락시스양 반응 (기관지 수축으로 인한 천명과 호흡곤란)	50.0	1/2
12	혈소판 감소성 혈전증	45.7	37/81	급성 간장 손상	65.52	19/29	다기관 염증 증후군	66.7	2/3	아나필락시스양 반응 (한 개 이상의 피부 병변)	50.0	1/2
13	급성마비 (전신마비)	39.6	131/331	길랭-바레증후군	64.29	45/70	가려움	66.7	2/3	알레르기 반응(안면 부어오름 또는 전신 부어오름)	33.3	1/3
14	급성심혈 관계손상	37.8	68/180	혈소판감소증	60.87	42/69	혈소판감소성 혈전증	66.7	8/12			
15	급성호흡 곤란증후군	36.3	62/171	급성마비 (전신마비)	60.71	170/280	길랭-바레증후군	64.3	9/14			
16	호흡곤란(숨이 참)	33.3	1/3	동상 유사 병변	60.00	3/5	뇌증 혹은 뇌염	64.1	25/39			
17	급성간장손상	32.3	10/31	뇌증 혹은 뇌염	55.10	108/196	급성 신장 손상	62.5	5//8			
18	경련	31.6	56/177	경련	53.95	116/215	응고장애	60.9	14/23			
19	급성무균성 관절염	30.8	4/13	뇌수막염	50.00	3/6	경련(경련/발작)	58.5	24/41			
20	뇌증 혹은 뇌염	30.7	79/257	호흡곤란(숨이 참)	50.00	6/12	급성마비 (안면마비)	57.3	59/103			

주 1) 공단 연계 DB의 업데이트 시기가 달라 사례 수에 차이가 있을 수 있음
주 2) 1차접종 후 2차 미접종자의 이상반응 신고 건/1차접종 후 이상반응 신고 건

■ 3차 분석(21.02.26–22.06.25.)

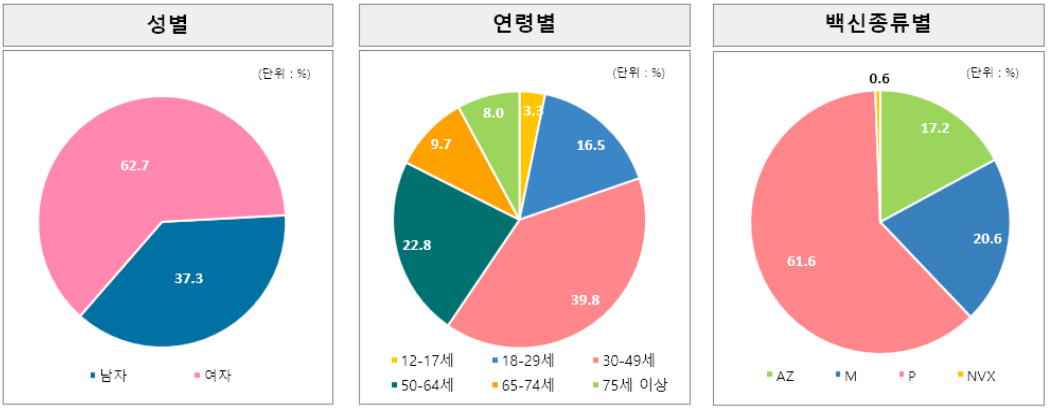
○ 전체 1차 접종건수는 43,298,643건이며, 1차접종 후 권고접종까지 접종하지 않은 2차 미접종자는 434,982건(1.0%)이었다. 성별로는 여자가 52.2%, 남자가 47.8%를 차지하였고, 연령별로는 30-49세가 34.7%로 가장 많은 분율을 차지하였다.



주 1) AZ: 아스트라제네카백신, P: 화이자백신, M: 모더나백신, NVX: 노바백스백신

그림 4-2-72. 1차접종 후 2차 미접종자의 예방접종 현황(22.06.25. 기준)

○ 2차 미접종자의 이상반응 신고건수는 총 34,426건이었으며, 신고율은 접종 10만 건당 7,914.4건이었다. 성별로는 여자가 62.7%, 남자가 37.3%를 차지하였고, 연령별로는 30–49세가 39.8%로 가장 많은 분율을 차지하였다.

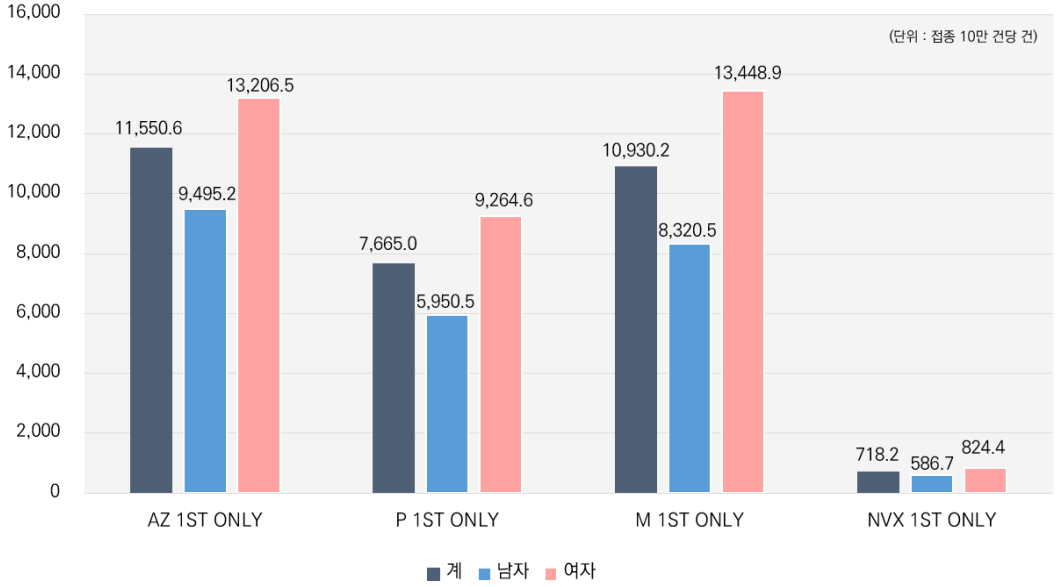


주 1) AZ: 아스트라제네카백신, P: 화이자백신, M: 모더나백신, NVX: 노바백스백신

그림 4-2-73. 1차접종 후 2차 미접종자의 이상반응 신고 현황(22.06.25. 기준)

○ 백신별 2차 미접종자의 이상반응 신고율(접종 10만 건당)을 보면, 아스트라제네카백신(11,550.6건)이 가장 높았으며, 모더나백신(10,930.2건), 화이자백신(7,665.0건) 순으로 나타났다. 질병관리청 코로나19 예방접종등록시스템 DB(22.06.25. 기준)에서의 1차 접종 후 이상반응 신고율은

아스트라제네카백신(751.7건), 모더나백신(643.0건), 화이자백신(418.5건) 순으로 나타나 2차 미접종자와 유사하게 나타났다.



주 1) AZ: 아스트라제네카백신, P: 화이자백신, M: 모더나백신, NVX: 노바백스백신

그림 4-2-74. 백신별 1차접종 후 2차 미접종자 이상반응 신고율(22.06.25. 기준)

○ 2차 미접종자 중 아스트라제네카백신 접종 후 이상반응 신고율(접종 10만 건당)을 보면, 두통(2,633.5건), 어지러움증(2,633.5건), 근육통(2,375.4건) 등의 순이었다. 화이자백신 접종 후 이상반응 신고현황을 보면, 어지러움(1,327.3건), 두통(1,258.3건), 근육통(867.8건) 순이었으며, 모더나백신의 경우 두통(1,902.9건), 어지러움(1,841.2건), 근육통(1,374.0건) 순으로 가장 높았으며, 화이자백신과 모더나백신은 유사한 양상을 보였다. 노바백스백신의 경우, 흉통(197.4건), 두통(156.6건), 근육통(122.5건)으로 다른 백신에 비해 흉통이 상위를 차지하였으나, 접종 건수가 적기 때문일 수 있다.

○ 2차 미접종자 중 백신에 따라 주요 이상반응 상위 10개 순위를 보면, 전반적으로 두통, 어지러움, 근육통이 상위를 차지하였고 이는 1차접종 후 이상반응 순위와 유사하였다.

표 4-2-10. 백신별 1차접종 후 2차 미접종자 이상반응 신고 순위 (단위: 건(접종 10만 건당))

순위	1차 접종 시 아스트라제네카백신 (접종건수: 51,149건)		1차 접종 시 화이자백신 (접종건수: 276,568건)	
1	두통	1,347 (2,633.5)	어지러움	3,671 (1,327.3)
2	어지러움	1,215 (2,375.4)	두통	3,480 (1,258.3)
3	근육통	1,157 (2,262.0)	근육통	2,400 (867.8)
4	알러지반응	666 (1,302.1)	알러지반응	2,348 (849.0)
5	메스꺼움	661 (1,292.3)	메스꺼움	2,138 (773.0)
6	발열	581 (1,135.9)	흉통	1,878 (679.0)
7	오한	484 (946.3)	구토	927 (335.2)
8	구토	364 (711.6)	오한	874 (316.0)
9	사망	261 (510.3)	아나필락시스양 반응	825 (298.3)
10	3일 이내 접종부위 통증, 발적, 부기	239 (467.3)	발열	816 (295.0)

순위	1차 접종 시 모더나백신 (접종건수: 64,848건)		1차 접종 시 노바백스백신 (접종건수: 29,378건)	
1	두통	1,234 (1,902.9)	흉통	58 (197.4)
2	어지러움	1,194 (1,841.2)	두통	46 (156.6)
3	근육통	891 (1,374.0)	근육통	36 (122.5)
4	알러지반응	783 (1,207.4)	어지러움	34 (115.7)
5	메스꺼움	745 (1,148.8)	알러지반응	28 (95.3)
6	흉통	572 (882.1)	메스꺼움	21 (71.5)
7	3일 이내 접종부위 통증, 발적, 부기	333 (513.5)	호흡곤란	20 (68.1)
8	오한	330 (508.9)	오한	12 (40.8)
9	구토	267 (411.7)	구토	10 (34.0)
10	복통	263 (405.6)	3일 이내 접종부위 통증, 발적, 부기	9 (30.6)

○ 백신별 1차접종 후 이상반응 신고 중 2차 미접종자 이상반응 신고분율을 보면, 아나필락시스성 쇼크와 아나필락시스성양반응은 모든 백신에서 상위를 차지하였으며, 급성 파종성 뇌척수염도 아스트라제네카백신과 모더나백신에서 높은 비율을 보였고(100%) 화이자백신에서도 상위에 속하였다(85.7%).

○ 아스트라제네카백신은 다른 백신과 다르게 횡단성척수염이 보고되었으며 심장 허혈, 심근병증, 부정맥, 심부전, 심인성 쇼크, 뇌졸중 등의 급성장애가 높게 나타났음. 모더나백신은 급성간장손상이 상대적으로 높았으며, 화이자백신의 경우 동상유사병변, 호흡곤란 등이 상대적으로 높게 나타났다. 노바백스백신은 림프선염, 관절염, 이상자궁출혈 등이 다른 백신에 비해 상대적으로 높게 나타났다.

표 4-2-11. 백신별 1차 접종자의 이상반응 의심사례 신고 중 2차 미접종자 신고 분율 (단위: %, 건)

순위	아스트라제네카백신 (접종건수: 10,988,668건)			화이자백신 (접종건수: 24,474,124건)			모더나백신 (접종건수: 6,518,108건)			노바백스백신 (접종건수: 117,422건)		
	이상반응	분율[1]	건수[2]	이상반응	분율[1]	건수[2]	이상반응	분율[1]	건수[2]	이상반응	분율[1]	건수[2]
1	급성 파종성 뇌척수염	100.0	4/4	심근경색	100.0	1/1	전신파종성 비씨지감염증	100.0	1/1	림프선염 (화농성 림프선 염포함)	100.0	7/7
2	심근경색	100.0	2/2	아나필락시스성 쇼크	91.1	409/449	급성 파종성 뇌척수염	100.0	3/3	뇌증 혹은 뇌염	100.0	1/1
3	횡단성 척수염	100.0	1/1	아나필락시스양 반응	88.0	825/938	심근염	85.1	74/87	경련/발작	100.0	1/1
4	아나필락시스성 쇼크	82.6	57/69	급성 파종성 뇌척수염	85.7	6/7	아나필락시스성 쇼크	84.8	95/112	아나필락시스양 반응	100.0	7/7
5	심낭염	71.4	10/14	심근염	79.9	187/234	아나필락시스양 반응	84.5	164/194	관절염	100.0	4/4
6	아나필락시스양 반응	64.2	165/257	급성 신장 손상	78.0	32/41	심낭염	78.2	79/101	백신 관련 악화된 질병	100.0	2/2
7	심근염/심낭염 외 급성장애*	58.6	34/58	동상 유사 병변	75.0	3/4	급성 간장 손상	75.0	6/8	다기관 염증 증후군	100.0	1/1
8	급성 신장 손상	57.1	24/42	심낭염	75.0	249/332	급성 신장 손상	71.4	5/7	아나필락시스성 쇼크	100.0	2/2
9	길랭-바레증후군	57.0	77/135	호흡곤란	69.2	27/39	급성 심혈관계 손상	69.7	200/287	구토	100.0	10/10
10	심근염	54.5	6/11	길랭-바레증후군	68.9	42/61	혈소판감소성 혈전증	66.7	8/12	심근염	100.0	2/2
11	혈소판감소성 혈전증	45.7	37/81	혈소판감소성 혈전증	68.4	26/38	다기관 염증 증후군	66.7	2/3	이상자궁출혈	100.0	6/6
12	급성 심혈관계 손상	44.7	115/257	급성 무균성 관절염	66.7	4/6	가려움	66.7	4/6	호흡곤란	90.9	20/22
13	흉통	42.9	42/98	급성 심혈관계 손상	65.8	640/973	뇌증 혹은 뇌염	64.9	24/37	어지러움	87.2	34/39
14	급성 호흡곤란 증후군	36.4	60/165	급성 간장 손상	63.3	19/30	길랭-바레증후군	64.3	9/14	두통	82.1	46/56
15	모세혈관 누출 증후군	36.4	4/11	혈소판감소증	62.1	41/66	응고장애	61.9	13/21	3일 이내 접종부위 통증, 발적, 부기	81.8	9/11
16	급성 간장 손상	35.7	10/2	뇌증 혹은 뇌염	58.3	109/187	경련/발작	60.0	24/40	메스꺼움	80.8	21/26
17	급성마비	33.9	196/578	경련/발작	57.8	119/206	후각 상실	60.0	3/5	오한	80.0	12/15
18	아나필락시스	33.3	4/12	급성마비	52.3	338/646	혈소판감소증	55.6	10/18	흉통	78.4	58/74
19	경련/발작	33.1	56/169	응고장애	47.7	53/111	급성마비	53.0	71/134	설사	75.0	6/8
20	혈소판감소증	33.0	37/112	가려움	45.5	5/11	동상 유사 병변	50.0	1/2	근육통	73.5	36/49

* 심장 허혈, 심근병증, 부정맥, 심부전, 심인성 쇼크, 뇌졸중 등
주 1) 공단 연계 DB의 업데이트 시기가 달라 사례 수에 차이가 있을 수 있음
주 2) 1차접종 후 2차 미접종자의 이상반응 신고 건/1차접종 후 이상반응 신고 건

3. 실마리정보 탐색

1) 보고분율비(PRR) 및 보고오즈비(ROR)

○ 1차 분석 시(21.02.26.–21.12.11.) 코로나19백신 간 이상반응 보고 프로파일 비교를 위해서 질병관리청 코로나19 예방접종등록시스템 자료와 국민건강보험공단 자료를 연계하여 보고분율비(Proportional Reporting Ratios, PRR) 및 보고오즈비(Reporting Odds Ratios, ROR)를 산출하였다.

○ 보고분율비(Proportional Reporting Ratios, PRR)와 보고오즈비(Reporting Odds Ratios, ROR)를 산출함으로써 데이터 내에서 약물-이상반응증상 조합 배열을 사용하여 초과된 보고를 실마리정보로서 관찰할 수 있으며, 또한 코로나19백신과 이상반응 질환의 통계적 관련성을 확인할 수 있다. ROR은 특정 약물에 의해 발생한 특정 이상반응사례의 오즈를 다른 약물에 의한 특정 이상반응사례의 오즈로 나누어 산출한다. 이에 대한 계산식은 표 4-2-12와 같다. 또한 관측값과 기댓값이 유의한 차이가 있는지에 대하여 검증하기 위하여, 카이제곱값(χ^2)을 산출하였다. 자세한 산출식은 표 4-2-12와 같다.

표 4-2-12. 불균형분석에 사용되는 분할표 및 계산식

	특정 이상사례	그 외 보고된 모든 이상사례
특정 약물	a	b
그 외 보고된 모든 약물	c	d

계산식			
PRR	$\frac{\Pr(ae\|drug)}{\Pr(ae\|-drug)} = \frac{a/(a+b)}{c/(c+d)}$	ROR	$\frac{\Pr(ae\|drug)/\Pr(-ae\|drug)}{\Pr(ae\|-drug)/\Pr(-ae\|-drug)} = \frac{a/b}{c/d}$

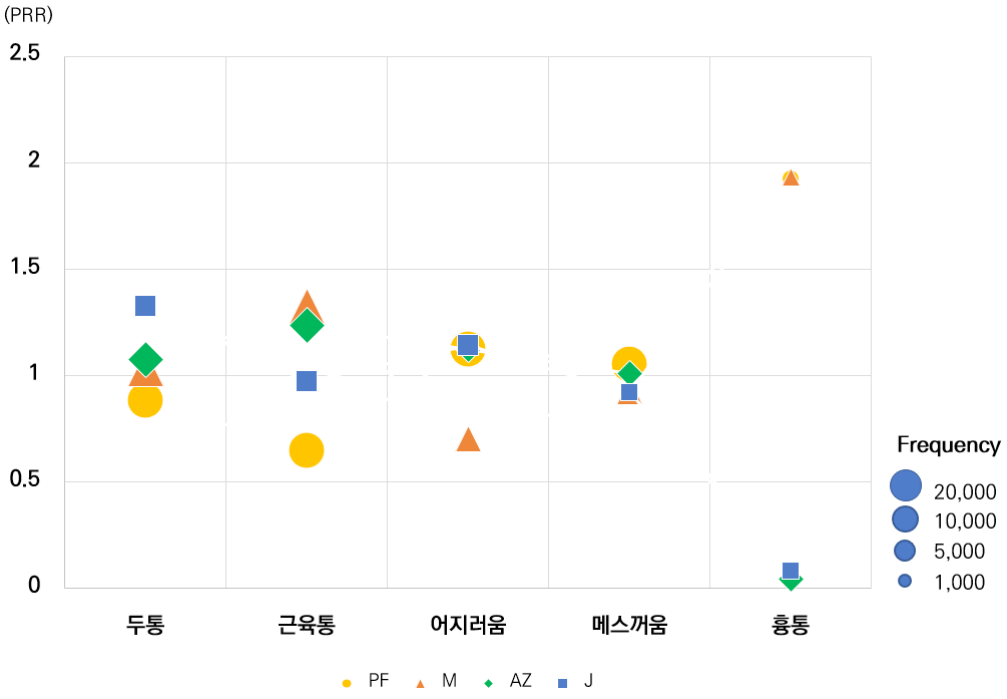
○ 산출한 PRR과 ROR은 값이 2 이상, 카이제곱값이 4 이상, 특정 약물에 의한 특정 이상반응 사례 보고건수가 3 이상일 때, 유의한 실마리정보로 판단하였다.

○ 본 연구에서는 현재 우리나라에서 접종이 시행되고 있는 코로나19백신(화이자, 아스트라제네카, 모더나, 얀센) 간 백신의 종류별로 이상반응의 PRR과 ROR을 산출하여 비교하였다.

○ 이상반응 의심사례 신고율 상위 5개 증상인 두통, 근육통, 어지러움, 메스꺼움, 흉통에 대한 코로나19백신 사이의 보고분율비를 비교하였으며 그 결과는 그림 4-2-75와 같다. 상위 5개 증상 모두 유의한 위험이 있음이 나타나지는 않았으나, 백신 간의 차이를 보였다.

○ 두통의 경우, 얀센에서 보고분율비가 1.33으로 코로나19백신 중 가장 높게 보고되었으며 화이자에서는 0.87로 비교적 낮게 보고되었다. 근육통에서는 모더나가 1.38로 보고분율비가 가장 높았으며 아스트라제네카(1.27)가 뒤를 이었다. 어지러움은 화이자(1.13), 아스트라제네카(1.13), 얀

센(1.14)이 거의 유사하게 보고되었고, 모더나에서만 0.69로 낮게 보고되었다. 메스꺼움은 모든 백신에서 거의 유사하게 보고되었으나, 흉통의 경우 화이자(1.92)와 모더나(1.93)에서 현저히 높게 보고되었다.

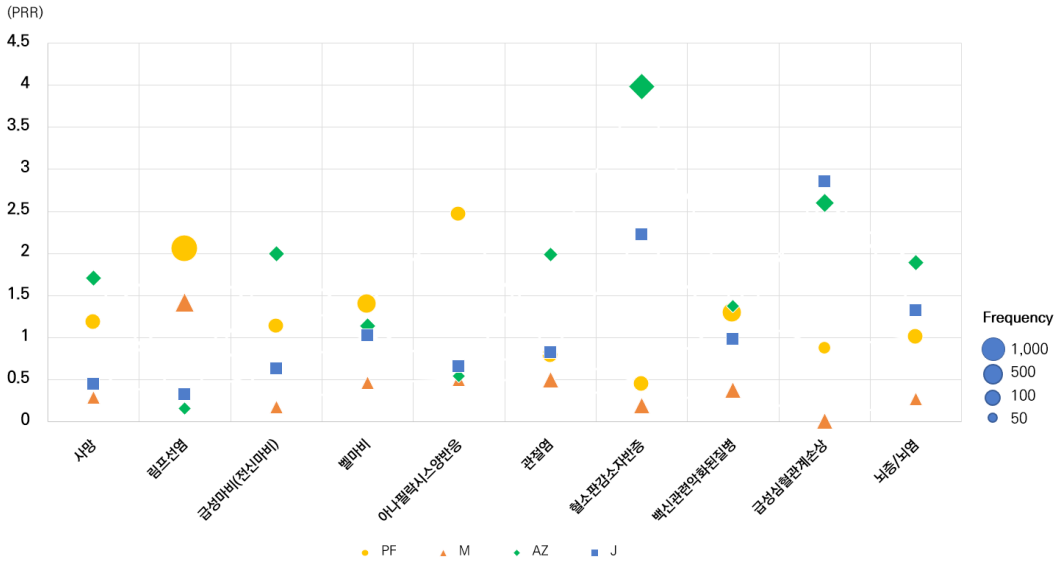


주 1) AZ: 아스트라제네카백신, PF: 화이자백신, M: 모더나백신, J: 얀센백신

그림 4-2-75. 이상반응 신고율 상위 5개 증상의 백신별 보고분율비(1차 분석 기준)

○ 또한, 사망을 비롯한 이상반응 의심사례 신고율 상위 10개 질환에 대한 코로나19백신 사이의 보고분율비를 비교하였으며 그 결과는 그림 4-2-76과 같다.

○ 사망의 경우, 아스트라제네카에서 보고분율비가 1.70으로 코로나19백신 중 가장 높게 보고되었으며 모더나에서 0.29로 비교적 낮게 보고되었으나 모두 유의한 위험을 보이지는 않았다. 반면, 림프선염에서는 화이자가 2.07로 가장 높았고 다른 백신보다 유의하게 보고되었고, 아나필락시스양반응에서도 화이자가 2.47로 유의하게 보고되었다. 벨마비에서도 화이자가 1.39로 높게 보고되었으나 통계적으로 유의하지는 않았다. 급성마비(전신마비)에서 아스트라제네카의 보고분율비는 2.00으로 유의하게 보고되었다.또한 혈소판감소자반증에서 아스트라제네카가 다른 백신보다 신고건수가 비교적 많았으며 보고분율비(3.99)도 현저히 높게 나타났고, 얀센에서도 유의한 결과(2.23)를 보였다. 아스트라제네카의 급성심혈관계손상 보고분율비는 2.60으로 유의하게 보고되었으며, 얀센은 2.85로 아스트라제네카보다 더 높은 급성심혈관계손상 보고분율비를 보였다. 반면, 관절염(1.99), 백신 관련 악화된 질병(1.38), 뇌증/뇌염(1.89)에서도 다른 백신보다 높게 보고되었으나 통계적으로 유의하지는 않았다.



주 1) AZ: 아스트라제네카백신, PF: 화이자백신, M: 모더나백신, J: 얀센백신

그림 4-2-76. 이상반응 신고율 상위 10개 질환 및 사망의 백신별 보고분율비(1차 분석 기준)

표 4-2-13. 백신종류별 이상반응 보고분율(PRR≥2*)

아스트라제네카	화이자	모더나	얀센
혈소판 감소 자반증(4.00)	심낭염(4.16)	접종 부위의 농양이 아닌 염증(2.46)	급성심혈관계손상(2.86)
동상 유사 병변(3.86)	뇌수막염(3.43)	심한 국소 이상반응(접종부위 발적)† (2.26)	혈소판 감소 자반증(2.23)
급성 무균성 관절염(3.75)	이상자궁출혈(2.94)		아나필락시스성 쇼크(2.05)
단일 장기 피부혈관염(3.49)	아나필락시스양 반응(후두 연축) (2.85)		
혈소판 감소를 동반한 혈전증(TTS) (3.36)	심근염(2.49)		
길랑-바레증후군(3.00)	아나필락시스양 반응(천명과 호흡곤란) (2.47)		
급성심혈관계손상(2.60)	아나필락시스성 쇼크(2.35)		
골염 혹은 골수염(2.41)	심근염/심낭염외 급성심혈관계 손상(2.22)		
혈소판감소증(2.24)	림프선염(화농성림프선염 포함) (2.08)		
다형홍반(2.22)			
응고장애(2.08)			
심한 국소 이상반응(접종부위 경결)† (2.08)			
급성마비(전신마비) (2.00)			

† 3일 이상 지속되거나 입원이 필요한 심한 국소 이상반응
*산출한 보고분율비(PRR) 값이 2 이상(카이제곱값 4 이상), 특정 이상반응 보고건수가 3 이상

2) 코로나19백신 간 이상반응 IRR(발생률비) 비교

(1) 연구방법

○ 본 연구에서는 조건부 포아송 회귀분석을 이용하여 기준 백신에 대해 이상반응 의심사례 위험을 비교 백신의 이상반응 의심사례 위험과 비교함으로써 코로나19백신별 이상반응 의심사례 발생률 산출에 따른 이상반응 의심사례별 발생률비를 비교하고자 한다. 분석 방법 및 내용은 아래와 같다.

<table>
<tr><th colspan="2">Statistical Analysis</th></tr>
<tr><td>자료원</td><td>질병관리청 코로나19 접종 및 이상반응 신고자료(2021.02.26.–2022.06.25.)</td></tr>
<tr><td>연구기간</td><td>코로나19백신 긴급승인된 2021년 2월 26일부터 데이터 활용 가능 시기까지</td></tr>
<tr><td rowspan="2">연구대상</td><td>(선정기준) 백신 접종 이후 이상반응 의심사례 신고자 (2021.02.26.–2022.06.25.)</td></tr>
<tr><td>(제외기준)
• 외국인
• 코로나19백신 임상시험 대상자
• 국외 접종자(접종 한 번이라도 국외 접종인 경우)
• 백신 접종 이력이 2차만 있는 경우(1차 접종정보 누락자; ex. 해외 접종자)
• 동일 차수에 2회 이상 접종한 사람</td></tr>
<tr><td>노출
(백신 접종)</td><td>(노출 정의) 관찰 기간 내 모든 코로나19백신 접종 이력
(분석대상 백신 종류)
<table>
<tr><th>백신명(제조사)</th><th>약칭</th><th>접종허가사항</th><th>접종권고사항</th></tr>
<tr><td>코미나티주(화이자-바이오엔테크)</td><td>PF</td><td>2회(3주)</td><td>2회(8주)</td></tr>
<tr><td>스파이크박스주(모더나)</td><td>M</td><td>2회(4주)</td><td>2회(8주)</td></tr>
<tr><td>한국아스트라제네카백스제브리아주
(아스트라제네카)</td><td>AZ</td><td>2회(4-12주)</td><td>2회(8-12주)</td></tr>
<tr><td>코비드-19 백신 얀센주(얀센)</td><td>J</td><td>1회</td><td>1회</td></tr>
<tr><td>뉴백소비드프리필드시린지(노바백스)</td><td>NVX</td><td>2회(3주)</td><td>2회(3주)</td></tr>
<tr><td>코미니티주 0.1mg/mL_5-11세용
(화이자-바이오엔테크)</td><td>PC</td><td>2회(3주)</td><td>2회(8주)</td></tr>
</table></td></tr>
<tr><td>관심 이상반응</td><td>(관심질환 발생 환자 정의) 관찰 기간 내 모든 코로나19백신 접종 이후 사망 및 이상반응 의심사례 발생에 대하여 신고한 자
(제외기준) 조사되고 있는 이상반응 항목에 대해 명확하게 신고되지 않은 경우
(보정여부) 성, 연령, CCI(Charlson comorbidity index)</td></tr>
<tr><td>분석내용 및 분석 방법</td><td>조건부 포아송 회귀분석을 이용하여 incidence rate ratio (IRR) 및 95% confidence interval 산출하고, 기준 백신에 대해 이상반응 위험을 비교 백신의 신고된 이상반응 의심사례의 위험을 비교함.</td></tr>
<tr><td>분석 프로그램</td><td>SAS Enterprise Guide</td></tr>
</table>

(2) 백신 및 질환별 이상반응 의심사례 발생률

○ 본 연구에서는 이상반응 의심사례별 발생률비를 비교하기 위하여, 사망을 포함한 국내 특별관심 이상반응(AESI) 관련 질환(20개) 및 일부 이상반응 의심사례(14개)에 관하여 코로나19백신별 이상반응 의심사례 발생률(Incidence Rate)을 산출하였다.

표 4-2-14. 백신별 질환별 이상반응 의심사례 수 및 발생률 (단위: 건, 접종 10만 건당)

		PF (75,640,333)	M (23,658,522)	AZ (20,100,310)	J (1,305,379)	NVX (548,544)
사망	이상반응 건수	1,014	246	468	13	7
	Incidence Rate	1.34	1.04	2.33	1.00	1.28
접종 부위 농양	이상반응 건수	121	133	119	5	3
	Incidence Rate	0.16	0.56	0.59	0.38	0.55
림프선염(화농성림프선염포함)	이상반응 건수	5,377	1,926	312	39	19
	Incidence Rate	7.11	8.14	1.55	2.99	3.46
심한 국소 이상반응	이상반응 건수	1,212	1,170	1,475	72	12
	Incidence Rate	1.60	4.95	7.34	5.52	2.19
접종 부위의 농양이 아닌 염증	이상반응 건수	1,866	2,848	2,001	89	26
	Incidence Rate	2.47	12.04	9.96	6.82	4.74
급성마비	이상반응 건수	1,586	415	866	49	4
	Incidence Rate	2.10	1.75	4.31	3.75	0.73
뇌증 혹은 뇌염	이상반응 건수	480	123	350	23	1
	Incidence Rate	0.63	0.52	1.74	1.76	0.18
경련/발작	이상반응 건수	425	109	217	15	1
	Incidence Rate	0.56	0.46	1.08	1.15	0.18
길랭-바레증후군	이상반응 건수	150	34	207	18	1
	Incidence Rate	0.20	0.14	1.03	1.38	0.18
알러지반응	이상반응 건수	21,154	8,657	13,497	1,076	101
	Incidence Rate	27.97	36.59	67.15	82.43	18.41
아나필락시스양 반응	이상반응 건수	1,148	247	292	28	8
	Incidence Rate	1.52	1.04	1.45	2.14	1.46
발열	이상반응 건수	14,112	14,989	13,988	891	36
	Incidence Rate	18.66	63.36	69.59	68.26	6.56
관절염	이상반응 건수	2,466	1,056	2,224	136	16
	Incidence Rate	3.26	4.46	11.06	10.42	2.92
백신 관련 악화된 질병	이상반응 건수	1,258	316	723	44	3
	Incidence Rate	1.66	1.34	3.60	3.37	0.55
급성 호흡곤란 증후군	이상반응 건수	526	138	228	18	0
	Incidence Rate	0.70	0.58	1.13	1.38	0.00
급성 심혈관계 손상	이상반응 건수	2,151	640	404	33	4
	Incidence Rate	2.84	2.71	2.01	2.53	0.73
응고장애	이상반응 건수	235	37	208	15	0
	Incidence Rate	0.31	0.16	1.03	1.15	0.00
급성 신장 손상	이상반응 건수	138	28	66	1	0
	Incidence Rate	0.18	0.12	0.33	0.08	0.00

		PF (75,640,333)	M (23,658,522)	AZ (20,100,310)	J (1,305,379)	NVX (548,544)
급성 간장 손상	이상반응 건수	78	32	50	3	0
	Incidence Rate	0.10	0.14	0.25	0.23	0.00
후각 상실	이상반응 건수	65	20	37	4	1
	Incidence Rate	0.09	0.08	0.18	0.31	0.18
동상 유사 병변	이상반응 건수	17	4	28	2	0
	Incidence Rate	0.02	0.02	0.14	0.15	0.00
단일 장기 피부혈관염	이상반응 건수	42	13	55	3	0
	Incidence Rate	0.06	0.05	0.27	0.23	0.00
다형홍반	이상반응 건수	96	32	85	6	0
	Incidence Rate	0.13	0.14	0.42	0.46	0.00
아나필락시스	이상반응 건수	9	4	16	0	1
	Incidence Rate	0.01	0.02	0.08	0	0.18
급성 무균성 관절염	이상반응 건수	24	4	4	1	0
	Incidence Rate	0.03	0.02	0.02	0.08	0
급성 파종성 뇌척수염	이상반응 건수	19	4	9	1	0
	Incidence Rate	0.03	0.02	0.04	0.08	0
혈소판감소증	이상반응 건수	159	52	169	11	0
	Incidence Rate	0.21	0.22	0.84	0.84	0
혈소판감소성 혈전증	이상반응 건수	200	70	260	17	1
	Incidence Rate	0.26	0.30	1.29	1.30	0.18
다기관 염증 증후군	이상반응 건수	38	9	18	3	1
	Incidence Rate	0.05	0.04	0.09	0.23	0.18
심근염	이상반응 건수	595	223	38	3	3
	Incidence Rate	0.79	0.94	0.19	0.23	0.55
심근염/심낭염 외 급성장애*	이상반응 건수	719	225	167	3	1
	Incidence Rate	0.95	0.95	0.83	0.23	0.18
심낭염	이상반응 건수	762	221	29	4	0
	Incidence Rate	1.01	0.93	0.14	0.31	0.00
모세혈관 누출 증후군	이상반응 건수	35	12	30	0	0
	Incidence Rate	0.05	0.05	0.15	0.00	0.00
이상자궁출혈	이상반응 건수	1,655	503	42	2	9
	Incidence Rate	2.19	2.13	0.21	0.15	1.64

* 심장 허혈, 심근병증, 부정맥, 심부전, 심인성 쇼크, 뇌졸중 등

(3) 백신 및 질환별 이상반응 의심사례 발생률비(IRR)

○ 본 연구에서는 조건부 포아송 회귀분석을 이용하여 기준 백신에 대해 이상반응 의심사례 위험을 비교 백신의 이상반응 의심사례 위험과 비교함으로써 코로나19백신별 이상반응 의심사례별 발생률비(Incidence Rate Ratio)를 비교하였다.

○ 화이자백신에서는 심낭염(1.80, 95% CI 1.57-2.08), 이상자궁출혈(1.80, 95% CI 1.63-1.98)의 발생률비가 가장 높게 나타났고 림프선염(1.41, 95% CI 1.35-1.48), 심근염(1.35, 95% CI 1.17-1.56) 순이었다. 모더나백신의 경우 접종 부위의 농양이 아닌 염증(2.95, 95% CI 2.81-3.10)의 발생률비가 가장 높게 나타났고, 접종 부위 농양(2.21, 95% CI 1.79-2.73), 발열(2.13, 95% CI 2.09-2.17) 순이었으며, 아스트라제네카백신의 경우 동상유사병변(6.13, 95% CI 3.53-10.65)이 가장 높게 나타났고, 아나필락시스(5.76, 95% CI 2.81-11.80), 길랭-바레증후군(5.14, 95% CI 4.23-6.24) 순이었다. 얀센백신은 길랭-바레증후군(4.25, 95% CI 2.65-6.82), 다기관염증증후군(4.21, 95% CI 1.32-13.38), 후각 상실(3.01, 95% CI 1.11-8.15) 순으로 높게 나타났다. 노바백스백신은 아나필락시스(7.59, 95% CI 1.03-55.74)에서 유의하게 높은 위험을 보였고, 다기관염증증후군도 비교적 매우 높은 위험을 보였으나 통계적으로 유의하지 않았다(3.24, 95% CI 0.45-23.32).

표 4-2-15. 백신별 이상반응 의심사례별 발생률비(crude model)

	IRR (95% Confidence interval)				
	PF	M	AZ	J	NVX
사망	0.83 (0.76-0.92)	0.68 (0.59-0.77)	**1.84 (1.66-2.05)**	0.69 (0.40-1.20)	0.89 (0.42-1.86)
접종 부위 농양	0.28 (0.22-0.35)	**2.21 (1.79-2.73)**	**2.29 (1.84-2.84)**	1.23 (0.51-2.98)	1.75 (0.56-5.44)
림프선염(화농성림프선염포함)	**1.41 (1.35-1.48)**	**1.38 (1.31-1.46)**	0.22 (0.19-0.24)	0.47 (0.34-0.65)	0.55 (0.35-0.86)
심한 국소 이상반응	0.27 (0.25-0.29)	**1.74 (1.63-1.87)**	**3.01 (2.83-3.21)**	**1.72 (1.36-2.17)**	0.67 (0.38-1.19)
접종 부위의 농양이 아닌 염증	0.22 (0.22-0.24)	**2.95 (2.81-3.10)**	**2.09 (1.98-2.20)**	1.22 (0.99-1.51)	0.84 (0.57-1.24)
급성마비	0.72 (0.67-0.77)	0.68 (0.62-0.76)	**2.12 (1.96-2.30)**	**1.58 (1.19-2.10)**	0.30 (0.11-0.81)
뇌증 혹은 뇌염	0.58 (0.51-0.66)	0.59 (0.49-0.72)	**2.81 (2.47-3.21)**	**2.23 (1.47-3.37)**	0.23 (0.03-1.60)
경련/발작	0.75 (0.65-0.87)	0.68 (0.56-0.84)	**1.99 (1.70-2.33)**	**1.85 (1.11-3.08)**	0.29 (0.04-2.04)
길랭-바레증후군	0.35 (0.29-0.43)	0.37 (0.26-0.53)	**5.14 (4.23-6.24)**	**4.25 (2.65-6.82)**	0.54 (0.08-3.83)
알러지반응	0.55 (0.54-0.56)	1.00 (0.97-1.02)	**2.19 (2.15-2.24)**	**2.29 (2.16-2.44)**	0.50 (0.41-0.61)
아나필락시스양 반응	1.20 (1.09-1.33)	0.69 (0.60-0.79)	1.03 (0.91-1.17)	**1.53 (1.05-2.22)**	1.03 (0.51-2.06)
발열	0.29 (0.28-0.29)	**2.13 (2.09-2.17)**	**2.35 (2.30-2.39)**	**1.91 (1.79-2.04)**	0.18 (0.13-0.25)
관절염	0.43 (0.41-0.46)	0.90 (0.84-0.96)	**3.05 (2.89-3.21)**	**2.18 (1.84-2.59)**	0.60 (0.37-0.98)
백신 관련 악화된 질병	0.70 (0.65-0.76)	0.64 (0.57-0.72)	**2.25 (2.06-2.45)**	**1.77 (1.31-2.39)**	0.28 (0.09-0.88)
급성 호흡곤란 증후군	0.83 (0.73-0.94)	0.74 (0.62-0.88)	**1.68 (1.45-1.96)**	**1.87 (1.17-2.98)**	-
급성 심혈관계 손상	**1.20 (1.12-1.29)**	1.02 (0.93-1.11)	0.72 (0.65-0.80)	0.95 (0.68-1.35)	0.27 (0.10-0.73)
응고장애	0.55 (0.46-0.65)	0.33 (0.24-0.47)	**3.65 (3.05-4.37)**	**2.89 (1.73-4.84)**	-
급성 신장 손상	0.88 (0.68-1.14)	0.56 (0.38-0.84)	**1.99 (1.50-2.65)**	0.40 (0.06-2.84)	-
급성 간장 손상	0.55 (0.41-0.75)	1.01 (0.68-1.48)	**2.23 (1.60-3.11)**	1.74 (0.55-5.44)	-
후각 상실	0.63 (0.45-0.90)	0.77 (0.48-1.24)	**2.07 (1.41-3.04)**	3.01 (1.11-8.15)	1.75 (0.24-12.50)
동상 유사 병변	0.30 (0.17-0.54)	0.35 (0.13-0.97)	**6.13 (3.53-10.65)**	3.78 (0.92-15.54)	-
단일 장기 피부혈관염	0.36 (0.24-0.52)	0.54 (0.30-0.96)	**4.78 (3.30-6.91)**	2.52 (0.80-7.95)	-
다형홍반	0.47 (0.36-0.62)	0.71 (0.49-1.03)	**3.20 (2.44-4.19)**	**2.61 (1.16-5.87)**	-

	IRR (95% Confidence interval)				
	PF	M	AZ	J	NVX
아나필락시스	0.26 (0.12-0.57)	0.63 (0.22-1.82)	**5.76 (2.81-11.80)**	-	**7.59 (1.03-55.74)**
급성 무균성 관절염	1.61 (0.75-3.47)	0.57 (0.20-1.62)	0.69 (0.24-1.98)	2.89 (0.40-21.17)	-
급성파종성뇌척수염	0.82 (0.41-1.63)	0.57 (0.20-1.62)	1.89 (0.88-4.06)	2.89 (0.40-21.17)	-
혈소판감소증	0.41 (0.34-0.51)	0.63 (0.47-0.85)	**3.84 (3.14-4.69)**	**2.68 (1.47-4.88)**	-
혈소판감소성 혈전증	0.35 (0.29-0.41)	0.60 (0.47-0.78)	**4.55 (3.85-5.38)**	**2.96 (1.83-4.80)**	0.40 (0.06-2.86)
다기관 염증 증후군	0.74 (0.46-1.19)	0.62 (0.31-1.25)	**1.78 (1.04-3.04)**	**4.21 (1.32-13.38)**	3.24 (0.45-23.32)
심근염	**1.35 (1.17-1.56)**	**1.44 (1.24-1.68)**	0.23 (0.17-0.32)	0.32 (0.10-1.00)	0.77 (0.25-2.39)
심근염/심낭염 외 급성장애*	1.10 (0.97-1.24)	1.04 (0.90-1.21)	0.89 (0.75-1.05)	0.25 (0.08-0.78)	0.20 (0.03-1.40)
심낭염	**1.80 (1.57-2.08)**	1.15 (0.99-1.33)	0.15 (0.10-0.21)	0.37 (0.14-0.98)	-
모세혈관 누출 증후군	0.50 (0.32-0.79)	0.76 (0.41-1.41)	**3.22 (2.03-5.08)**	-	-
이상자궁출혈	**1.80 (1.63-1.98)**	**1.22 (1.10-1.34)**	0.10 (0.07-0.13)	0.08 (0.02-0.34)	0.90 (0.47-1.73)

* 심장 허혈, 심근병증, 부정맥, 심부전, 심인성 쇼크, 뇌졸중 등
주 1) IRR: Incidence Rate Ratio

○ 성, 연령, 기저질환(Charlson comorbidity index, CCI)에 대해 보정하였을 때, 화이자백신에서는 심낭염(1.25, 95% CI 1.09-1.44), 이상자궁출혈(1.16, 95% CI 1.05-1.28)이 여전히 유의하게 나타났다. 모더나백신의 경우 접종 부위의 농양이 아닌 염증(3.13, 95% CI 2.81-3.10)의 발생률비가 가장 높게 나타났고, 접종 부위 농양(2.21, 95% CI 2.98-3.28), 발열(2.15, 95% CI 2.11-2.19) 순이었으며, 보정 전과 달리 심낭염(1.23, 95% CI 1.07-1.42)에서 유의한 위험을 보였다. 아스트라제네카백신은 동상유사병변(5.19, 95% CI 2.87-9.38)이 가장 높게 나타났고, 단일 장기 피부혈관염(4.92, 95% CI 3.28-7.37), 아나필락시스(4.72, 95% CI 2.25-9.89) 순이었다. 특히 사망(1.08, 95% CI 0.98-1.19)과 다기관염증증후군(1.69, 95% CI 0.99-2.87)의 발생위험은 성, 연령, 기저질환을 보정하였을 때 유의하지 않았으나, 아나필락시스양반응(1.90, 95% CI 1.67-2.18)은 보정 전과 달리 유의한 발생위험이 나타났다. 얀센의 경우 동상유사병변(6.35, 95% CI 1.50-26.96)이 가장 높았으며 보정 전과 달리 유의한 위험을 보였으며, 길랭-바레증후군(5.23, 95% CI 3.27-8.37), 다기관염증증후군(4.34, 95% CI 1.34-14.02) 순으로 높게 나타났다. 또한 접종부위의 농양이 아닌 염증(2.24, 95% CI 1.83-2.74), 단일 장기 피부혈관염(4.34, 95% CI 1.34-14.02)도 보정 전과 달리 유의한 발생위험을 보였다. 노바백스백신은 아나필락시스(5.81, 95% CI 0.79-42.72)에서 높은 위험을 보였으나 성, 연령, 기저질환을 보정하기 전과 달리 통계적으로 유의하지 않았다.

표 4-2-16. 백신별 이상반응 의심사례별 발생률비(Adjusted model)

	IRR (95% Confidence interval)				
	PF	M	AZ	J	NVX
사망	0.99 (0.91-1.08)	0.91 (0.80-1.04)	1.08 (0.98-1.19)	1.37 (0.81-2.33)	0.51 (0.24-1.07)
접종 부위 농양	0.26 (0.21-0.33)	**2.36 (1.91-2.91)**	**2.37 (1.88-2.99)**	2.08 (0.85-5.05)	1.59 (0.51-4.97)
림프선염(화농성림프선염포함)	1.00 (0.95-1.06)	**1.48 (1.40-1.55)**	0.35 (0.31-0.39)	0.67 (0.50-0.90)	0.68 (0.43-1.06)
심한 국소 이상반응	0.25 (0.23-0.26)	**1.88 (1.76-2.00)**	**3.35 (3.12-3.59)**	**2.77 (2.21-3.49)**	0.69 (0.41-1.17)
접종 부위의 농양이 아닌 염증	0.20 (0.19-0.22)	**3.13 (2.98-3.28)**	**2.21 (2.09-2.34)**	**2.24 (1.83-2.74)**	0.81 (0.55-1.18)
급성마비	0.80 (0.75-0.86)	0.74 (0.67-0.82)	**1.68 (1.55-1.82)**	**1.89 (1.43-2.50)**	0.28 (0.12-0.67)
뇌증 혹은 뇌염	0.67 (0.60-0.75)	0.70 (0.59-0.83)	**2.01 (1.78-2.28)**	**3.18 (2.16-4.67)**	0.29 (0.07-1.18)
경련/발작	0.72 (0.63-0.83)	0.71 (0.59-0.86)	**2.27 (1.93-2.67)**	**1.72 (1.05-2.83)**	0.24 (0.03-1.74)
길랭-바레증후군	0.38 (0.32-0.46)	0.42 (0.30-0.58)	**4.48 (3.68-5.46)**	**5.23 (3.27-8.37)**	0.39 (0.05-2.77)
알러지반응	0.52 (0.51-0.53)	1.02 (1.00-1.05)	**2.49 (2.44-2.55)**	**2.89 (2.72-3.07)**	0.48 (0.40-0.58)
아나필락시스양 반응	0.86 (0.78-0.95)	0.73 (0.64-0.83)	**1.90 (1.67-2.18)**	**2.10 (1.46-3.03)**	1.30 (0.67-2.50)
발열	0.22 (0.21-0.22)	**2.15 (2.11-2.19)**	**4.21 (4.12-4.31)**	**2.23 (2.09-2.37)**	0.19 (0.14-0.26)
관절염	0.45 (0.42-0.47)	0.95 (0.89-1.01)	**2.96 (2.80-3.13)**	**3.11 (2.63-3.69)**	0.58 (0.36-0.92)
백신 관련 악화된 질병	0.77 (0.71-0.83)	0.65 (0.58-0.73)	**1.96 (1.80-2.14)**	**2.22 (1.65-2.98)**	0.22 (0.07-0.69)
급성 호흡곤란 증후군	0.88 (0.78-0.99)	0.75 (0.63-0.89)	**1.51 (1.30-1.74)**	**2.26 (1.44-3.53)**	-
급성 심혈관계 손상	1.04 (0.97-1.11)	1.04 (0.96-1.13)	0.94 (0.85-1.04)	0.75 (0.54-1.04)	0.26 (0.10-0.70)
응고장애	0.61 (0.51-0.72)	0.36 (0.26-0.49)	**3.10 (2.59-3.72)**	**4.00 (2.45-6.53)**	-
급성 신장 손상	1.04 (0.82-1.32)	0.69 (0.48-0.98)	1.27 (0.98-1.65)	0.55 (0.08-3.95)	-
급성 간장 손상	0.58 (0.43-0.77)	1.13 (0.79-1.62)	**1.97 (1.40-2.77)**	1.92 (0.61-6.07)	-
후각 상실	0.68 (0.48-0.96)	0.78 (0.49-1.25)	**1.86 (1.24-2.80)**	**4.01 (1.62-9.95)**	1.56 (0.22-11.15)
동상 유사 병변	0.35 (0.19-0.61)	0.38 (0.14-1.06)	**5.19 (2.87-9.38)**	**6.35 (1.50-26.96)**	-
단일 장기 피부혈관염	0.38 (0.26-0.56)	0.58 (0.33-1.01)	**4.92 (3.28-7.37)**	**3.65 (1.14-11.64)**	-
다형홍반	0.47 (0.36-0.61)	0.73 (0.51-1.05)	**3.30 (2.48-4.39)**	**3.13 (1.38-7.11)**	-
아나필락시스	-	-	**4.72 (2.25-9.89)**	-	5.81 (0.79-42.72)
급성 무균성 관절염	2.05 (0.97-4.36)	0.48 (0.17-1.36)	0.53 (0.18-1.55)	2.76 (0.37-20.51)	-
급성파종성뇌척수염	0.82 (0.43-1.58)	0.47 (0.17-1.32)	**2.44 (1.12-5.31)**	2.67 (0.36-19.82)	-
혈소판감소증	0.49 (0.41-0.59)	0.67 (0.51-0.88)	**2.95 (2.43-3.58)**	3.72 (2.13-6.52)	-
혈소판감소성 혈전증	0.38 (0.33-0.45)	0.68 (0.54-0.86)	**3.77 (3.19-4.44)**	**4.10 (2.61-6.45)**	0.27 (0.04-1.94)
다기관 염증 증후군	0.79 (0.51-1.25)	0.55 (0.27-1.10)	1.69 (0.99-2.87)	**4.34 (1.34-14.02)**	**5.28 (1.29-21.56)**
심근염	0.84 (0.73-0.96)	**1.63 (1.42-1.87)**	0.50 (0.37-0.68)	0.20 (0.06-0.62)	0.91 (0.29-2.82)
심근염/심낭염 외 급성장애*	1.05 (0.93-1.18)	1.05 (0.92-1.21)	0.97 (0.83-1.14)	0.20 (0.06-0.61)	0.17 (0.02-1.21)
심낭염	**1.25 (1.09-1.44)**	**1.23 (1.07-1.42)**	0.26 (0.18-0.37)	0.38 (0.16-0.92)	-
모세혈관 누출 증후군	0.51 (0.33-0.79)	0.79 (0.43-1.47)	**3.13 (1.93-5.09)**	-	-
이상자궁출혈	**1.16 (1.05-1.28)**	**1.39 (1.26-1.54)**	0.17 (0.13-0.23)	0.29 (0.07-1.16)	1.23 (0.66-2.29)

* 심장 허혈, 심근병증, 부정맥, 심부전, 심인성 쇼크, 뇌졸중 등
주 1) IRR: Incidence Rate Ratio
주 2) 성, 연령, 기저질환(Charlson comorbidity index, CCI)에 대해 보정되었음

3) 이상반응 목록별 시간별 발생패턴 분석

○ 본 연구에서는 2011년 1월부터 2021년 12월까지의 국민건강보험공단 청구자료를 통하여 이상반응 질환별 월간 발생 수를 산출하고 각 월별 건강보험적용인구로 나누어 인구 10만 명당 월간 발생률(성별 및 연령별 포함)을 계산하였다. 코로나19백신 접종 이후인 2021년 3월부터 12월까지의 기대 발생률을 산출하여 비교 분석하였다. 이를 ARIMA (자기회귀통합이동평균) 모델을 이용하여 관찰된 발생률로 예측모델을 살펴보았다. 또한 1차와 2차분석 질환을 제외한 나머지 이상반응 질환별 ICD-10 code에 따라 전체 상병, 입원 및 외래진료 이력이 있는 경우를 포함하였으며, 1년 내 혹은 3년 내 의료이용기록이 있는 사람은 제외하였다.

표 4-2-17. 이상반응 목록별 ICD-10 code 정의

	이상반응 질환 목록별		ICD-10 code
1	뇌염/뇌증	Encephalitis/Encephalopathy	G05*, G040, G042, G048, G049
2	뇌수막염	Meningitis	G008, G009, G01*, G020, G028, G030, G031, G038, G039, G042
3	폐렴	Pneumonia	J13*, J14*, J129, J150, J151, J152, J153, J154, J158, J159, J169, J180, J181, J188, J189, J1288
4	이상자궁출혈 (부정출혈, 월경장애)	Abnormal uterine bleeding	N911, N912, N914, N915, N92*, N938, N939
5	모세혈관누출 증후군	Systemic capillary leak syndrome	N981, D761, D762, A920, A928, A938, A94*, A96, A960, A961, A968, A969, A97*, A98, A980, A981, A985, A988, A99*
6	간부전	Hepatic failure	K72, K720, K729
7	사구체신염/ 신세뇨관간질염	Glomerulonephritis/ Tubulo-interstitial nephritis	N00*, N01*, N02*, N03*, N04*, N05*, N06*, N10*, N11*, N12*
8	급성신손상	Acute kidney injury (AKI)	N17*
9	백혈병	Leukaemia	C910, C911, C915, C916, C918, C919, C920, C921, C922, C924, C925, C926, C928, C930, C931, C939, C940, C942, C947, C950, C951, C959, D471, D475
10	심부정맥혈전증 (혈소판감소증이 없는)	Deep vein thrombosis(DVT)(without thrombocytopenia)	I829
11	대뇌정맥동혈전증 (혈소판감소증이 없는)	Cerebral venous thrombosis(without thrombocytopenia)	I636, I676, O225, O873
12	폐색전증	Pulmonary embolism	I749, I829
13	면역혈소판 감소증(ITP)	(Immune) Thrombocytopenic Purpura	D690, D693
14	허혈성 장질환	Ischemic bowel disease	K550, K551, K559
15	기면증	Hypersomnia	G471, G474
16	경련/발작	Convulsion	G40*, G41*, F803, R56*
17	다기관염증증후군 (전신염증증후군)	Multisystem Inflammation Syndrome with Children and Adult(MIC-C/A)	M35, M358
18	가와사키병	Kawasaki disease	M303
19	골염/골수염	Ostitis/Osteomyelitis	M86*, H70*, M462, K102
20	다기관무균성관절염	Acute aseptic arthritis	M022, M023, M028, M029, M05*, M06*, M07*, M08*, M09*, M123, M124, M128, M13*, M45*, M460, M461, M468, M469, M32*
21	림프절염	lymphadenitis	D360, I88*, I89*, L04*, R59*

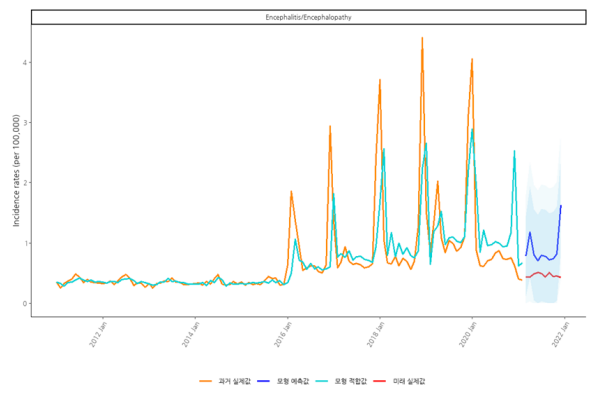
	이상반응 질환 목록별		ICD-10 code
22	대상포진	Zoster	B02*, G020, G051, G530, H031, H131, H190, H220, H621
23	염증성근육병증	Inflammatory myopathies	M330, M331, M332, G724
24	다형홍반	Erythema multiforme	L51*
25	동상 유사 병변	Chilblains	T691
26	단일장기혈관염 (피부혈관염)	Single organ cutaneous vasculitis	D690, L95, L950, L958, L959, L982, R233
27	탈모	Alopecia	L63*, L650, L651
28	패혈성쇼크	Septic shock	R572

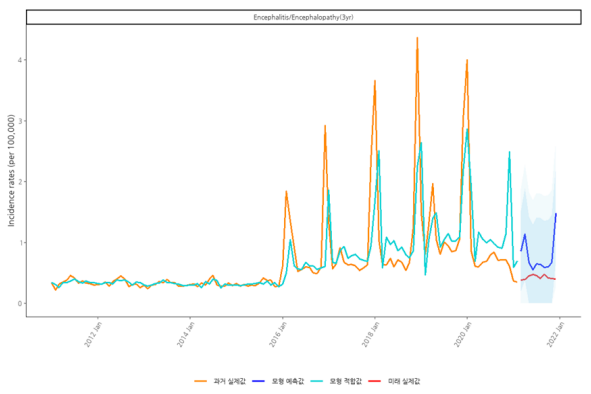
*임상위원회 및 자문위원의 논의에 따라 ICD-10 code 정의하였으며, 안면마비, 간질성폐질환, 천식, 만성폐쇄성폐질환, 급성호흡곤란증후군 정의 없음

표 4-2-18. 이상반응 목록별 시간별 발생패턴 분석

1. 뇌염/뇌증

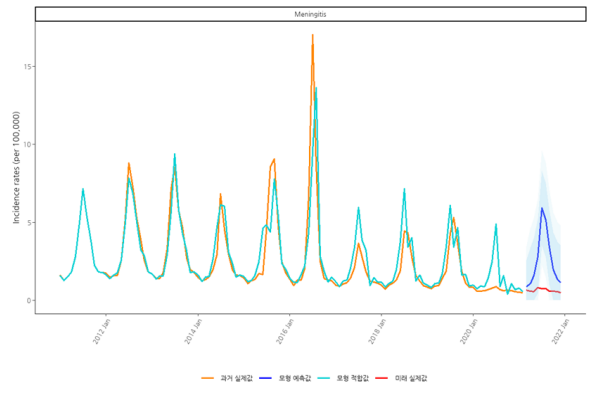
발생기준 (전체 상병, 입원 및 외래진료 이력, **1년 내** 의료이용 기록이 있는 사람 제외)				발생기준 (전체 상병, 입원 및 외래진료 이력, **3년 내** 의료이용 기록이 있는 사람 제외)			
incidence rates in observed (per100,000)	incidence rates in expected (per100,000)	Rate Ratio (95% CI)	*p*-value	incidence rates in observed (per100,000)	incidence rates in expected (per100,000)	Rate Ratio (95% CI)	*p*-value
0.466	0.898	0.519 (0.494, 0.545)	<0.001	0.427	0.785	0.544 (0.516, 0.573)	<0.001

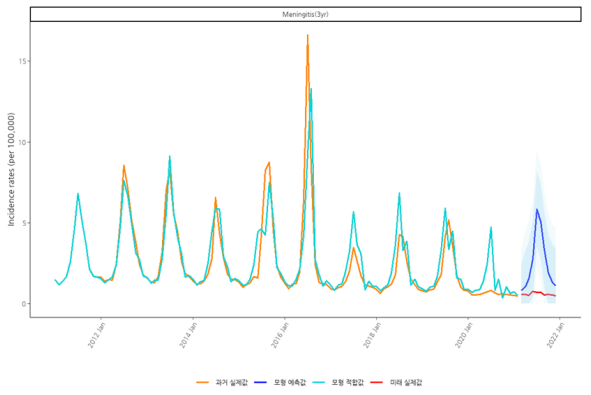




2. 뇌수막염

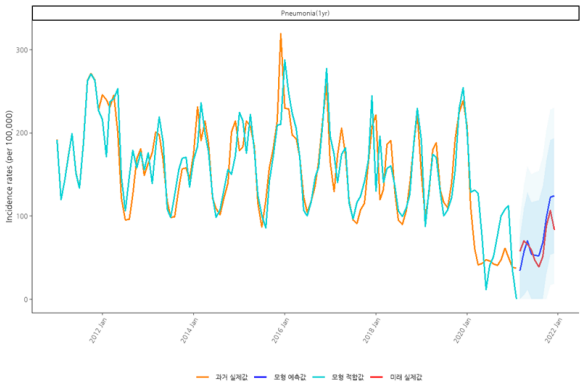
발생기준 (전체 상병, 입원 및 외래진료 이력, **1년 내** 의료이용 기록이 있는 사람 제외)				발생기준 (전체 상병, 입원 및 외래진료 이력, **3년 내** 의료이용 기록이 있는 사람 제외)			
incidence rates in observed (per100,000)	incidence rates in expected (per100,000)	Rate Ratio (95% CI)	*p*-value	incidence rates in observed (per100,000)	incidence rates in expected (per100,000)	Rate Ratio (95% CI)	*p*-value
0.635	2.53	0.251 (0.241, 0.261)	<0.001	0.599	2.475	0.242 (0.233, 0.252)	<0.001

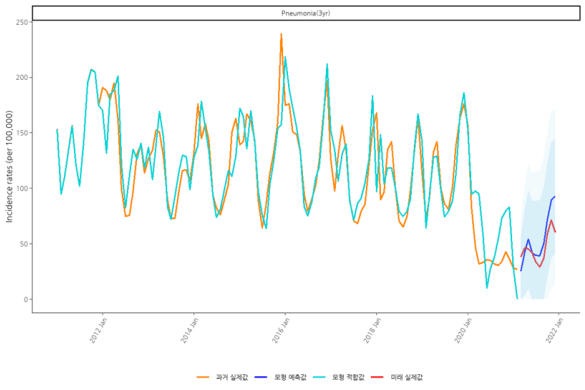




3. 폐렴

발생기준 (전체 상병, 입원 및 외래진료 이력, **1년 내** 의료이용 기록이 있는 사람 제외)				발생기준 (전체 상병, 입원 및 외래진료 이력, **3년 내** 의료이용 기록이 있는 사람 제외)			
incidence rates in observed (per100,000)	incidence rates in expected (per100,000)	Rate Ratio (95% CI)	*p*-value	incidence rates in observed (per100,000)	incidence rates in expected (per100,000)	Rate Ratio (95% CI)	*p*-value
66.979	73.531	0.911 (0.907, 0.915)	<0.001	46.216	54.543	0.847 (0.843, 0.852)	<0.001





4. 이상자궁출혈

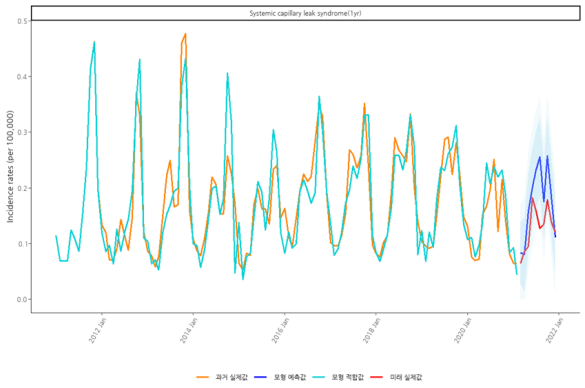
발생기준 (전체 상병, 입원 및 외래진료 이력, **1년 내** 의료이용 기록이 있는 사람 제외)				발생기준 (전체 상병, 입원 및 외래진료 이력, **3년 내** 의료이용 기록이 있는 사람 제외)			
incidence rates in observed (per100,000)	incidence rates in expected (per100,000)	Rate Ratio (95% CI)	*p*-value	incidence rates in observed (per100,000)	incidence rates in expected (per100,000)	Rate Ratio (95% CI)	*p*-value
169.29	168.438	1.005 (1.002, 1.008)	0.001	120.513	121.092	0.995 (0.992, 0.999)	0.007

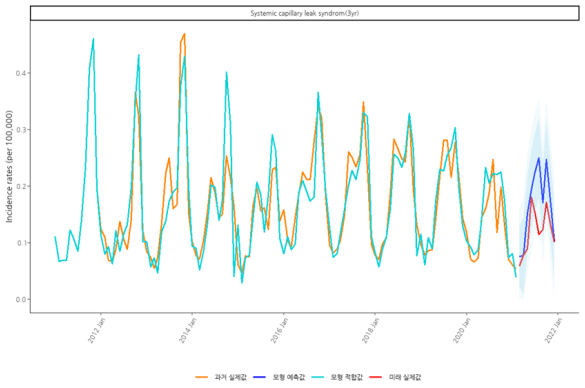




5. 모세혈관누출증후군

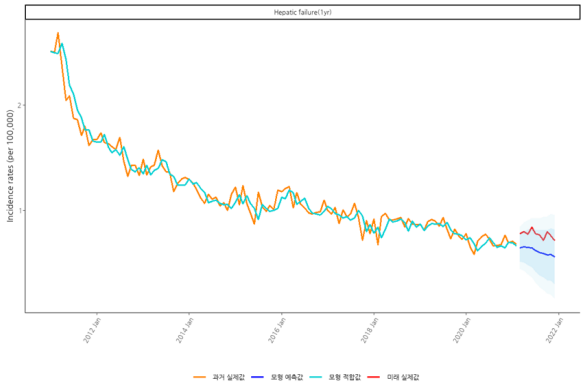
발생기준 (전체 상병, 입원 및 외래진료 이력, **1년 내** 의료이용 기록이 있는 사람 제외)				발생기준 (전체 상병, 입원 및 외래진료 이력, **3년 내** 의료이용 기록이 있는 사람 제외)			
incidence rates in observed (per100,000)	incidence rates in expected (per100,000)	Rate Ratio (95% CI)	*p*-value	incidence rates in observed (per100,000)	incidence rates in expected (per100,000)	Rate Ratio (95% CI)	*p*-value
0.129	0.174	0.74 (0.669, 0.818)	<0.001	0.12	0.167	0.722 (0.651, 0.8)	<0.001

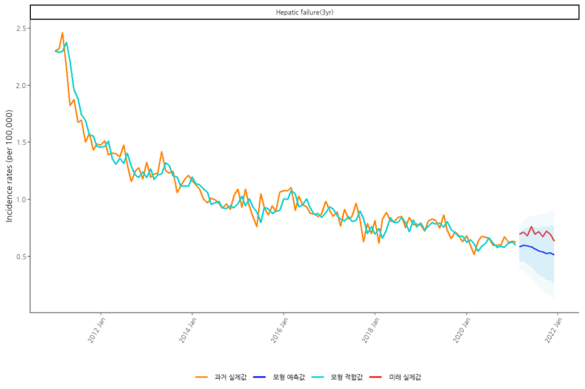




6. 간부전

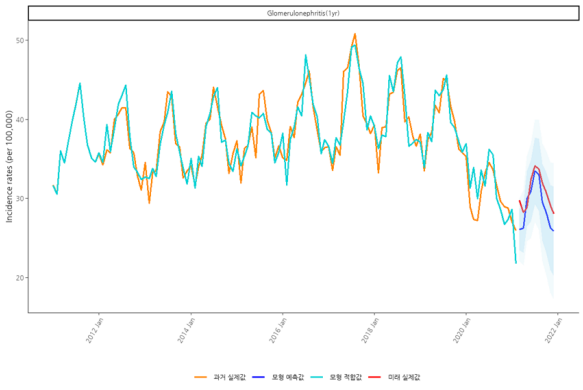
발생기준 (전체 상병, 입원 및 외래진료 이력, **1년 내** 의료이용 기록이 있는 사람 제외)				발생기준 (전체 상병, 입원 및 외래진료 이력, **3년 내** 의료이용 기록이 있는 사람 제외)			
incidence rates in observed (per100,000)	incidence rates in expected (per100,000)	Rate Ratio (95% CI)	*p*-value	incidence rates in observed (per100,000)	incidence rates in expected (per100,000)	Rate Ratio (95% CI)	*p*-value
0.774	0.614	1.261 (1.204, 1.321)	<0.001	0.698	0.558	1.252 (1.192, 1.315)	<0.001

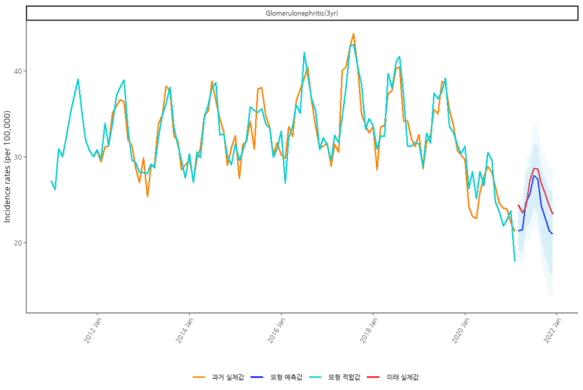




7. 사구체신염/신세뇨관간질염

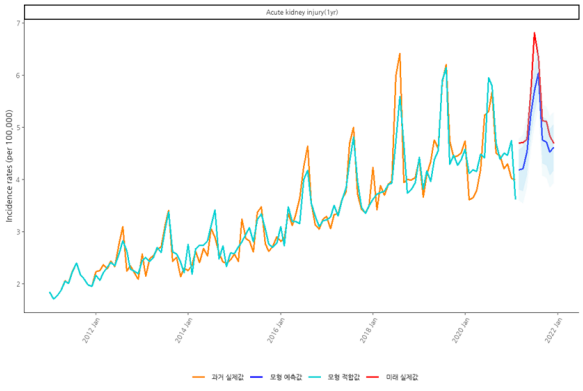
발생기준 (전체 상병, 입원 및 외래진료 이력, **1년 내** 의료이용 기록이 있는 사람 제외)				발생기준 (전체 상병, 입원 및 외래진료 이력, **3년 내** 의료이용 기록이 있는 사람 제외)			
incidence rates in observed (per100,000)	incidence rates in expected (per100,000)	Rate Ratio (95% CI)	*p*-value	incidence rates in observed (per100,000)	incidence rates in expected (per100,000)	Rate Ratio (95% CI)	*p*-value
30.68	28.944	1.06 (1.053, 1.067)	<0.001	25.674	23.815	1.078 (1.07, 1.086)	<0.001

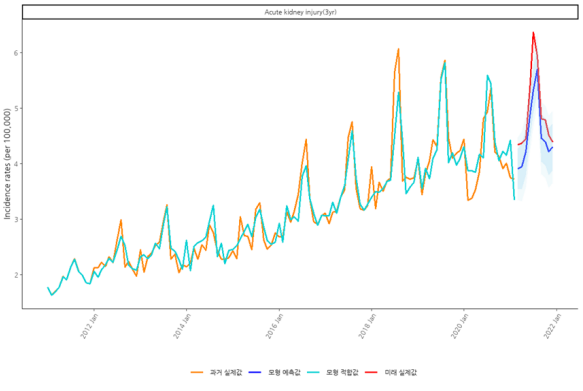




8. 급성신손상

발생기준 (전체 상병, 입원 및 외래진료 이력, **1년 내** 의료이용 기록이 있는 사람 제외)				발생기준 (전체 상병, 입원 및 외래진료 이력, **3년 내** 의료이용 기록이 있는 사람 제외)			
incidence rates in observed (per100,000)	incidence rates in expected (per100,000)	Rate Ratio (95% CI)	*p*-value	incidence rates in observed (per100,000)	incidence rates in expected (per100,000)	Rate Ratio (95% CI)	*p*-value
5.279	4.854	1.088 (1.069, 1.106)	<0.001	4.929	4.533	1.087 (1.068, 1.107)	<0.001

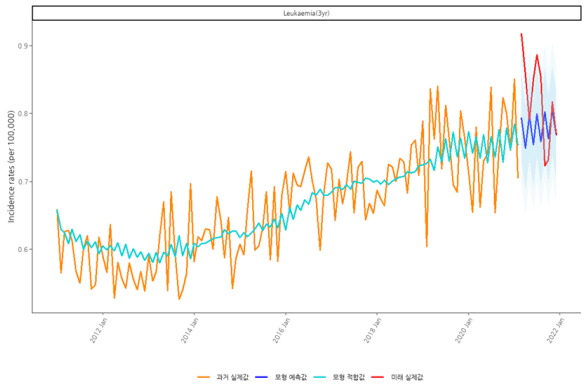




9. 백혈병

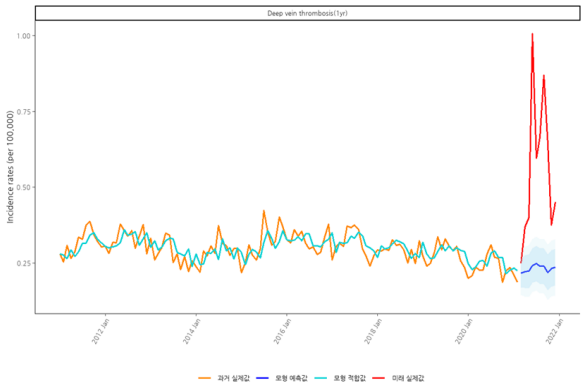
발생기준 (전체 상병, 입원 및 외래진료 이력, **1년 내** 의료이용 기록이 있는 사람 제외)				발생기준 (전체 상병, 입원 및 외래진료 이력, **3년 내** 의료이용 기록이 있는 사람 제외)			
incidence rates in observed (per100,000)	incidence rates in expected (per100,000)	Rate Ratio (95% CI)	*p*-value	incidence rates in observed (per100,000)	incidence rates in expected (per100,000)	Rate Ratio (95% CI)	*p*-value
0.942	0.901	1.045 (1.004, 1.088)	0.031	0.82	0.779	1.052 (1.008, 1.098)	0.02

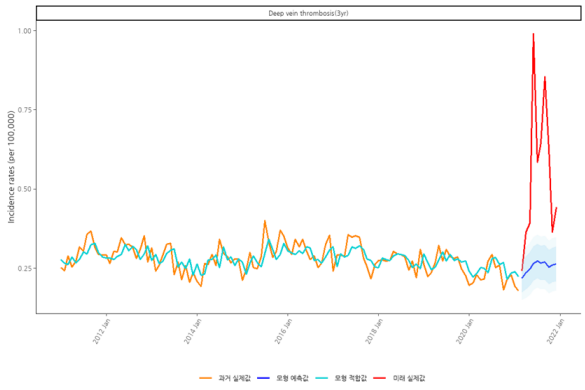




10. 심부정맥혈전증(혈소판감소증이 없는)

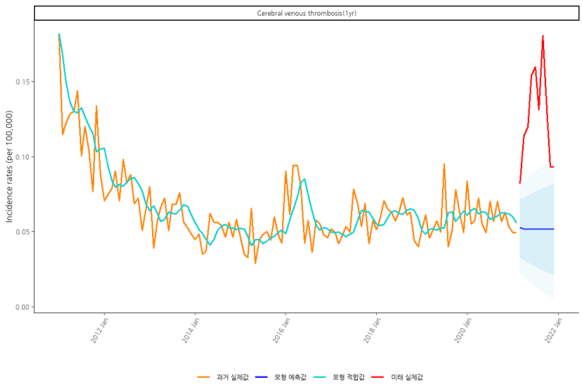
발생기준 (전체 상병, 입원 및 외래진료 이력, **1년 내** 의료이용 기록이 있는 사람 제외)				발생기준 (전체 상병, 입원 및 외래진료 이력, **3년 내** 의료이용 기록이 있는 사람 제외)			
incidence rates in observed (per100,000)	incidence rates in expected (per100,000)	Rate Ratio (95% CI)	*p*-value	incidence rates in observed (per100,000)	incidence rates in expected (per100,000)	Rate Ratio (95% CI)	*p*-value
0.562	0.231	2.432 (2.274, 2.602)	<0.001	0.55	0.255	2.158 (2.022, 2.304)	<0.001

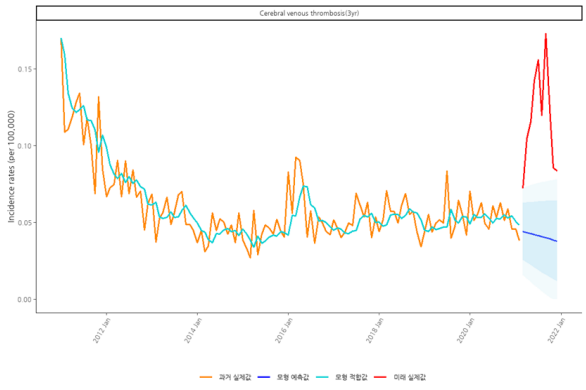




11. 대뇌정맥동혈전증(혈소판감소증이 없는)

발생기준 (전체 상병, 입원 및 외래진료 이력, **1년 내** 의료이용 기록이 있는 사람 제외)				발생기준 (전체 상병, 입원 및 외래진료 이력, **3년 내** 의료이용 기록이 있는 사람 제외)			
incidence rates in observed (per100,000)	incidence rates in expected (per100,000)	Rate Ratio (95% CI)	*p*-value	incidence rates in observed (per100,000)	incidence rates in expected (per100,000)	Rate Ratio (95% CI)	*p*-value
0.126	0.052	2.425 (2.103, 2.802)	<0.001	0.118	0.041	2.866 (2.451, 3.362)	<0.001

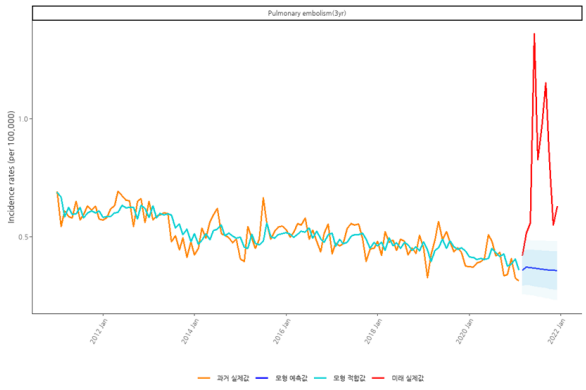




12. 폐색전증

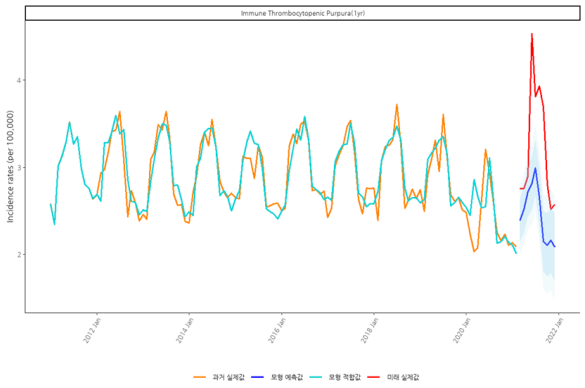
발생기준 (전체 상병, 입원 및 외래진료 이력, **1년 내** 의료이용 기록이 있는 사람 제외)				발생기준 (전체 상병, 입원 및 외래진료 이력, **3년 내** 의료이용 기록이 있는 사람 제외)			
incidence rates in observed (per100,000)	incidence rates in expected (per100,000)	Rate Ratio (95% CI)	*p*-value	incidence rates in observed (per100,000)	incidence rates in expected (per100,000)	Rate Ratio (95% CI)	*p*-value
0.81	0.399	2.03 (1.926, 2.139)	<0.001	0.781	0.363	2.154 (2.039, 2.275)	<0.001

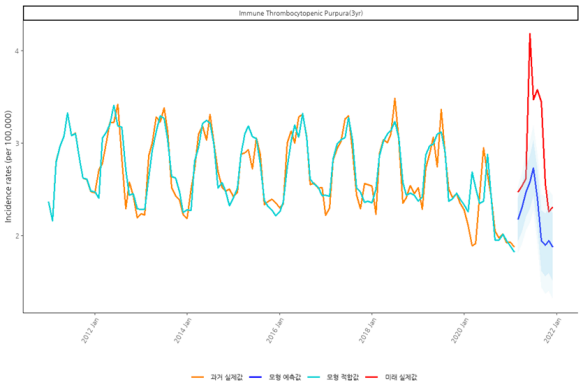




13. 면역혈소판감소증(ITP)

발생기준 (전체 상병, 입원 및 외래진료 이력, **1년 내** 의료이용 기록이 있는 사람 제외)				발생기준 (전체 상병, 입원 및 외래진료 이력, **3년 내** 의료이용 기록이 있는 사람 제외)			
incidence rates in observed (per100,000)	incidence rates in expected (per100,000)	Rate Ratio (95% CI)	*p*-value	incidence rates in observed (per100,000)	incidence rates in expected (per100,000)	Rate Ratio (95% CI)	*p*-value
3.227	2.459	1.312 (1.283, 1.343)	<0.001	2.941	2.23	1.319 (1.288, 1.351)	<0.001

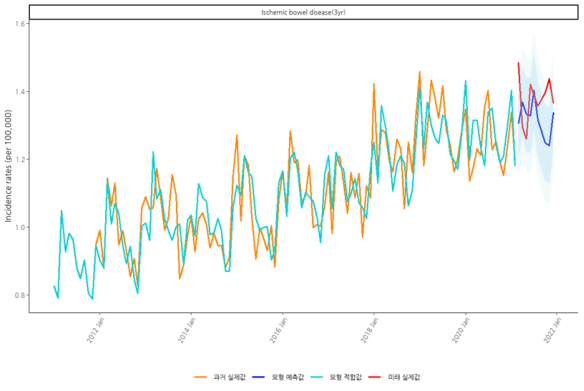




14. 면역혈소판감소증(ITP)

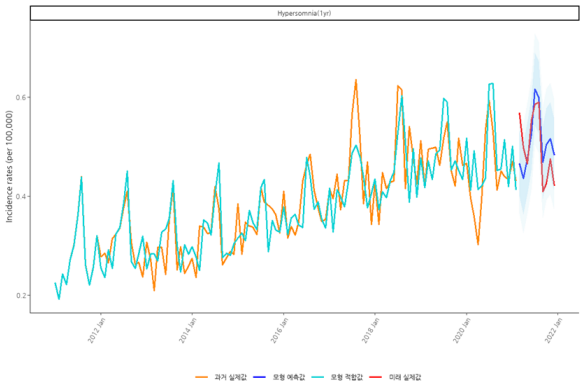
발생기준 (전체 상병, 입원 및 외래진료 이력, **1년 내** 의료이용 기록이 있는 사람 제외)				발생기준 (전체 상병, 입원 및 외래진료 이력, **3년 내** 의료이용 기록이 있는 사람 제외)			
incidence rates in observed (per100,000)	incidence rates in expected (per100,000)	Rate Ratio (95% CI)	*p*-value	incidence rates in observed (per100,000)	incidence rates in expected (per100,000)	Rate Ratio (95% CI)	*p*-value
1.446	1.328	1.089 (1.054, 1.125)	<0.001	1.378	1.316	1.047 (1.013, 1.082)	0.006

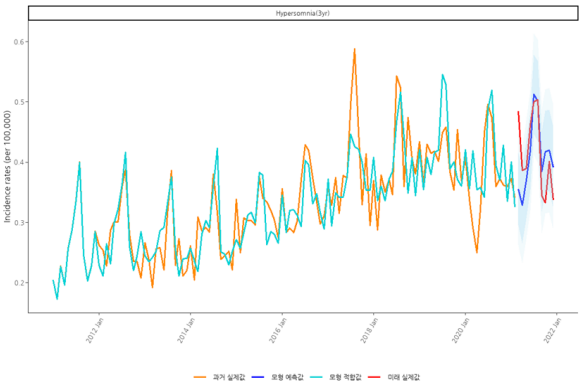




15. 기면증

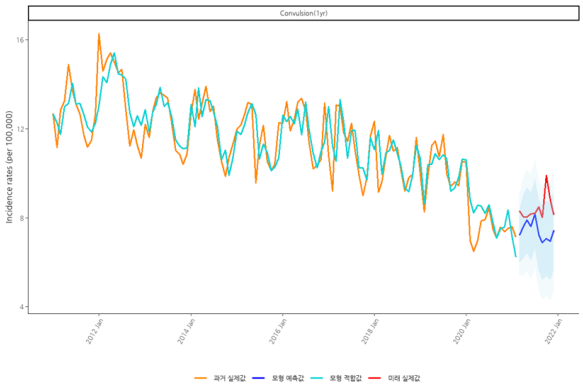
발생기준 (전체 상병, 입원 및 외래진료 이력, **1년 내** 의료이용 기록이 있는 사람 제외)				발생기준 (전체 상병, 입원 및 외래진료 이력, **3년 내** 의료이용 기록이 있는 사람 제외)			
incidence rates in observed (per100,000)	incidence rates in expected (per100,000)	Rate Ratio (95% CI)	*p*-value	incidence rates in observed (per100,000)	incidence rates in expected (per100,000)	Rate Ratio (95% CI)	*p*-value
0.499	0.509	0.981 (0.929, 1.036)	0.492	0.414	0.41	1.01 (0.951, 1.072)	0.761

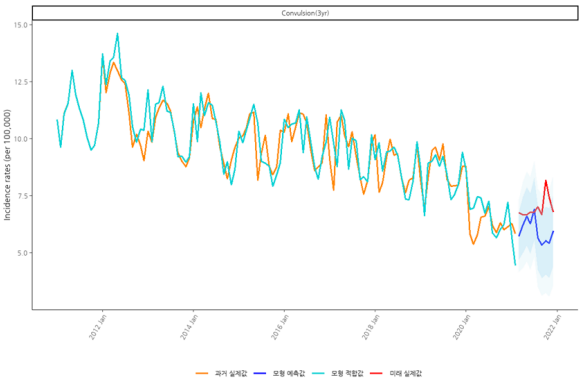




16. 경련/발작

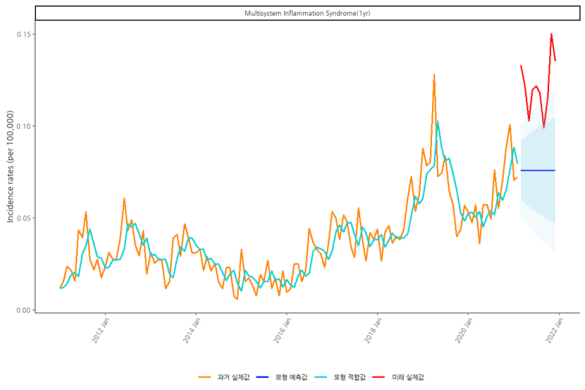
발생기준 (전체 상병, 입원 및 외래진료 이력, **1년 내** 의료이용 기록이 있는 사람 제외)				발생기준 (전체 상병, 입원 및 외래진료 이력, **3년 내** 의료이용 기록이 있는 사람 제외)			
incidence rates in observed (per100,000)	incidence rates in expected (per100,000)	Rate Ratio (95% CI)	*p*-value	incidence rates in observed (per100,000)	incidence rates in expected (per100,000)	Rate Ratio (95% CI)	*p*-value
8.41	7.402	1.136 (1.121, 1.152)	<0.001	6.966	5.959	1.169 (1.151, 1.187)	<0.001

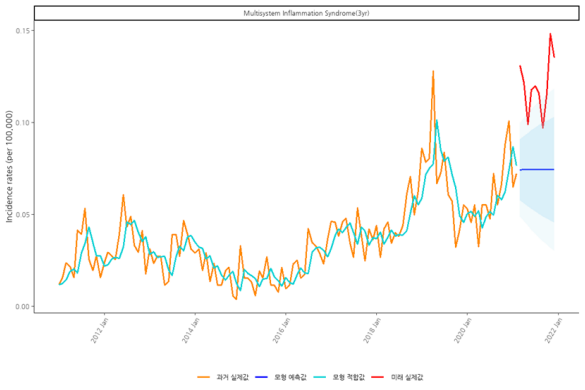




17. 다기관염증증후군

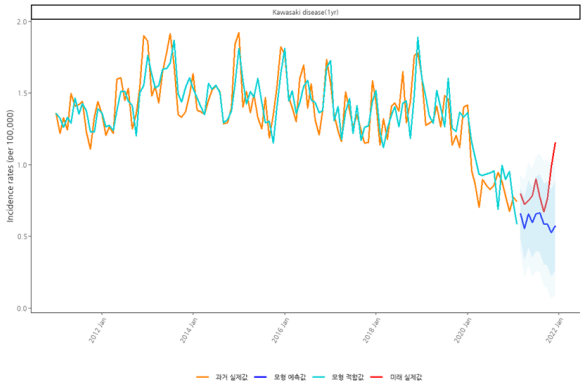
발생기준 (전체 상병, 입원 및 외래진료 이력, **1년 내** 의료이용 기록이 있는 사람 제외)				발생기준 (전체 상병, 입원 및 외래진료 이력, **3년 내** 의료이용 기록이 있는 사람 제외)			
incidence rates in observed (per100,000)	incidence rates in expected (per100,000)	Rate Ratio (95% CI)	*p*-value	incidence rates in observed (per100,000)	incidence rates in expected (per100,000)	Rate Ratio (95% CI)	*p*-value
0.122	0.076	1.604 (1.413, 1.822)	<0.001	0.12	0.074	1.616 (1.423, 1.838)	<0.001





18. 가와사키병

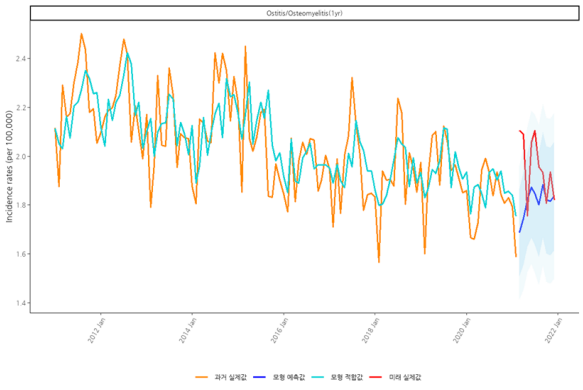
발생기준 (전체 상병, 입원 및 외래진료 이력, **1년 내** 의료이용 기록이 있는 사람 제외)				발생기준 (전체 상병, 입원 및 외래진료 이력, **3년 내** 의료이용 기록이 있는 사람 제외)			
incidence rates in observed (per100,000)	incidence rates in expected (per100,000)	Rate Ratio (95% CI)	*p*-value	incidence rates in observed (per100,000)	incidence rates in expected (per100,000)	Rate Ratio (95% CI)	*p*-value
0.83	0.607	1.369 (1.307, 1.433)	<0.001	0.588	0.423	1.389 (1.315, 1.468)	<0.001

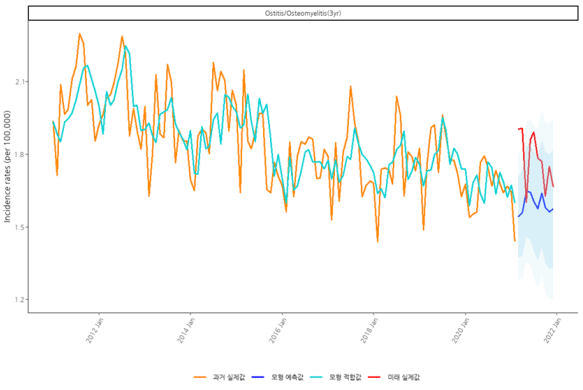




19. 골염/골수염

발생기준 (전체 상병, 입원 및 외래진료 이력, **1년 내** 의료이용 기록이 있는 사람 제외)				발생기준 (전체 상병, 입원 및 외래진료 이력, **3년 내** 의료이용 기록이 있는 사람 제외)			
incidence rates in observed (per100,000)	incidence rates in expected (per100,000)	Rate Ratio (95% CI)	*p*-value	incidence rates in observed (per100,000)	incidence rates in expected (per100,000)	Rate Ratio (95% CI)	*p*-value
1.956	1.813	1.079 (1.049, 1.11)	<0.001	1.775	1.592	1.115 (1.082, 1.148)	<0.001

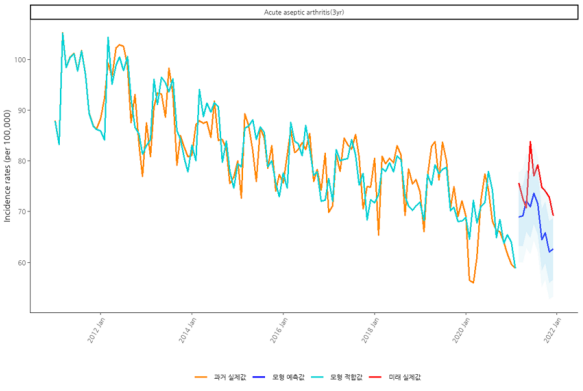




20. 다기관무균성관절염

발생기준 (전체 상병, 입원 및 외래진료 이력, **1년 내** 의료이용 기록이 있는 사람 제외)				발생기준 (전체 상병, 입원 및 외래진료 이력, **3년 내** 의료이용 기록이 있는 사람 제외)			
incidence rates in observed (per100,000)	incidence rates in expected (per100,000)	Rate Ratio (95% CI)	*p*-value	incidence rates in observed (per100,000)	incidence rates in expected (per100,000)	Rate Ratio (95% CI)	*p*-value
115.737	106.174	1.09 (1.086, 1.094)	<0.001	74.996	68.139	1.101 (1.096, 1.106)	<0.001





21. 림프절염

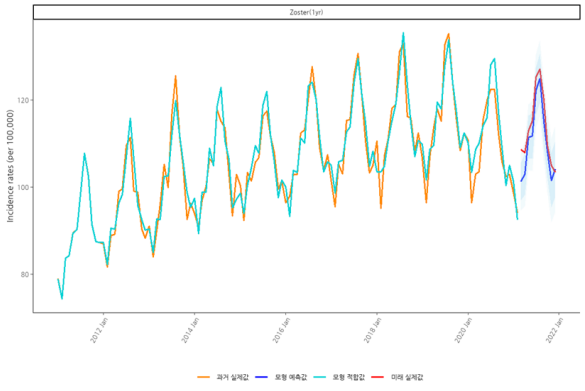
발생기준 (전체 상병, 입원 및 외래진료 이력, **1년 내** 의료이용 기록이 있는 사람 제외)				발생기준 (전체 상병, 입원 및 외래진료 이력, **3년 내** 의료이용 기록이 있는 사람 제외)			
incidence rates in observed (per100,000)	incidence rates in expected (per100,000)	Rate Ratio (95% CI)	*p*-value	incidence rates in observed (per100,000)	incidence rates in expected (per100,000)	Rate Ratio (95% CI)	*p*-value
86.384	64.979	1.329 (1.324, 1.335)	<0.001	71.775	53.743	1.336 (1.329, 1.342)	<0.001

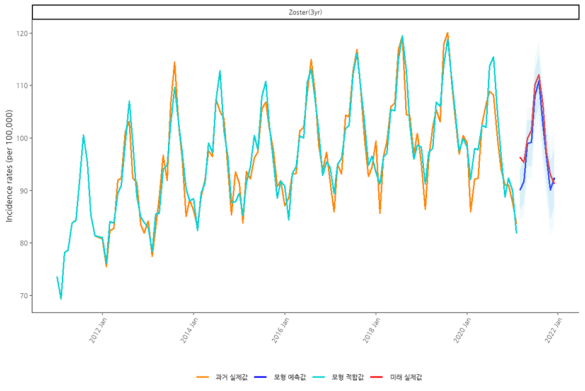




22. 대상포진

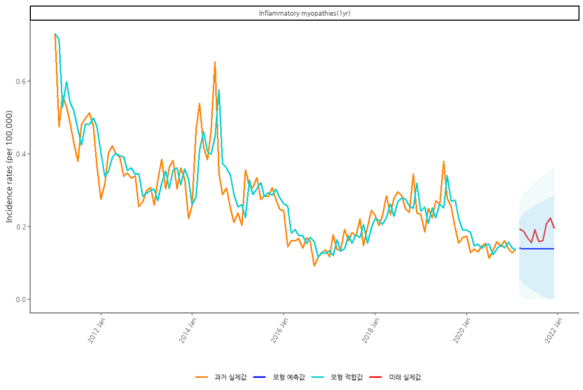
발생기준 (전체 상병, 입원 및 외래진료 이력, **1년 내** 의료이용 기록이 있는 사람 제외)				발생기준 (전체 상병, 입원 및 외래진료 이력, **3년 내** 의료이용 기록이 있는 사람 제외)			
incidence rates in observed (per100,000)	incidence rates in expected (per100,000)	Rate Ratio (95% CI)	*p*-value	incidence rates in observed (per100,000)	incidence rates in expected (per100,000)	Rate Ratio (95% CI)	*p*-value
113.478	110.326	1.029 (1.025, 1.032)	<0.001	100.345	98.049	1.023 (1.019, 1.027)	<0.001





23. 염증성근육병증

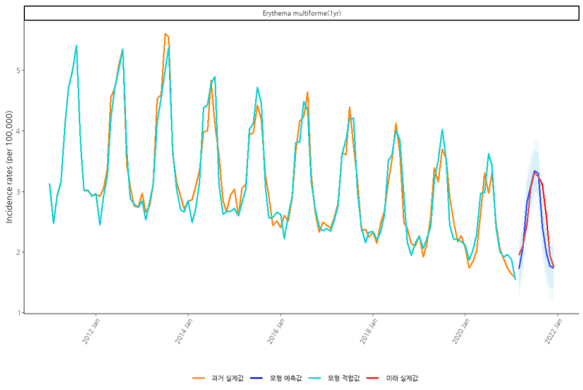
발생기준 (전체 상병, 입원 및 외래진료 이력, **1년 내** 의료이용 기록이 있는 사람 제외)				발생기준 (전체 상병, 입원 및 외래진료 이력, **3년 내** 의료이용 기록이 있는 사람 제외)			
incidence rates in observed (per100,000)	incidence rates in expected (per100,000)	Rate Ratio (95% CI)	*p*-value	incidence rates in observed (per100,000)	incidence rates in expected (per100,000)	Rate Ratio (95% CI)	*p*-value
0.184	0.14	1.322 (1.199, 1.457)	<0.001	0.166	0.099	1.672 (1.499, 1.868)	<0.001

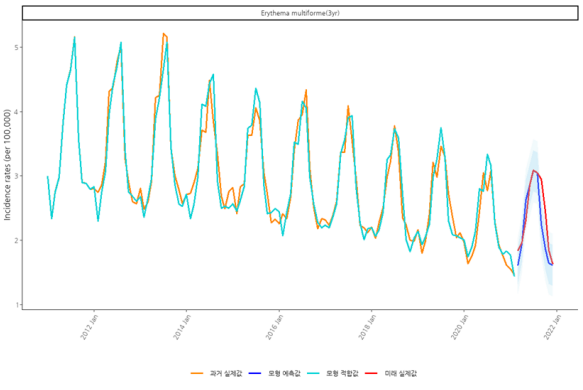




24. 다형홍반

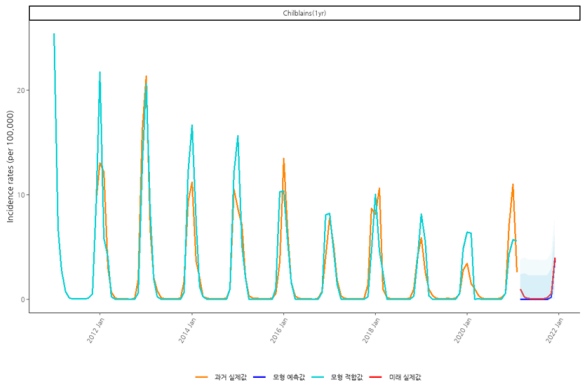
발생기준 (전체 상병, 입원 및 외래진료 이력, **1년 내** 의료이용 기록이 있는 사람 제외)				발생기준 (전체 상병, 입원 및 외래진료 이력, **3년 내** 의료이용 기록이 있는 사람 제외)			
incidence rates in observed (per100,000)	incidence rates in expected (per100,000)	Rate Ratio (95% CI)	*p*-value	incidence rates in observed (per100,000)	incidence rates in expected (per100,000)	Rate Ratio (95% CI)	*p*-value
2.556	2.426	1.054 (1.028, 1.08)	<0.001	2.399	2.253	1.065 (1.038, 1.092)	<0.001

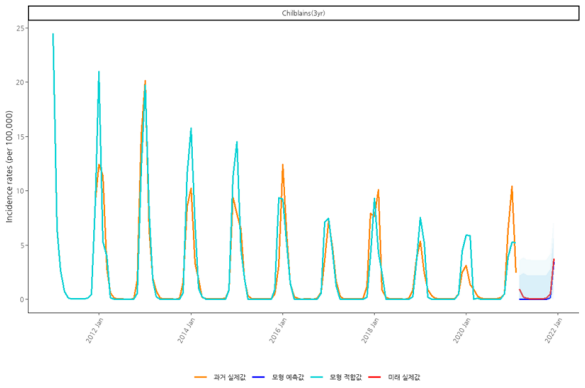




25. 동상유사병변

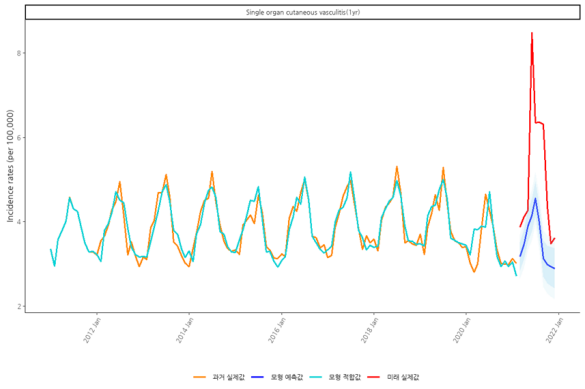
발생기준 (전체 상병, 입원 및 외래진료 이력, **1년 내** 의료이용 기록이 있는 사람 제외)				발생기준 (전체 상병, 입원 및 외래진료 이력, **3년 내** 의료이용 기록이 있는 사람 제외)			
incidence rates in observed (per100,000)	incidence rates in expected (per100,000)	Rate Ratio (95% CI)	*p*-value	incidence rates in observed (per100,000)	incidence rates in expected (per100,000)	Rate Ratio (95% CI)	*p*-value
0.616	0.399	1.544 (1.461, 1.632)	<0.001	0.575	0.357	1.612 (1.521, 1.708)	<0.001

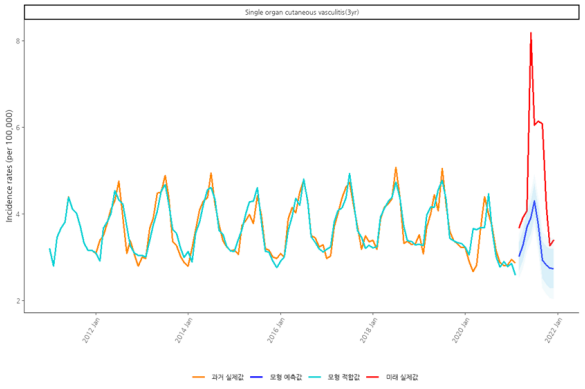




26. 단일장기혈관염

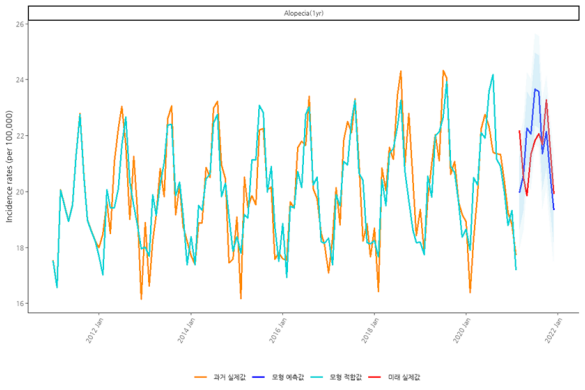
발생기준 (전체 상병, 입원 및 외래진료 이력, **1년 내** 의료이용 기록이 있는 사람 제외)				발생기준 (전체 상병, 입원 및 외래진료 이력, **3년 내** 의료이용 기록이 있는 사람 제외)			
incidence rates in observed (per100,000)	incidence rates in expected (per100,000)	Rate Ratio (95% CI)	*p*-value	incidence rates in observed (per100,000)	incidence rates in expected (per100,000)	Rate Ratio (95% CI)	*p*-value
5.119	3.512	1.458 (1.43, 1.485)	<0.001	4.895	3.316	1.476 (1.448, 1.505)	<0.001

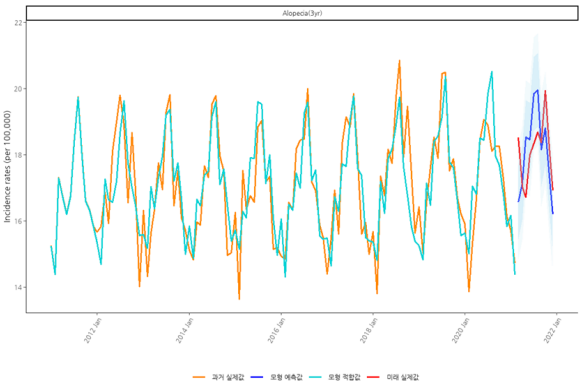




27. 탈모

발생기준 (전체 상병, 입원 및 외래진료 이력, **1년 내** 의료이용 기록이 있는 사람 제외)				발생기준 (전체 상병, 입원 및 외래진료 이력, **3년 내** 의료이용 기록이 있는 사람 제외)			
incidence rates in observed (per100,000)	incidence rates in expected (per100,000)	Rate Ratio (95% CI)	*p*-value	incidence rates in observed (per100,000)	incidence rates in expected (per100,000)	Rate Ratio (95% CI)	*p*-value
21.412	21.55	0.994 (0.985, 1.002)	0.128	21.412	21.55	0.994 (0.985, 1.002)	0.128





28. 패혈성쇼크

발생기준 (전체 상병, 입원 및 외래진료 이력, **1년 내** 의료이용 기록이 있는 사람 제외)				발생기준 (전체 상병, 입원 및 외래진료 이력, **3년 내** 의료이용 기록이 있는 사람 제외)			
incidence rates in observed (per100,000)	incidence rates in expected (per100,000)	Rate Ratio (95% CI)	*p*-value	incidence rates in observed (per100,000)	incidence rates in expected (per100,000)	Rate Ratio (95% CI)	*p*-value
0.857	0.781	1.097 (1.051, 1.145)	<0.001	0.841	0.773	1.088 (1.042, 1.135)	<0.001





3절 연관성 및 인과성 평가

1. 백신 adverse events 평가에 대한 개념적 이해와 인과적 연관성 평가 가이드라인과 프레임워크

▣ 요약

▶ 역학 연구는 기본적으로 그 정의와 분석방법에 있어 인구집단에서 특정 폭로요인(백신접종)과 건강결과의 통계적 관련성에 기반한 인과적 관련성을 평가하고자 한다(general causation). 즉, 백신 접종이 대상집단의 건강결과에 원인적 영향을 미쳤는 지를 확률론적 가설 검정을 통해 확인해 가는 과정을 거치게 된다. 이에 반해 임상사례평가는 신고된 임상 사례에 대한 기전적 이해(mechanistic understanding)를 바탕으로 특정 백신접종이 특정 신고자의 유해사례 발생에 직접적으로 영향을 미쳤는 지 여부(specific causation)를 평가한다. 이 두 접근은 독립적이면서 상호 보완적으로 백신접종과 유해사례 발생과의 전체적인 인과적 관련성 평가에 과학적 근거를 제공한다고 할 수 있다.

▶ 인구집단을 대상으로 한 역학적 연구에서의 인과적 연관성 여부는 일반적으로 다음과 같은 3단계를 거쳐 진행된다. 첫째 단계에서는 통계적 관련성을 검정한다(statistical association). 이 과정에서 통계적으로 유의한 관련성이 관찰되면, 둘째 단계인 비 인과적 관련성(non-causal association)을 배제하고자 한다. 이는 수행된 역학연구와 그 결과해석에서 내적 타당성(internal validity)을 저해하는 여러 비뚤림과 교란요인의 영향을 평가하고 보정한다. 끝으로, 확인된 연관성(association)이 과학적 근거(scientific evidence)가 될 수 있는 지 여부를 적절한 평가 가이드라인(guidelines)을 적용해 인과적 추론을 하게 된다.

▶ 이러한 인과적 관련성 평가 가이드라인에는 Expert Committee of US Surgeon General criteria (1964), Bradford-Hill criteria (1965), Howick's revision of Hill's guideline for causation (2009), 그리고 WHO의 Modified Bradford-Hill Criteria (2019) 등이 활용된다.

▶ 한편, WHO에서 2019년 발간한 **백신접종 후 이상(또는 유해)사례(adverse event following immunization, AEFI)에 대한 인과성 평가** 매뉴얼(WHO, 2019)에서, **인과성 평가(causality assessment)**는 AEFI 관련 자료의 체계적 평가를 통해 **인과적 연관성의 개연성(likelihood)을 정하는 것을 목적으로 한다고 정의한 바 있다. 즉 인과성 평가는 백신과 부작용간의 관련성을 '증명하거나 부정'하는데 있지 않고, 연관성의 확실성 수준(level of certainty)을 결정**하는 데 활용하는 것이라 하고 있다. 이 매뉴얼에서는 인과성 평가를 하기 전 아래와 같은 4가지 조건에 주의할 것을 요구하고 있다.

첫째, 불충분한 자료로 섣부른 평가는 이상사례 여부의 분류를 오도할 수 있기에 부정확한 자료로 인과성 평가를 시도하여서는 안된다.

둘째, 평가에 포함되는 사례의 모든 구체적 정보가 평가시 활용될 수 있어야 한다.

셋째, 이상사례가 의문시 되는 질환에 대한 타당한 진단(valid diagnosis)이 반드시 내려져야 한다.

넷째, 사례가 검토중인 백신이 해당 부작용 발생 전에 투여되었음이 확인되어야 한다.

▶ 우리나라 전국민의 의료이용 데이터는 건강보험공단 혹은 건강보험심사평가원의 청구자료로써 기록이 되나, **백신의 경우에는 다른 질병 치료제와 달리 감염병의 예방을 목적으로 사용되는 의약품이기 때문에 비급여로 사용**되며 건강보험청구자료에 기록되지 않는다. 반면, 국내 백신 피접종자들의 접종내역에 관한 정보는 질병관리청의 예방접종자료에 전산으로 등록이 되나 기본적인 인구학적 특성에 관한 자료만 존재하고 피접종자의 의료이용내역은 기록되지 않는다. 이처럼 **현재 국내에서는 백신 접종내역과 의료이용내역에 대한 정보를 모두 제공하는 자료는 존재하지 않기 때문에 단일 자료원만을 활용하여 백신 이상반응의 인과성 평가를 하는 것은 불가능**하다. 따라서, 국내 자료원을 활용한 백신 이상사례 인과성 평가를 위해서는 의료이용내역을 포함하는 건강보험청구자료와 백신 접종 내역을 포함하는 예방접종등록자료를 연계하여 분석하는 전략이 필요하다. 그런데, 건강보험청구자료에 기재된 진단기록을 백신 이상사례의 인과적 관련성 분석에 활용하는 데는 데이터 제공의 시의성, 진단명의 타당도 평가와 타당도 보완을 위한 알고리즘 개발, 그리고 자료연계를 위한 법적 근거 마련이 필요하다.

▶ 백신접종 후 이상(또는 유해)사례(adverse event following immunization, AEFI)는 예방접종 후에 발생한 모든 종류의 부정적인 의학적 사건으로서, 반드시 예방접종과 인과관계가 있는 것은 아니다. 이 점에서 **인과적 관련성에 대한 판단이 있음을 의미하는 이상(또는 유해)반응(adverse reaction)과는 구분**되어야 한다. 따라서 **모든 이상(또는 유해)사례가 반드시 접종에 의해 발생했다는 의미가 아님을 이해하는 것이 중요**하다. **인과성 평가의 목표는 예방접종과 이상(또는 유해)사례의 연관성을 증명하거나 부정하는 것이 아니라 둘 사이에 인과성이 있을 개연성(likelihood)이 얼마나 되는지 결정**하는 것이다.

▶ 미국의 의학한림원(Institute of Medicine ⇒ National Academy of Medicine)에서 2012년에 발간한 백신의 부작용 관련한 위원회 보고서(Institute of Medicine, 2012)에서는 역학적 접근(epidemiologic approach)와 기전적 접근(mechanistic approach) 사이의 협력을 강조하면서, 인과성에 관한 과학적으로 인정될 수 있는 결론에 도달할 자료가 충분하지 않을 경우에는 그 관련성 여부에 대해 언급 자체를 지양할 것을 권하고 있다.

▶ 이와 같이, 미국 의학한림원은 역학적 근거와 기전적 근거를 종합해 아래와 같이 백신과 이상사례 사이의 인과적 연관성 평가틀을 제안하고 있다. 여기서는 역학적 연구와 기전적 연구의 근거 수준을 4단계로 각각 나누고, 역학연구(controlled observational studies and randomized trials) 접근의 근거 수준이 높거나(high), 기전적 연구(임상사례와 서베이런스 연구 등)의 근거수준이 강할 경우(strong)에만 백신접종과 유해사례와의 인과적 연관성을 '믿을 정도로 지지(convincingly support)' 범주로 분류하고 있다. 이 위원회에서 사용하는 인과관계의 네 가지 범주는 다음과 같다.

- 증거가 인과관계를 설득력 있게 뒷받침함(Evidence convincingly supports a causal relationship): 이는 경구용 소아마비 백신과 백신 관련 마비성 소아마비와 같이 인과관계가 설득력 있는 관계에 적용됨

- 증거가 인과관계의 수용을 선호함(Evidence favors acceptance of a causal relationship): 증거가 강력하고 일반적으로 암시적이지만 설득력이 있거나 확립된 것으로 설명될 만큼 충분히 확고하지 않은 경우

- 증거가 인과관계를 인정하거나 거부하기에 부적절함(Evidence is inadequate to accept or reject a causal relationship): 증거가 인과관계를 지지하거나 반대하는 합리적인 설득력이 없고, 결과가 드문드문 있거나 상충하고 약한 품질의 증거, 또는 단순히 암시적인 증거는 해당 범주에 속함. 위에 설명한 기준을 충족하는 증거가 없는 경우에도 사용됨.

- 증거가 인과관계의 거부를 선호함(Evidence favors rejection of a causal relationship): 증거가 강력하고 일반적으로 설득력이 있으며, 인과관계가 없음을 시사하는 경우

▶ 코로나19백신과 이로 인한 이상(또는 유해)사례에 대한 인과적 연관성 평가는 이와같은 평가 프레임에 기반하여 진행되어야 할 것이다.

가. 코로나19 예방접종 후 이상사례 및 이상반응 인과성 평가에 대한 개념적 이해

1) 예방접종 후 유해사례와 주요 용어의 정의

○ 예방접종 후 이상(또는 유해)사례(adverse event following immunization, AEFI)는 예방접종 후에 발생한 모든 종류의 부정적인 의학적 사건으로서, 반드시 예방접종과 인과관계가 있는 것은 아니다(any untoward medical occurrence which follows immunization and which does not necessarily have a causal relationship with the use of the vaccine). 이상사례에는 불리하거나 원하지 않은 증상이나 징후, 검사 결과의 이상, 질병 등이 포함된다. 본 보고서는 코로나19 예방접종의 안전성에 대해 다루므로, 별도의 설명이 없으면 "이상사례"는 "예방접종 후 이상사례(AEFI)"의 의미로 사용할 것이다. 종래에 우리나라에서는 "이상반응"이라는 용어를 널리 사용하였으나, "이상반응"은 아래에 설명할 특정 원인에 의한 이상반응(adverse reaction)과 구별되지 않으므로 **인과관계에 대한 판단이 없는 경우는 "이상(또는 유해)사례"로 지칭하는 것이 올바른 표현**이다. 유해사례를 인과관계나 원인과 관계없이 모든 부정적인 사건으로 정의하는 것은 예상하지 못한 접종의 부작용이 발생하지 않는지를 감시하기 위함이다. 따라서 **모든 이상사례가 반드시 접종에 의해 발생했다는 의미가 아님을 이해하는 것이 중요**하다.

○ 이러한 이해를 기반으로 유해사례는 그 원인에 따라 아래와 같이 분류할 수 있다.

○ **백신 제품 관련 반응**(vaccine product-related reaction): 백신 제품 자체의 고유의 특성으로 인해 유발되거나 촉진된 반응

○ **백신 품질 결함 관련 반응**(vaccine quality defect-related reaction): 백신 제품의 품질 결함에 의해 유발되거나 촉진된 반응

○ **접종 오류 관련 반응**(immunization error-related reaction): 백신을 부적절하게 다루거나, **처방하거나, 투여하여 유발된 반응으로서, 본질적으로 예방 가능하다.**

○ **접종 불안 관련 반응/접종 스트레스 관련 반응**(immunization anxiety-related reaction/immunization stress related response): 접종에 대한 불안감에 의해 발생한 반응

○ **우연한 사례**(coincidental event): 백신 제품, 접종 과정, 접종 불안감 이외의 다른 원인에 의해 발생한 사례

○ 유해사례 가운데 사망에 이르거나, 생명을 위협하거나, 입원하게 되거나, 심각한 장애를 남기거나, 선천적 이상이나 결손이 발생하는 경우를 **중대한 유해사례**(serious adverse event)라고 한다. 이는 반드시 유해사례의 중증도(severity)와 일치하는 것은 아니다. 예컨대 발열은 경우에 따라 중등도(moderate)로 평가될 수 있지만, 그 자체만으로는 중대한 위해가 되지 않는다.

2) 예방접종 후 이상사례의 인과성 평가

○ 인과성(causality)이란 두 사건 사이의 관계로서 한 사건으로 인해 다른 사건이 일어난 경우를 말한다. 선행 사건이 없었으면 후행 사건이 일어나지 않는 경우도 있겠지만, 다양한 요소들이 결과를 유발하는 데 기여하거나 보조적 요인으로 작용하는 경우도 있다. 예방접종 외에도 여러 기저질환이나 위험인자가 이상사례를 유발할 수 있고, 예방접종 시점에 건강한 것으로 보였던 사람도 당시에는 발견되지 않았던 건강 상의 이상을 갖고 있었을 수 있으므로 예방접종 후 일정 시점에 이상사례가 발생하였다는 것만으로 그 원인이 예방접종이라고 단정할 수 없다. 그러므로 **이상사례와 예방접종 사이에 인과성이 있는 지 여부를 과학적으로 평가하는 것이 매우 중요**하다.

○ 예방접종 후 이상사례의 경우 다른 원인으로도 발생 가능한 경우가 많고, 의심되는 백신을 다시 접종해서 같은 사례가 발생하는지 관찰하기 어렵다. 따라서 개별적인 사례에서 인과성의 유무를 확실하게 판단할 수 있는 경우는 흔하지 않다. 그러므로 **인과성 평가의 목표는 예방접종과 이상사례의 관련성을 증명하거나 부정하는 것이 아니라 둘 사이에 인과성이 있을 개연성**(likelihood)**이 얼마나 되는지 결정**하는 것이다.

3) 예방접종 후 이상사례의 인과성 평가

□ **인과성 평가는 아래 3가지 수준에서 이루어진다.**

(1) 인구 집단

○ 인구 집단 수준에서 인과성 평가의 목표는 “이 백신이 특정한 이상사례를 일으킬 수 있는가?”를 규명하는 것이다. 이를 위해 역학 연구를 수행하며, 그 결과를 바탕으로 일정한 기준을 이용해 인과성 여부를 판단하게 된다. 인과성 판단을 위한 구체적인 기준은 별도로 다룰 것이다. 역학 연구에 있어 미접종자에서의(혹은 접종 사업 시작 전의) 관심 사례의 기저 발생률과 접종군에서의 발생률을 비교하는 것이 중요하다.

(2) 개인

○ 개인 수준에서 인과성 평가의 목표는 "이 사람에게 투여한 백신이 이 특정 이상사례를 일으켰는가?"를 규명하는 것이다. 하지만 개별 사례만을 가지고 특정 이상사례와 예방접종 사이에 인과성이 있는지 확신할 수 있는 경우는 흔하지 않다. 따라서 모든 가능한 원인을 체계적으로 검토하여 예방접종이 원인인지, 그렇지 않은지, 불확실한지 판단하여야 한다.

○ 개인 수준의 인과성 평가를 위한 기준은 아래와 같다.

- 시간적 선후관계(temporal relationship): 유해사례에 앞서 예방접종이 이루어져야 한다.
- 확정적 증거(definitive proof): 백신이 유해사례를 일으켰다고 증명할 수 있는 임상적 혹은 실험실적 증거이다. 확정적 증거가 발견되는 경우는 드물지만, 약독화 생백신에서 발견된 사례가 있다.
- 인구 집단 수준에서의 증거(population-based evidence): 인구 집단 수준에서의 조사를 통해 해당 백신이 특정 유해사례의 발생을 증가시키는지 확인한 결과
- 생물학적 타당성(biological plausibility): 인구 집단 수준에서의 증거가 불확실한 경우, 기존의 이론이나 지식에 비추어볼 때 특정 유해사례가 해당 백신으로 인해 발생할 수 있는지 검토한다.
- 다른 가능한 원인: 예방접종과 무관한 다른 가능성이 높은 원인이 있는지 확인하여야 한다.
- 유해사례의 과거력: 유해사례가 발생한 사람이 같은 백신에 대해 비슷한 유해사례가 발생했던 과거력이 있는지 확인한다. 다른 약물과 달리 예방접종에 있어서 이러한 경우는 매우 드물다.

(3) 실마리 정보의 조사

○ 실마리 정보(signal)란 "자료원(관찰이나 실험 포함)으로부터 얻어진 정보로서 중재와 사건 사이에 이전에 알려지지 않은 인과관계가 있을 가능성이나 이미 알려진 관계의 새로운 측면을 시사하여 이를 확인하여야 할 충분한 개연성이 있다고 판단되는 것(information that arises from one or multiple sources (including observations and experiments) which suggests a new potentially causal association, or a new aspect of a known association, between an intervention and an event or set of related events, either adverse or beneficial, that is judged to be of sufficient likelihood to justify verificatory action)"을 말한다.[34] 유해사례 뿐만 아니라 감시 자료나 집단 발생 조사, 비임상 자료와 같은 실마리 정보를 검토하여 추가적인 자료 수집이나 검증이 필요한지 확인하여야 한다.

4) 예방접종 후 이상사례의 인과성 검토 대상의 선택

○ 인과성 검토 대상은 아래 사례들에 중점을 두어 선택하여야 한다.

- 중대한 이상사례

34) Kohl KS, Gidudu J, Bonhoeffer J, Braun MM, Büttcher M, Chen RT, et al. The development of standardized case defi nitions and guidelines for adverse events following immunization. Vaccine 2007;25:5671-4.

- 예상되는 발생률에 비해 더 많이 발생하거나 더 심하게 발생하는 사례
- 공중보건에 영향을 줄 가능성이 있는 실마리 정보

○ 이외에도 WHO는 인과성 검토 위원회가 필요하다고 판단하면 아래와 같은 사례들도 검토하도록 권고한다.
- 접종 오류의 가능성이 있는 유해사례(세균 감염이나 심한 국소 반응, 패혈증 등)
- 코로나19 예방접종 후 1년 이내 발생한 원인 불명의 중요한 이상사례
- 부모나 가정, 지역사회에 큰 우려를 일으키는 이상사례

○ 인과성 검토를 시작하기 전에 아래와 같은 4개의 전제 조건을 만족해야 한다.
- **이상사례의 사례 조사가 완료되어야 한다.** 충분하지 않거나 부적절한 자료로 너무 일찍 평가하면 잘못된 결론에 이를 수 있다.
- 사례와 관련된 **모든 구체적 정보에 접근 가능해야 한다.** 이는 사례 조사서뿐만 아니라 실험실 검사나 부검 결과 등을 포함한다.
- **적절한 진단이 이루어져 있어야** 한다.
- **사례 발생 이전에 투여한 모든 백신과 약물이 확인**되어야 한다.

5) 코로나19 예방접종 후 이상사례의 인과성 평가에 있어 고려사항

○ 코로나19 예방접종은 새로운 작용 기전을 통해 작용하는 백신을 단기간에 많은 사람들에게 접종하였기 때문에, 이상사례의 인과성 평가 시 아래와 같은 사항을 고려하여야 한다.
- 예방접종 외의 다른 원인: 인구 집단에서 해당 사례의 기저 발생률을 미리 산출하는 것이 중요하며, 특히 원인이 될 수 있는 만성 질환이 있는 성인에 있어 도움이 된다.
- 코로나19백신 및 예방접종과 이미 알려진 인과 관계
- 새로운 접종 및 백신 보관 요구사항: 일부 백신은 특별한 보관 조건을 필요로 하므로 접종 관련 오류의 위험이 더 클 수 있다.
- 다양한 연령군
- Vaccine-enhanced COVID-19: 일부 생백신에서 vaccine-enhanced disease가 보고된 바 있으나, 현재까지의 증거로는 코로나19 예방접종이 유사한 반응을 유발한다는 근거는 없다. 하지만 가능성이 완전히 배제된 것은 아니다.

6) 특별관심 대상 이상사례

○ 특별관심 대상 이상사례(adverse event of special interest, AESI)는 제약회사의 상품이나 프로그램과 연관된 과학적/의학적 우려가 있는 사건으로서, 연구자가 지속적으로 감시하고 제약회사와 신속하게 소통하는 것이 적절하다고 판단되는 것(adverse event of special interest (serious or non-serious) as an event of scientific and medical concern specific to the sponsor's product or programme, for which ongoing monitoring and rapid communication by the investigator to the

sponsor can be appropriate)을 말한다.[35] 예방접종과 관련해서는 백신 제품과 인과관계가 있을 가능성이 있고 의학적으로 의미 있는 사례로서 주의 깊게 감시하고 추가 연구를 통해 확인할 필요가 있어 사전에 정해둔 것을 말한다. 따라서 AESI는 예방접종 이후에 발생하는 사례만을 포함하는 것이 아니고, 미접종군에서도 발생하는 사례 중 예방접종과 연관성이 있을 가능성이 있는 중요한 것들을 능동 감시하기 위해 선정하는 것이다.

○ AESI로 흔히 고려되는 것들은 아래와 같다.

- 길랭-바레 증후군
- 급성파종성뇌척수염
- 아나필락시스
- 새로운 접종 기전과 연관되었을 가능성이 있는 중대한 사례
- 보강제(adjuvant)와 연관되었을 가능성이 있는 중대한 사례
- 백신 실패나 면역원성과 연관된 중대한 사례
- 특정 집단에게 중요할 가능성이 있는 사례

나. 백신 유해사례 평가 관련 자료원 및 역학적 연구방법 소개

1) 국내 백신 유해사례 평가 자료원

□ **예방접종등록자료**

(1) 개요

○ 일반적인 진료기록과는 달리 예방접종기록은 지역 및 집단, 국가적인 차원에 영향을 미치는 정보를 의미한다. 이러한 정보를 토대로 하여 특정 지역 및 집단에서의 예방접종률을 파악하고, 낮은 접종률을 보이는 집단을 효과적으로 관리함으로써 감염병 확산을 선제적으로 예방할 수 있다. 이를 위해 우리나라는 2002년부터 예방접종등록사업을 시작하였으며, 주민등록번호라는 고유 개인식별번호가 존재하기 때문에 다른 공적 자료와 연계하여 지역, 연령 및 사회경제적 특성 등의 파악이 용이하다. 예방접종통합관리시스템(Korea Immunization Registry Information System, KIRIS)은 예방접종 등록표준 모듈 보급 등의 사업기반을 구축한 1기 사업(2002–2005년)과 데이터베이스 활용 범위를 확대 구축한 2기 사업(2006–2009년)을 통해 발전되어 왔으며, 현재까지 본 시스템을 지속적으로 고도화하는 작업을 수행하고 있다.[36]

○ 본 시스템을 통해 각 의료기관에서 개별적으로 관리하던 기존 예방접종기록정보가 전산화 및 표준화되었고, 어린이 국가예방접종 지원사업 등을 통해 전산등록된 기록을 바탕으로 예방접

35) Guidance for Industry E2F Development Safety Update Report. Available from: https://www.fda.gov/media/71255/download. Accessed 22 November 2020.
36) 박진주 외. 예방접종통합관리시스템 내 국가예방접종 등록자료의 품질관리. 주간 건강과 질병 제9권 제43호 p867-870.

종 비용을 국가에서 지원함으로써, 예방접종에 대한 홍보와 전산등록을 유도하고 있다. 이렇게 구축된 전산등록시스템에 대한 자료의 품질관리를 지속적으로 수행하고 있으며, 기준에 어긋나는 데이터는 공문을 통해 보건소와 같은 의료기관으로 환류하여 전산상으로 신속하고 효율적으로 수정할 수 있는 품질관리 모니터링 시스템도 존재한다.

○ 예방접종등록자료는 예방접종통합관리시스템에 전산화된 자료를 추출하여 분석 가능한 형태로 만들어진 자료로, 피접종자 정보, 보호자 정보, 예방접종 정보 등으로 구성되어 있다. 현재 국가예방접종사업으로 등록되어 지원사업을 진행하고 있는 백신의 접종기록을 확인할 수 있다. 특히, 특정 집단에서 몇몇 백신에 대해 2014년부터 백신비 및 접종 시행비 전액 지원을 통해 무료예방접종이 시행되면서 대부분의 백신 접종기록이 전산화가 되며, 국가예방접종사업에 해당되지 않는 백신이더라도 접종내역 등록이 가능하다.

○ 백신 이상사례 인과성 평가 연구에서는 전산화된 예방접종등록자료를 활용하여 피접종자의 백신 접종 이력을 확인하고, 건강보험청구자료와의 연계를 통해 의료이용 내역과 결과변수의 시간적 선후 관계를 확인하여 인과성 평가를 수행할 수 있다.

(2) 예방접종등록자료의 구조

① 자료원 구조

○ 일반적인 예방접종등록자료는 크게 피접종자 정보, 접종내역 정보로 나뉘어진다. 피접종자 정보는 백신을 접종받는 사람의 정보로써 피접종자 주민등록번호, 성별, 생년월일, 취학 여부, 취약 계층 여부, 수두 자연면역 여부, 인플루엔자 고위험군 여부 등 여러 가지 정보들이 전산화될 수 있다. 그러나 필수적으로 기입하여야 하는 항목으로는 피접종자 주민등록번호와 실제 생년월일이다.

○ 접종내역 정보는 접종 일련번호, 접종년월일, 접종코드, 접종차수, 비용 상환 청구코드, 롯트번호, 백신코드, 백신 유효기간, 접종 의사명, 적기 정보 구분코드, 인적관할 요양기관코드, 접종 상위 요양기관코드, 접종방법 명칭, 접종 부위 명칭, 백신의 접종 용량, 피접종자의 접종 시 개월 수, 피접종자 주민등록번호, 피접종자 연령, 전산등록년월일에 대하여 필수적으로 보고하게 되어 있다. 따라서, 필수 보고 변수를 제외한 나머지 변수에 대해서는 결측치가 많으며, 이러한 변수들을 활용하는 데에 주의를 요한다.

○ 피접종자 정보와 접종내역 정보는 편의상 구분된 것이며 실제 데이터는 예시와 같이 하나의 큰 데이터로 주어진다. 특히, 개인정보보호를 위해 익명화되어 제공되며, 주민등록번호 및 실제 생년월일 등도 동일한 이유로 주어지지 않고, 접종 당시 연령과 출생 년도만 제공이 된다.

표 4-3-1. 예방접종등록자료의 구조(예시)

피접종자 일련번호	피접종자 접종 당시 연령	백신종류	접종차수	접종방법	접종부위	접종일
1	34	백스제브리아주	2	근육	위팔 삼각근	YYYYMMDD
2	65	코미나티주	2	근육	위팔 삼각근	YYYYMMDD
3	42	코비드-19백신얀센주	1	근육	위팔 삼각근	YYYYMMDD
4	27	스파이크박스주	2	근육	위팔 삼각근	YYYYMMDD
5	61	뉴백소비드프리필드시린지	2	근육	위팔 삼각근	YYYYMMDD

① 예방접종등록자료의 변수

표 4-3-2. 예방접종등록자료 피접종자 정보 변수

코딩 변수 명	코딩 타입	변수 설명
PATNUM	NUMBER (13)	**피접종자_일련번호**
PTNT_RRN	VARCHAR2 (31)	**피접종자_주민등록번호**
NWBY_YN	VARCHAR2 (10)	**13자리, 7자리 피접종자 구분코드**
PATNAM	VARCHAR2 (80)	피접종자_성명
PTNT_RLBR_YMD	VARCHAR2 (8)	**피접종자_실제생년월일**
PRTR_NM	VARCHAR2 (80)	보호자_성명
PRTR_RRN	VARCHAR2 (31)	보호자_주민등록번호
PPRLR_CD	VARCHAR2 (30)	피접종자_보호자관계_코드
PTNT_ZIPADDR	VARCHAR2 (300)	피접종자_우편번호주소
PTNT_DTLADDR	VARCHAR2 (300)	피접종자_상세주소
PTNT_ZIPCD	VARCHAR2 (10)	피접종자_우편번호
PTNT_EML_ADDR	VARCHAR2 (80)	피접종자_이메일_주소
TWNS_TPCD	VARCHAR2 (2)	피접종자_쌍둥이_구분코드
INPT_ORGCD	VARCHAR2 (15)	입력_요양기관코드
UDAT_MDIN_CD	VARCHAR2 (15)	수정_의료기관_코드
HOMFOR_TPCD	VARCHAR2 (5)	내외국인_구분코드
PTNT_MTNO_TOFMN	VARCHAR2 (15)	피접종자_휴대폰번호_국번
PTNT_MTNO1	VARCHAR2 (15)	피접종자_휴대폰번호1
DVLP_CMNM	VARCHAR2 (80)	데이타(입력/수정) 개발업체명
PTNT_TLNO_IDNO	VARCHAR2 (15)	피접종자_전화번호_식별번호
PTNT_TLNO1	VARCHAR2 (15)	피접종자_전화번호1
PTNT_IINSU_AGRM_YN	VARCHAR2 (1)	피접종자_개인정보이용_동의_여부

코딩 변수 명	코딩 타입	변수 설명
SEXCD	VARCHAR2 (2)	성별코드
ADSP_USE_YN	VARCHAR2 (1)	행정지원_사용_여부
CMPN_USE_YN	VARCHAR2 (1)	전산_사용_여부
SCCH_USE_YN	VARCHAR2 (1)	취학아동_사용_여부
PBP_USE_YN	VARCHAR2 (1)	B형간염수직감염_사용_여부
SCST_TPCD	VARCHAR2 (10)	피접종자 취약계층 구분코드
FCCH_RLBR_YN	VARCHAR2 (1)	시설아동_실제생년월일_여부
CHCK_NTIM_YN	VARCHAR2 (1)	수두_자연면역_확인여부
INFL_HGHR_YN	VARCHAR2 (1)	인플루엔자_고위험군_여부
SMS_RCPT_AGRM_YN	VARCHAR2 (1)	SMS_수신_동의_여부
RSDN_STUSCD	VARCHAR2 (10)	피접종자 안행부확인 거주상태코드
PTNT_DTH_YMD	VARCHAR2 (8)	피접종자_사망_년월일
PCPH_ORGCD	VARCHAR2 (15)	피접종자 관할 보건기관코드
LDNCD	VARCHAR2 (15)	피접종자 법정동_코드
RDNM_CD	VARCHAR2 (20)	피접종자 도로명_코드
DGM_SEQ	VARCHAR2 (20)	피접종자를 등록한 도우미회원_일련번호
INMN_SEQ	VARCHAR2 (20)	입력자_일련번호
RGST_YMD	VARCHAR2 (8)	등록_년월일
RGST_HMS	VARCHAR2 (8)	등록_시분초
UPUS_SEQ	VARCHAR2 (20)	수정자_일련번호
UDAT_YMD	VARCHAR2 (8)	수정_년월일
UDAT_HMS	VARCHAR2 (8)	수정_시분초

: 필수 등록 정보

표 4-3-3. 예방접종등록자료 접종내역 정보 변수

코딩 변수 명	코딩 타입	변수 설명
VCNNUM	NUMBER(13)	**접종_일련번호**
VCNYMD	VARCHAR2 (8)	**접종년월일**
PATNUM	NUMBER(13)	**피접종자_일련번호**
VCN_ORGCD	VARCHAR2 (15)	접종_요양기관코드
VCNCD	VARCHAR2 (10)	**접종코드(감염병_코드)**
VCNTME	NUMBER(2)	**접종차수**
RQUS_CD	VARCHAR2 (10)	**비용상환_청구코드**

코딩 변수 명	코딩 타입	변수 설명
LOTNUM	VARCHAR2 (50)	**롯트번호**
VACCD	VARCHAR2 (5)	**백신코드**
VAC_AVPR_YMD	VARCHAR2 (8)	**백신_유효기간_년월일**
RGSR_SEQ	VARCHAR2 (20)	등록자_일련번호
VCN_DCTR_NM	VARCHAR2 (80)	**접종_의사_명**
PRTM_INFM_TPCD	VARCHAR2 (2)	**적기_정보_구분코드**
PCPH_ORGCD	VARCHAR2 (15)	**인적관할_요양기관코드**
VCN_UPR_ORGCD	VARCHAR2 (15)	**접종_상위_요양기관코드**
VCN_MTHD_NM	VARCHAR2 (100)	**접종방법_명칭(ex.피하,근육주사)**
VCN_STNM	VARCHAR2 (30)	**접종_부위_명칭(ex.삼각근)**
VCN_CPCT	NUMBER (5,2)	**백신(로트)의 접종용량**
PTNT_MMCNT	NUMBER (4)	**피접종자의 접종 시 개월수**
PMDXE_DCTR_NM	VARCHAR2 (80)	예진표를 작성한 의사성명
DVLP_CMNM	VARCHAR2 (80)	접종 데이타(입력/수정) 개발업체명
PTNT_RRN	VARCHAR2 (31)	**피접종자_주민등록번호**
PTNT_AGE	NUMBER (4)	**피접종자_접종당시_연령**
CMPN_SRVC_TPCD	VARCHAR2 (2)	전산_서비스_구분코드
PCHRF_TPCD	VARCHAR2 (5)	적기적합_구분코드
PTNT_ZIPCD	VARCHAR2 (10)	피접종자_우편번호
INPT_ORGNM	VARCHAR2 (80)	입력_요양기관명
INPT_ORGCD	VARCHAR2 (15)	입력_요양기관코드
HOMFOR_TPCD	VARCHAR2 (2)	내외국인_구분코드
PRTR_RRN	VARCHAR2 (31)	보호자_주민등록번호
REIN_YN	VARCHAR2 (1)	재접종_여부
IMPR_DTLS	VARCHAR2 (500)	부적합_내역
ADSP_USE_YN	VARCHAR2 (1)	행정지원_사용_여부
CMPN_USE_YN	VARCHAR2 (1)	전산_사용_여부
SCCH_USE_YN	VARCHAR2 (1)	취학아동_사용_여부
PBP_USE_YN	VARCHAR2 (1)	B형간염수직감염_사용_여부
RGST_YMD	VARCHAR2 (8)	**전산등록년월일**
RGST_HMS	VARCHAR2 (8)	전산등록시분초
CLBS_ORGNM	VARCHAR2 (80)	접종기관이 폐업한 경우 폐업기관명

코딩 변수 명	코딩 타입	변수 설명
SRCYK_CTNT	VARCHAR2 (60)	보건정보시스템에서 사용하는 유일키값
MMDCS_OPN	VARCHAR2 (1000)	의학적_소견
MOPAS_TRAN_TPCD	VARCHAR2 (10)	피접종자 안행부 확인여부
UPUS_SEQ	VARCHAR2 (20)	수정자_일련번호
UDAT_YMD	VARCHAR2 (8)	수정일자
UDAT_HMS	VARCHAR2 (6)	수정시간
NWBY_YN	VARCHAR2 (10)	13자리,7자리 피접종자 구분코드
NIP_ORG_TPCD	VARCHAR2 (1)	NIP기관참여여부
MMDCS_CD	VARCHAR2 (4)	의학적소견_코드
VCN_ORGNM	VARCHAR2 (80)	접종_기관명

: 필수 등록 정보

■ 건강보험청구자료

(1) 개요

○ 건강보험청구자료는 5천만 명이 넘는 인구 규모를 바탕으로 국내 자료원 중 의약품에 관하여 가장 많은 데이터를 얻을 수 있으며, 급여 청구된 항목에 대하여 임상 정보를 얻을 수 있다. 건강보험청구자료는 개별 환자에 대한 추적관찰이 가능하기 때문에 약제 장기 사용에 따른 안전성 연구, 효과 평가 등에 적합하며, 5천만 국민의 인구학적 정보 및 의료 이용기록을 포함하고 있으며, 급여 청구에 필요한 정보의 충실도가 높다. 따라서 전체 인구집단을 대상으로 하는 후향적 코호트 연구를 설계에 적합하며 외적 타당도가 높은 연구를 수행할 수 있다.

○ 그러나 임상검사 정보가 부족하며 증상의 중증도과 관련된 정보를 확인할 수 없고, 건강보험 비급여 의료 기록은 확인할 수 없다는 단점이 있어, 현재 우리나라 건강보험체계에서 비급여로 접종되는 백신에 대한 기록은 존재하지 않는다.

○ 국내에는 건강보험공단과 건강보험심사평가원에서 연구자들에게 청구자료를 제공하고 있으며, 두 자료는 근본적으로는 동일하나, 신청 절차, 데이터 추출, 자료연계, 분석 방식에 따라 약간의 차이를 보인다. 예를 들어, **건강보험 공단자료는 통계청을 통해 사망자료, 사망원인에 대한 연계가 가능하여 특정 사유에 의한 사망 정보를 획득할 수 있어 사망 관련 연구 수행 시 적합한 자료**가 될 수 있지만, 건강보험심사평가원자료는 사망정보가 제한적으로 주어지기 때문에 연구자의 연구 목적에 따라 두 자료원을 적절하게 선택하여 분석하는 전략이 필요하다.

(2) 건강보험청구자료의 구조

① 자료원 구조

○ 연구용 건강보험 청구자료는 환자의 인구사회학적 정보, 진단상병, 의약품 처방내역 등 의료이용에 대한 자료가 포함되어 있으며, 명세서, 원내진료내역, 상병내역, 원외처방내역으로 구성되어 있다. 특히, **우리나라 청구자료의 장점 중 하나는 행위별 수가제(fee-for-service)로 인해 외래에서의 의약품 처방 정보뿐만 아니라, 환자의 입원 시 약물노출정보가 모두 포함되었다는 점이다.**[37] 단, 포괄 수가제를 적용하는 일부 질환의 경우 약물 처방내역이 청구되지 않을 가능성이 있으며, 급여로 인정된 중재 및 의약품 기록에 한해서만 확인이 가능하다.

○ **중재 기록은 수가코드 등으로 확인**할 수 있으며, 의약품 처방 기록의 경우 투약시기, 투약량, 투약기간 등의 정보를 포함하고 있다. 자료를 요청하여 분석 시에는 명세서 공통내역, 진료내역, 수진자 일반내역, 처방전 교부 상세내역 등에서 분석하고자 하는 정보를 요청하여 활용할 수 있다.

② 건강보험청구자료의 변수

○ 건강보험청구자료는 자격 및 보험료 테이블(건강보험공단만 제공), 명세서 테이블, 진료내역 테이블, 상병내역 테이블, 처방전 교부내역 테이블로 구성되어 있으며, 이 외에 **건강검진자료 및 사망원인자료 등을 연계하여 활용 가능**하다.

환자 정보	약물정보(입원)	약물정보(외래)	상병정보(입원)	상병정보(외래)	요양기관정보
• 개인일련번호	• 처방전일련번호	• 처방전일련번호	• 처방전일련번호	• 처방전일련번호	• 요양기관번호
• 처방전일련번호	• 요양개시일	• 요양개시일	• 요양개시일	• 요양개시일	• 시도코드
• 요양기관번호	• 일반명코드	• 일반명코드	• 상병코드	• 상병코드	• 기관종별코드
• 연령	• 1회 투여량	• 1회 투여량	• 상병일련번호	• 상병일련번호	• 병상 당의사수
• 성별	• 1일 투여량	• 1일 투여량	• 특정기호구분	• 특정기호구분	• 병상 수준
• 보험자격구분	• 총투여일수	• 총투여일수	• 진료과목코드	• 진료과목코드	• 기준년월
• 기준연도	• 진료과목코드	• 진료과목코드	• 입원일수		
	• 입원일수				

그림 4-3-1. 건강보험청구자료의 변수명

37) Lai EC, Man KK, Chaiyakunapruk N, et al. Brief Report: Databases in the Asia-Pacific Region: The Potential for a Distributed Network Approach. Epidemiology 2015;26:815-820.

표 4-3-4. 건강보험공단자료의 활용

구분		건강보험공단자료
자료 완결성		급여 약물내역 및 진단명(전국민 대상)
자료 접근성		공단 맞춤형 자료 (코로나19백신 연구용 자료 정보 공개)
전수자료	자료명	맞춤형연구자료(DB)
	특징	· 원시청구명세서 진료내역 제공 · 보건의료분야 연구기관 및 단체에 제공 · 개인정보 비식별화 · 연구자가 원하는 조건의 자료 제공 *건강보험공단자료의 경우, 정책연구가 아닐 시 일정비율로 무작위추출하여 제공
표본자료	자료명	맞춤형 표본코호트 자료
	특징	· 환자단위로 표본추출한 진료내역 · 2006년 100만명 표본추출 대상자의 10년간 기록 · 연구목적에 따라 표본코호트 2.0 DB (100만명) 건강검진코호트DB (51만명) 노인코호트DB (55만명) 직장여성 코호트DB (18만명) 영유아검진 코호트DB (8만여명)제공
제공 범위		명세서 DB, 진료내역 DB, 상세내역 DB 등
자료 연계	백신접종	가능
	국립암센터	가능
	국공립병원	가능
	통계청	가능
분석 방식		공단 직접 방문하여 분석 (단, 표본자료는 원격 분석 가능)

□ **자료원 연계의 필요성**

○ 백신 이상반응의 인과성 평가를 위해서는 피접종자의 백신 접종내역과 의료이용내역이 필수적으로 요구되며, 그 시간적 선후관계가 중요한 고려사항이다. 국외 일부 건강보험청구자료의 경우에는 백신 접종정보가 포함되어 단일 자료원으로 백신 인과성 평가를 수행할 수 있으나 우리나라와는 건강보험체계가 다르기 때문에 이러한 상황에 대한 고려가 필요하다.

○ 일반적으로 우리나라 전국민의 의료이용 데이터는 건강보험공단 혹은 건강보험심사평가원의 청구자료로써 기록이 되나, **백신의 경우에는 다른 질병 치료제와 달리 감염병의 예방을 목적으로 사용되는 의약품이기 때문에 비급여로 사용**되며 건강보험청구자료에 기록되지 않는다. 반면, 국내 백신 피접종자들의 접종내역에 관한 정보는 질병관리청의 예방접종자료에 전산으로 등록이 되나 기본적인 인구학적 특성에 관한 자료만 존재하고 피접종자의 의료이용내역은 기록되지 않는다. 이처럼 **현재 국내에서는 백신 접종내역과 의료이용내역에 대한 정보를 모두 제공하는 자료는 존재하지 않기 때문에 단일 자료원만을 활용하여 백신 이상반응의 인과성 평가를 하는 것은 불가능**하다.

○ 따라서, 국내 자료원을 활용한 백신 이상반응 인과성 평가를 위해서는 의료이용내역을 포함하는 건강보험청구자료와 백신 접종 내역을 포함하는 예방접종등록자료를 연계하여 분석하는 전략이 필요하다. **건강보험공단과 코로나19백신의 연계자료를 연구용으로 2022년 4월 중 제공 예정**에 있으며, 건강보험공단 맞춤형 자료 신청방법은 아래와 같다.

a) 건강보험공단 자료는 국민건강보험자료 공유서비스에 접속 후, 국민건강보험자료 공유서비스 메인화면에서 '데이터신청-맞춤형연구DB-신청하기'접속 (https://nhiss.nhis.or.kr/bd/ay/bdaya001iv.do)

b) 맞춤형자료요청내역서를 작성하여 연구대상자를 정의하고 요청변수를 신청함.

c) 의약품 자료(원내처방(T30), 외래처방(T60)) 신청 시 약제활용계획서 업로드

(a) 연구대상 약제와 병용약물 코드를 정리하여 약제활용계획서에 첨부

(b) 약제목록은 "약제급여목록 및 급여상한 금액 표" 참고(http://www.hira.or.kr/bbsDummy.do?pgmid=HIRAA030014050000)

d) 자료추출조건 정의

(a) 포함조건: 연구기간, 상병코드, 약제주성분 코드를 지정하여 포함하고자 하는 연구대상자를 정의함.

(b) 제외조건: 상병코드, 약제주성분 코드로 특정 과거력이 있는 환자를 제외함.

(c) 요청변수: 신청가능 데이터셋은 크게 자격테이블, 명세서테이블(T20), 진료내역(T30), 상병내역(T40), 처방전교부상세내역(T60)이 있음.

a) 건강보험공단에서는 통계청과 연계한 사망자료 신청 가능
b) 건강보험공단 건강검진자료를 신청하여, 흡연, 음주, 체질량지수를 비롯한 생활습관 변수 및 임상적 수치를 신청할 수 있음.

□ **건강보험청구자료와 통계청 사망자료 활용을 위한 정책적 개선의 필요성**

○ 건강보험청구자료 및 통계청 사망자료 활용하는 연구에서의 정책적 개선이 필요한 지점은 **데이터제공의 시의성**이다. 특히 백신의 안전성에 대한 신속한 근거자료의 생성은 효과적인 감염병 예방을 위해 필수적으로 요구되며, 이 과정에서 백신 안전성 평가를 위해 지체 없이 자료가 제공될 필요가 있다. 하지만 현재 제공되는 건강보험청구자료의 청구용 데이터의 경우, 분석 서버의 한계와 데이터 추출 지연 등으로 인해 짧게는 3개월에서 늦게는 6개월까지 분석 자료의 제공이 지연될 수 있다. 따라서, 이를 시의적절하게 사용할 수 있도록 연구용 자료 제공까지 소요되는 시간을 최소화하는 것이 필요하다.

○ 또한, 통계청 사망자료(사망여부/사망원인)의 연계와 제공이 시의적절하게 이루어져야 한다. 현재, 사망원인 데이터는 1년 이상 자료연계가 되지 않고 있다. 이로 인해 감염병 예방과 보건문제 해결에 필요한 초과사망률 평가 등의 진행이 불가능한 상황이다.

○ 다음으로는 타당도 문제를 고려해야 한다. **건강보험청구자료의 진단명에 대한 타당도 평가와 타당도 보완을 위한 알고리즘 개발이 병행**되어야 한다. 예를 들어, 뇌졸중의 경우에는 진단명 코드로 급성 여부가 구분되지 않기 때문에 정확한 평가를 하기에는 한계가 있다. 다빈도 심혈관계 질환 등에 대한 진단명 타당도 연구가 수행된 적 있으나, 여러 연구자들이 활용하는 다양한 진단명에 대한 타당도는 달려져 있지 않은 경우가 대부분이다. 또한, 최근의 보장성 강화정책으로 인한 case identification algorithm의 문제에서 기인한 비뚤림의 가능성이 존재한다. **현재 코로나19백신 유해사례 평가대상에 대한 타당도 평가가 부족**하고, 그렇기 때문에 건강보험청구자료뿐만 아니라 진단명 타당도 이슈가 해결된 다른 자료원 역시 고려되어야 한다.

○ 마지막으로 **법적 정합성 즉, 자료연계와 법적 근거가 마련**되어야 한다. 현재 한국보건의료연구원, 한국의약품안전관리원 등에서 자료연계기능을 가지고는 있으나, 행정적으로 시의적절하게 이루어지지 않고 있다. 또한, 기존 법안에는 국공립 기관만 주민등록번호를 이용한 자료연계를 허용하고 있고, 사립병원은 포함하지 않아서, **자료의 대표성이 떨어질 수밖에 없는 구조적 한계**를 내포하고 있다. 미국 FDA의 센티넬의 공통데이터모델(common data model)은 환자 식별자를 통해 다양한 자료원을 연계할 수 있는데, 국내에서도 이를 벤치마킹하여 가용 자료원을 최대한으로 활용할 수 있는 자료연계가 필요하다.

2) 백신 이상반응 인과성 평가 연구설계

○ 백신 이상반응 인과성 평가 수행을 위해서는 연구대상 백신과 관심 건강결과변수에 따라 적합한 연구 디자인의 선택이 매우 중요하다. 코호트 연구는 질병발생의 원인으로 가정한 요인 또는 연구대상 백신의 노출상태에 따라 인구집단을 구성하고, 일정기간 동안 추적관찰하여 특정 이상반응 발생 여부를 확인하는 연구이다. 관찰연구 중 근거의 수준이 가장 높으며, 관심대상 백신이 희귀할 때 사용하기 적합하다. 하지만, **접종률이 높은 백신의 경우, 비노출군 집단을 확보하는 것이 어려울 수 있다.** 따라서 연구대상 백신에 따라, 자신을 대조군으로 사용하는 연구설계를 채택해야 되는 경우가 존재한다.

표 4-3-5. 백신 유해반응 인과성평가 연구설계의 종류

연구 설계 종류	주요 특징	조사방법의 예
관찰연구(observational study)		
코호트 연구	연구대상을 시간경과에 따라 추적 관찰한다.	연구가 시작되는 시점에서 연구대상자의 백신 노출 여부에 따라, 연구대상자를 추적 관찰하여, 접종과 비접종군에서의 결과변수 발생률을 조사한다.
자신대조환자군 연구 혹은 자신대조위험구간 연구	연구기간동안 백신접종과 유해반응이 발생한 연구대상을 선정한다.	백신 접종일 기준으로 위험구간과 대조구간에서의 결과변수 발생률을 조사한다.
일반인구집단의 관찰발생률/기대발생률 비교	백신 도입 이전 일반인구집단의 특정이상반응 발생률을 산출한다.	백신 도입 이후의 관찰발생률과, 백신도입 이전의 관찰발생률을 기반으로 한 기대발생률을 산출하고, 이를 비교하여 인과성을 추정한다.

□ 코호트연구(Cohort study)

(1) 코호트 연구의 특징

○ 코호트 연구는 관심 백신 접종군과 비교군(comparator group)으로 나누어서 두 군 사이에서 건강결과변수의 발생을 비교하는 것이 특징이다. 접종군과 비교군을 일정한 관찰 기간을 두어 추적관찰하며, 건강결과변수 발생의 유무 조사를 통해 발생률, 상대위험비, 절대위험도 등을 구할 수 있다.

○ 코호트 연구의 모식도는 그림 2와 같다. 백신 접종일 기준으로 노출정의일(index date)를 설정 하고, 그 시점을 기준으로 설정한 결과변수발생 위험구간(risk interval; risk window) 동안의 결과변수 발생을 관찰한다. 이때의 관찰기간은 결과변수의 임상적 특징에 따라 달라질 수 있으나, 대개 백신 유해반응 연구에서의 결과변수는 급성적인 점을 고려해 보통 수일에서 수주로 설정한다.

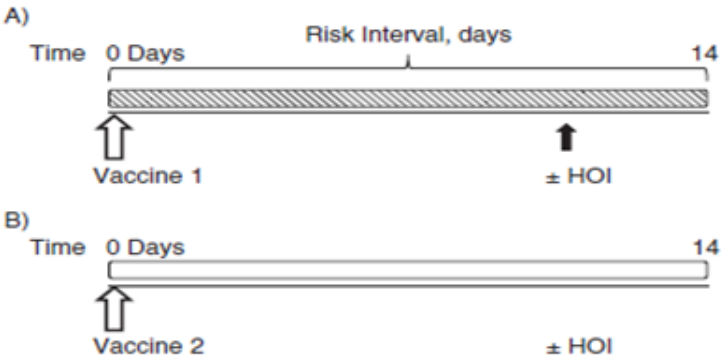


그림 4-3-2. 코호트 연구의 모식도(예시) 출처: M Baker. AJE 2015:181 (8)

(2) 연구대상자 선정

○ 코호트 연구의 경우 관심 백신의 접종 혹은 노출 유무에 따른 군 간의 비교를 수행하기 때문에 **적절한 비교군을 선택하는 것이 연구 결과 산출에 핵심적인 요소로 작용**한다. 비교군 선정에 있어 관심 백신 이외에 다른 백신을 접종 받은 사람을 비교군으로 선정하거나 백신 접종을 받지 않은 사람을 비교군으로 하는 등 크게 두 가지의 방법이 고려 될 수 있다. 따라서 인구집단에서의 백신 접종률 사전조사를 통해, 관심 백신의 접종률이 매우 높은 경우에는 비접종군 선정이 어려울 수 있고 이런 상황에서는 다른 백신을 접종 받은 집단을 비교군으로 선정하는 방법을 채택해야 된다. 백신 접종률이 높은 상황에서는 비접종군의 대상자 수가 매우 적어 통계적 검정력이 낮아지는 현상이 나타날 수 있으며, 이는 비교성을 매우 떨어뜨리기 때문에, 코호트 연구설계 대신 자기 자신을 비교군으로 하는 연구설계를 채택해야 되는 경우도 존재한다.

○ 적절한 비교군 선정에 실패할 시 선택 비뚤림(selection bias) 발생 위험이 커져 내적타당도가 떨어질 수 있으며, 연구결과에 대한 일반화가능성(generalizability)이 떨어져 올바른 연구결과를 얻기 어려울 수 있다.

① 다른 백신을 접종 받은 사람을 비교군으로 하는 경우

- 비교군을 활성 비교군(active comparator)으로 활용할 시 두 군 간의 특성이 비슷해지며 비교성이 높아져 연구의 내적타당도를 높일 수 있기 때문에 비접종군을 선정하는 방법보다 권장된다.

② 백신 접종을 받지 않은 사람을 비교군으로 선정하는 경우

- 동일 인구집단에서 다른 백신을 접종받는 경우가 아니거나, 다른 백신을 비교군으로 사용할 수 없는 경우에만 사용하는 것이 권고된다. 이들은 백신 접종군과 비교하였을 때 그 특성이 다를 수 있으며 질병 등의 위험에 취약한 계층일 가능성이 있어 비교성이 떨어지고 내적타당도를 낮출 수 있기 때문에 연구결과 해석에 주의를 요한다.

표 4-3-6. 백신 유해반응 인과성평가 코호트연구에서 비교군 선정 방법

백신을 접종받지 않은 군	다른 백신을 접종 받은 군
• 동일 인구집단에서 다른 백신을 비교군으로 사용할 수 없는 경우 • 의료기관 방문 일자를 index date로 함. • Unvaccinated 는 Vaccinated와 성격이 다를 수 있음: 중요한 교란요인들에 대하여 매칭이 필요(PS 매칭 포함)	• 동일 인구집단에서 다른 백신을 접종받는 경우 사용 가능 • 백신 접종 받은 날짜를 index date로 함. • 내적타당도가 비교적 높음에도 불구하고 매칭은 여전히 필요함.

(3) 코호트연구 수행 시 고려사항

○ 코호트 연구 수행 시 연구대상, 연구기간, 정의일, 추적관찰, 결과변수, 교란요인의 정의, 통계분석에 대한 고려가 이루어져야 한다. 연구 대상은 관심 백신 접종군과 비교군간의 비교성이 적절해야 하며, 연구 기간은 검정력을 충분히 확보하기 위해 적절한 기간이 필요하며, 계절성이 있는 백신 혹은 연도별 사용 양상이 달라지는 백신의 경우에는 이를 적절히 보정하거나 연구기간의 길이에 대해 설정 시 고려해야 된다. 주로 **다른 백신을 접종 받은 사람을 비교군으로 선정하는 것이 권고되며, 접종군과 비교군 간의 비교성 확보를 위해 성향점수**(propensity score, PS)**를 활용**하여 분석을 수행하는 것을 권장되며. 성향점수를 활용하여 짝짓기, 가중치 부여, 보정을 할 수 있으며, 이는 백신을 접종 받을 가능성을 보정할 수 있기 때문에 내적타당도를 더욱 높일 수 있다.

○ 코호트 연구에서는 관심 백신을 선정 후 여러 종류의 건강결과변수에 대한 관찰이 용이하다. 결과변수의 선정은 관심 백신에 대한 안전성 우려가 있거나, 환자사례보고 혹은 국가적, 세계적으로 이슈가 되고 있는 유해반응을 선정할 수 있으며 그 임상적인 특징을 고려하여 연구기간과 추적관찰 기간 등을 설정해야 한다. 교란요인은 관심 대상 백신 접종과 관련이 있으며, 결과변수에 영향을 미칠 수 있는 요인들을 선정해야 되며, 이에 해당하는 것으로 성별, 나이, 사회경제적 요인, 동반상병, 병용약물 등이 해당될 수 있다.

○ 통계분석은 기술적 통계와 분석적 통계를 모두 포괄하며 층화분석과 민감도분석을 수행하는 것이 권장된다. 연구대상자에 대한 기본적인 특성을 제시해야 하며, standardized mean difference (sd)를 활용하여 군 간의 특성의 차이를 확인한다. 연속형 변수의 경우에는 빈도와 분율을 내고, t-test를 진행하며, 범주형 변수의 경우에는 분율과 카이제곱 검정을 활용할 수 있으며, 다변량로지스틱회귀모형 혹은 콕스비례위험모형을 활용하여 상대위험비 혹은 위험비를 산출함. 민감도 분석은 본 분석으로 얻어진 결과의 완건성(robustness)을 확인하기 위해 수행하며, 백신 접종 후 관찰기간을 다르게 설정하여 민감도 분석을 진행하거나, 결과변수가 잠행성 질환(insidious disease)인 경우에 진단의 지연을 고려하여 위험구간을 조정하여 분석이 수행되어야 한다.

□ 자신대조환자군(Self-controlled case series) 연구

(1) 자신대조환자군 연구의 특징

○ 자신대조환자군 연구는 코호트 연구와는 달리 비교군을 따로 선정하지 않고 자기 자신을 대조군

으로 활용하는 연구이다. 건강결과변수의 특성을 고려하여 백신에 대한 위험구간을 선정하고, 전체 연구 기간에서 위험구간을 제외한 나머지 구간을 대조구간으로 설정하여 각 구간에서의 결과변수의 발생을 비교하여 발생비 등을 산출할 수 있다. 본 연구설계는 자기 자신을 대조군으로 사용하기 때문에 시간에 따라 일정한 교란요인은 통제할 수 있다는 장점이 있으나, 시간에 따라 변화하는 교란요인은 일반 인구집단의 발생률을 고려하거나 설정된 위험구간을 나누어 분석하는 하위구간 등을 추가적으로 설정하여 보정하는 방법이 요구된다.

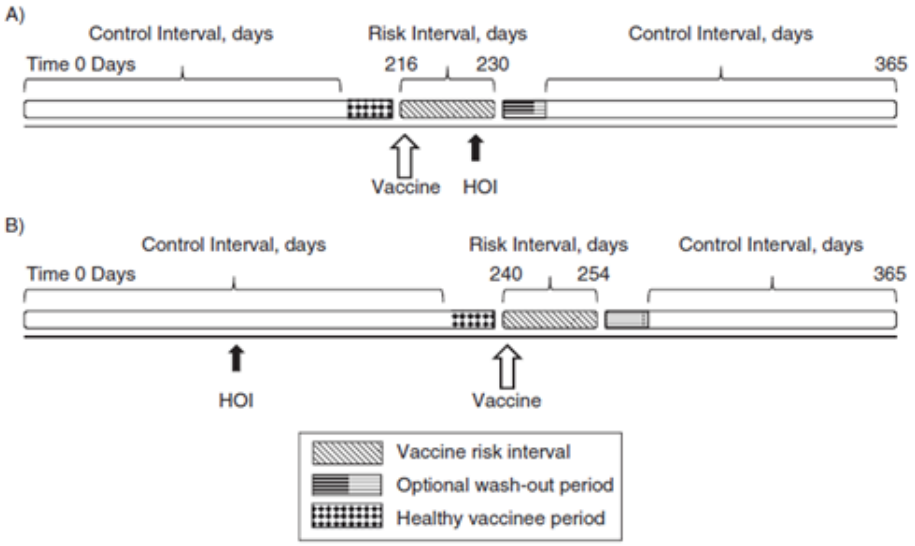


그림 4-3-3. 자신대조환자군 연구의 모식도(예시) 출처: M Baker. AJE 2015:181 (8)

(2) 자신대조환자군 연구 수행 시 고려사항

○ 자신대조환자군 연구는 연구대상자, 정의일, 위험구간, 대조구간, 휴약구간, 교란요인, 통계 분석 등을 고려되어야 한다. 연구 대상자는 관심 백신의 접종을 받고 건강결과변수가 발생한 사람들만 포함 시켜야 되며, 백신 접종을 받았으나 건강결과변수가 발생하지 않는 경우 연구대상자에 포함 시키지 않는다.

○ 각 대상자들은 1개의 위험구간과 1개 이상의 대조구간을 가질 수 있으며, 위험구간과 대조구간의 설정 시에는 결과변수의 임상적인 특징에 따라 구간의 길이를 설정하는 것이 중요하다. 위험구간과 대조구간 사이에 휴약기간(wash-out period)을 연구설계에 따라 설정할 필요도 있다. 대조구간을 설정함에 있어서 백신의 접종 전/후 모두 가능하나, 백신 접종 이전을 대조구간으로 두는 경우에는 결과변수의 발생이 백신 접종에 영향을 미쳐서는 안 된다는 기본적인 가정이 반드시 지켜져야 한다. 또한, 백신 접종은 일반적으로 피접종자가 건강한 상태일 때 이루어지므로, 일반적으로 백신 접종 이전 7일간은 대조구간으로 사용하지 않도록 설계되어야 한다.

○ 교란요인은 동반상병, 병용약물 등이 해당될 수 있으며, 관찰기간이 길어질 때, 나이(개월 수)에

따라 결과변수의 발생률이 달라지는 경우에 나이에 대한 보정이 필요하다. 통계분석의 경우 로지스틱 회귀분석을 활용하여 상대위험비를 산출하거나, 포아송회귀분석을 통해 발생률을 산출할 수 있다. 민감도분석과 층화분석은 코호트 연구와 유사하게 구간의 간격을 조정하거나, 백신의 아형 등에 대한 분석을 수행할 수 있다.

(3) 자신대조환자군(SCCS)연구과 자신대조위험구간(SCRI) 연구의 구분과 정의

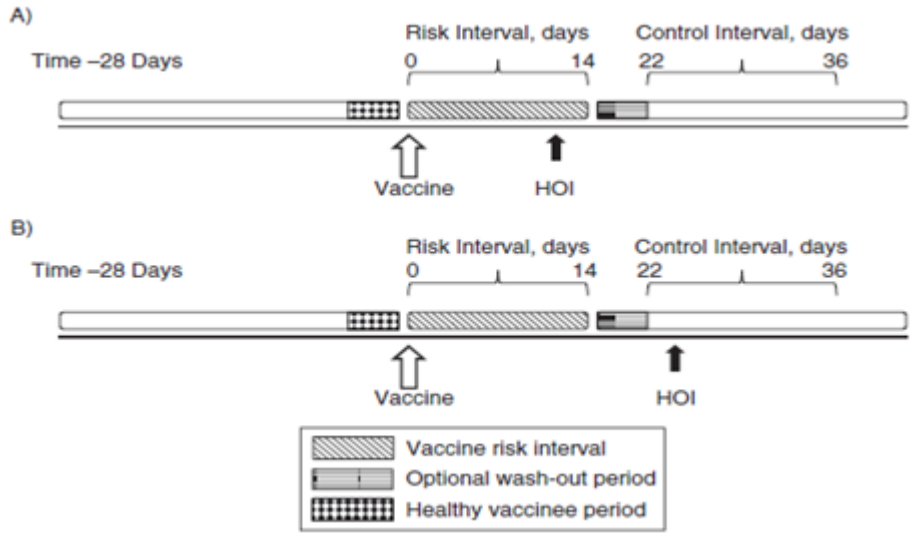


그림 4-3-4. 자신대조위험구간 연구의 모식도(예시) 출처: M Baker. AJE 2015:181 (8)

○ 일반적으로 널리 통용되는 Self-controlled case series (SCCS) 외에도 백신 유해반응 평가에서 특히 자주 활용되는 자신대조환자군 설계의 변형인 자신대조위험구간(Self-controlled risk interval, SCRI) 설계가 있다. 자신대조위험구간 연구는 백신 접종일을 기준으로 위험구간, 휴약구간, 대조구간을 설정하여 해당 구간에서의 결과변수 발생을 비교한다.

○ 자신대조환자군과 자신대조위험구간 설계의 구분은 전반적으로 person-time의 고려 여부와 대조구간의 설정에서 약간의 차이를 보인다. 자신대조환자군 설계에서는 위험구간과 대조구간에서의 person-time을 고려하여 해당 구간에서의 결과변수 발생률을 비교하나, 자신대조위험구간 설계는 일반적으로 person-time 고려 없이 각 구간에서의 결과변수 발생 여부를 비교한다. 또한, 대조구간의 설정과 관련해서는 자신대조환자군 설계는 위험구간을 제외한 전체 기간을 대조구간으로 설정하지만 자신대조위험구간 설계는 백신 접종일 이후의 특정 기간을 대조구간으로 설정하는 차이가 있다. 이러한 점에서 자신대조위험구간 설계는 자신대조환자군 설계에 비해 관찰기간이 짧아 시간에 따라 변화하는 교란요인에 대해 덜 영향을 받는다는 장점이 있다.

○ 요약하자면, 자신대조환자군 연구와 비교할 때, 자신대조위험구간 설계는 관찰기간이 상대적으로 짧으며, 관찰의 시작이 백신 투여 시작 시점부터, 단방향 설계이며, 시간 구간의 설정이 고정

되어 있다는 차이점이 있다.

□ **일반인구집단에서의 관찰발생률과 기대발생률의 산출**

○ 특정 시점을 기준으로 대부분의 인구집단이 백신을 접종한 경우 백신 유해반응 인과성평가에 백신 접종집단을 과거시점의 일반인구집단과 비교하기도 한다. 현재 시점의 미접종군이 아닌 과거시점의 일반인구집단과 비교하는 이유는 대부분의 인구집단이 백신을 접종한 가운데, 백신을 미접종한 집단의 경우 미접종에 대한 특정한 원인이 있을 것으로 간주되기 때문이다. 따라서, 현재 시점에서 접종군과 미접종군을 비교한다면 적절한 비교성(comparability)을 확보할 수 없어, 비뚤림(bias)을 유발할 가능성이 있다. 따라서 과거시점의 발생률을 산출하여 기대발생률을 제시하고, 실제로 관찰된 발생률과의 차이를 통해 백신 접종이 질환 발생에 영향을 주는지 확인할 수 있다.

○ 일반인구집단과의 비교는 코호트 연구 및 자신대조환자군 연구에서 모두 적용이 가능하다. 코호트 연구에서는 과거시점의 일반인구집단 유해반응 발생률을 구한 후 백신접종 시점 이후의 유해반응에 대한 기대발생률을 산출하여 실제로 관측된 관찰발생률과 비교할 수 있다. 또한, 자신대조환자군 연구에서는 과거시점의 추적기간을 대조구간(control interval)으로 포함하여, 기존의 설계에 비하여 긴 대조구간을 설정할 수 있다. 해당 설계는 특정 사건 이후에 인구집단의 상당수가 백신을 접종한 코로나19백신접종에 따른 유해반응 연구에 더욱 적절하다고 볼 수 있다.

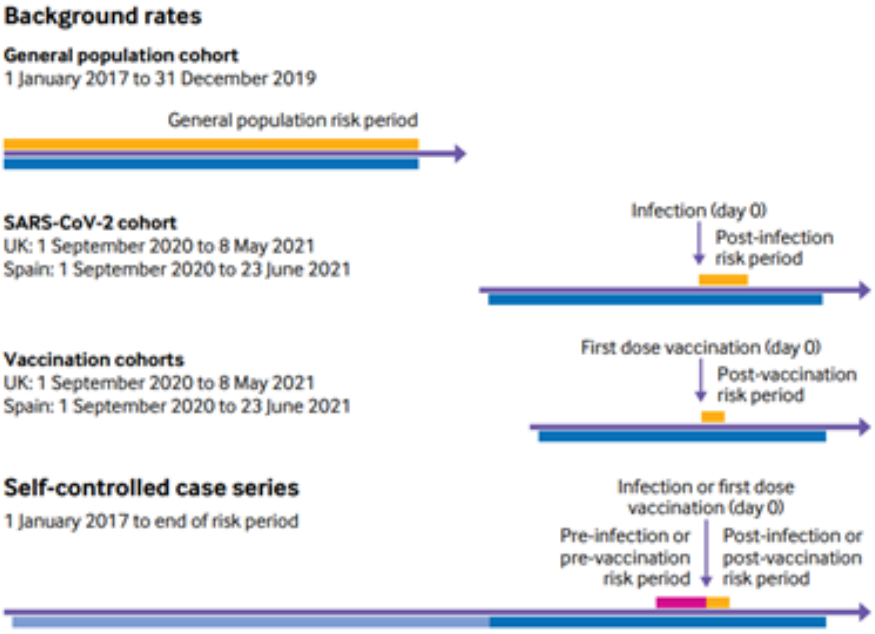


그림 4-3-5. 일반인구집단을 활용한 연구 모식도(예시) 출처: X Li. BMJ 2022;376:e068373

○ 이와 관련한 사례로서, 코로나19백신 접종과 면역매개 신경학적 유해반응 발생간의 연관성을 보고한 Xintong Li et al. (BMJ 2022)의 연구에서는 코호트 및 자신대조환자군 설계에서 과거시점의 일반인구집단을 활용하였다. 위의 연구는 영국과 스페인의 일차진료(primary care) 자료원을 활용하였으며, 코로나19 발생 이전인 2017년 1월 1일부터 2019년 12월 31일까지의 일반인구집단을 코로나19 감염군 및 코로나19백신 접종군과 비교하였다. 코호트 설계에서는 과거 일반인구에서의 면역매개 신경학적 유해반응 발생률을 통해 기대발생률을 제시하고, 이를 코로나19 감염 또는 코로나19백신 접종 이후의 실제 유해반응 관찰발생률과 비교하였다. 또한, 자신대조환자군 설계에서는 코로나19 발생 이전의 과거기간을 대조기간에 포함하여 코로나19 감염 또는 코로나19백신 접종 이후의 대조기간이 짧은 단점을 보완하였다.

□ 백신 유해반응 인과성평가 연구에서의 고려사항

(1) 관심백신 접종군과 비접종군 선정

○ 독감과 코로나19는 모두 호흡기 급성 감염증이다. 코로나19백신과 이상 사례 간의 인과관계를 평가하기 위한 프레임워크를 개발하기 위해 코로나19백신과 가장 기전이 비슷한 인플루엔자 백신과 여러 이상 사례 간의 인과관계를 평가한 사례를 살펴보았다. 미국의 의학한림원 내의 예방접종의 안전성과 부작용을 검토하는 위원회에서 검토한 인플루엔자 백신과 여러 이상 사례 간의 인과관계 평가 중 다양한 인과관계 평가 기준을 보여줄 수 있는 이상 사례를 선택하여 검토하였다.

○ 본 보고서에서는 인플루엔자 백신 접종과 관련된 횡단성 척수염(Transverse myelitis), 벨마비(Bell's palsy), 아나필락시스(Anaphylaxis), 심근경색(Myocardial infarction)에 대한 인과관계를 평가한 사례를 소개하고자 한다.백신 유해반응 인과성평가 연구에서는 관심백신을 접종받은 사람과 연구설계 종류에 따라 관심백신에 노출되지 않은 사람 또는 관심백신 노출 전·후 기간을 확보 할 수 있는 사람 선정이 필요하다. 국내에서는 어린이 국가예방접종 지원사업이 2009년부터 시작된 이래로 17종의 백신에 대한 예방접종비용이 전액 지원되고 있기에, 필수접종 백신의 접종률은 전 세계 선진국들과 비교 시 매우 높게 나타난다.

○ 이러한 이유로 백신의 관심백신 비접종군 선정이 필요한 연구설계를 활용할시, 관심 백신 비접종자 선정 시 주의할 점이 있다. 백신 접종자들은 대게 건강에 관심이 많고 건강 이상 시 의료이용을 충실히 할 가능성이 높은 반면, 비접종자 집단 규모는 비교적 작고 그 집단의 사회·경제적 및 임상적 특성이 매우 다를 수 있다. 따라서 접종자와 비접종자 선정이 필요한 연구설계 방법을 선택할 경우 편향된 연구결과를 얻을 위험성이 커지기 때문에 결과 산출에 앞서 두 연구집단 간의 기본특성의 보정 등이 필요하다.

(2) 건강결과변수 선정

○ 백신은 환자집단이 아닌 일반 인구집간에서 주로 사용되기 때문에 건강결과변수의 발생률을

비교하는 경우 일반인구집단의 발생률을 직접적으로 이용할 수 있다. 예를 들어, 코호트 연구 설계를 채택 후 연구대상을 당뇨환자로 제한 시 건강결과변수의 발생률은 당뇨환자에 국한된 결과이지만, 백신의 경우 건강결과변수 발생이 일반인구집단에서의 발생률로 직접 대체할 수 있기 때문에 비교가 용이하다.

○ 건강결과변수 선택 시 최우선으로 고려될 사항은 백신 접종 후 건강결과변수 발생까지의 기간에 대한 선정이다. 대부분의 백신 관련 유해반응은 급성적이며, 수일에서 수주 이내에 발생하나, 특이적으로 중증의 유해반응은 백신 노출 시점으로부터 발생까지의 시간이 확실치 않을 수도 있기에, 자기 자신을 대조군으로 사용하는 연구설계를 활용 시 건강결과변수 기간 설정에 유의할 필요가 있다.

○ 추가적으로 고려사항으로는 백신을 접종받은 당일에 발생한 유해반응에 대해서는 2차 데이터를 활용하여 분석하는 경우에 시간적 선후관계를 온전히 파악하기 어렵기 때문에 고려하지 않는 것이 좋다. 또한 연구대상자가 1세 이하인 경우는 특히 개월 수에 따른 유해반응의 발생률이 크게 다를 수 있기 때문에 이를 외부의 자료를 활용하여 보정하는 것이 요구될 수도 있다. 마지막으로 유해반응의 계절성을 고려해야 되며, 계절성이 고려되는 건강변수의 경우 보정하는 것이 필요하다.

□ **유해반응 평가를 위한 백신 인과성평가의 보고를 위한 지침(Record-PE)**

○ 본 지침에서는 보건의료 빅데이터를 활용한 백신 유해반응 인과성평가 연구의 결과가 명확하게 보고될 수 있도록 아래와 같이 보고서 작성방안을 제안한다. 결과 보고서의 항목과 예시는 RWD 활용 약물역학 연구의 국제 가이드라인으로 활용되는 약물역학 관찰연구 가이드라인(RECORD_PE)[38] 체크리스트를 참고하였다.

다. 코로나 백신접종과 이상반응 간 역학적 연관성 평가 가이드라인

○ 일반적 인구집단에서 특정 요인이 건강결과의 원인임을 증명하기 위해서, 이상적으로는 동일한 사람(개인 또는 인구집단)에게 요인에 노출이 되는 상황과 노출되지 않는 상황이 동시에 관찰되어야 할 것이지만, 이러한 반사실적(counterfactual)인 상황은 실제 현실에서 관찰될 수가 없다. 따라서, 역학 연구에서는 유사한 특성을 가진 인구집단에서, 유사한 환경 하에 노출과 비노출 군 시 질병발생률을 관찰하여 비교하는 방법을 취하게 된다. 그 결과 역학 연구에서는 요인과 건강결과 간의 연관성(association)을 산출하게 되며, 이는 동일 대상에서 요인에 대한 '노출'과 '비노출' 시 질병발생률을 비교하여 직접적으로 판단할 수 있는 인과성(causation)과는 다르다. 즉, 유

38) Sinead M Langan, et al. The reporting of studies conducted using observational routinely collected health data statement for pharmacoepidemiology(RECORD_PE). BMJ, 2018

사하지만 동일하지는 않은 대상과 환경이라는 조건 때문에 각 군간 차이 나는 변수들에 의해 교란효과 및 매개효과 등이 발생하게 되며, 따라서 역학 연구 결과 얻은 연관성을 인과성으로 해석할 수 있으려면, 관찰된 연관성이 각종 비뚤림과 우연에 의한(통계적 유의성) 것이 아님을 확인한 후, 인과성 판단의 기준을 충족하는지 여부를 판단하여야 한다.[39)]

○ 역학 연구는 기본적으로 그 정의와 분석방법에 있어 인구집단에서 특정 노출요인(백신접종)과 건강결과(부작용)의 통계적 관련성에 기반한 인과성(general causation)을 평가(causal assessment)하고자 한다. 즉, 백신 접종이 대상집단의 건강결과에 원인적 영향을 미쳤는 지를 확률론적 가설 검정을 통해 확인해 가는 과정을 거치게 된다. 이에 반해 임상사례평가는 신고된 임상 사례에 대한 기전적 이해(mechanistic understanding)를 바탕으로 특정 백신접종이 특정 신고자의 부작용 발생에 직접적으로 영향을 미쳤는 지 여부(specific causation)를 평가한다. 이 두 접근은 독립적이면서 상호 보완적으로 백신접종과 부작용 발생과의 전체적인 인과적 관련성 평가에 과학적 근거를 제공한다고 할 수 있다.

○ 인구집단을 대상으로 한 역학적 연구에서의 인과성 추론은 일반적으로 다음과 같은 3단계를 거쳐 진행된다. 첫째 단계에서는 통계적 관련성을 검정한다(statistical association). 이 과정에서 통계적으로 유의한 관련성이 관찰되면, 둘째 단계인 비 인과정 관련성(non-causal association)을 배제하고자 한다. 이는 수행된 역학연구와 그 결과해석에서 내적 타당성(internal validity)를 저해하는 여러 비뚤림과 교란요인의 영향을 평가하고 보정한다. 끝으로, 확인된 연관성(association)이 과학적 근거(scientific evidence)가 될 수 있는 지 여부를 적절한 평가 가이드라인(guidelines)을 적용해 인과적 추론을 하게 된다.

39) Szklo M, Nieto J. Epidemiology: Jones & Bartlett Publishers; 2012.

1) Expert Committee of US Surgeon General criteria (1964)[40]

○ 역학적 연구 기반의 인과성 추론 방법론은 흡연의 건강영향에 대한 인과성 논란을 기점으로 크게 발전하였다. 1964년 미국 보건총감(Surgeon General)의 전문가위원회에서 발표한 보고서는 인과성의 요건들인 일관성, 관련성의 강도, 특이성, 시간적 선후관계, 일치성 등의 기준을 분명한 기준으로 명시하여 인과성 평가를 실시하였다는 점에서, 근거 기반의 인과성 평가에 획기적인 기점이 되었다.

① 관련성의 일관성(consistency of association): 각기 다른 방법론을 적용한 연구에서 요인과 결과 간 연관성이 비슷하게 관찰된다면 일관성이 높다고 할 수 있다.
② 관련성의 강도(strength of association): 요인과 결과 간의 연관성 지표의 크기가 클수록 인과관계일 가능성이 높다.
③ 연관성의 특이성(specificity of association): 특정 요인이 다른 질병과는 관계없이 특정 질병과만 연관성을 보이는 경우, 특이성이 있다고 볼 수 있다.
④ 시간적 선후관계(temporality): 요인에 노출된 시점은 질병 발생시점보다 앞서 있어야 한다.
⑤ 기존 지식과의 일치성(coherence of the association): 질병의 자연사나 생물학적 기전에 대한 기존에 알려진 지식과 추정되는 위험요인이 일치하는 경우 인과성의 가능성이 높다.

○ 위 기준 중에서 '관련성의 일관성'과 '관련성의 강도'는 교란요인 등과 같은 다른 원인요인에 의해 연관성이 관찰되었는 지에 대한 검토를 포함하고 있으나, 이를 별도의 검토 기준으로 분리하여 '다른 원인요인에 대한 검토(Consideration of alternative explanation)'를 인과성 평가의 기준으로 검토 가능하다.[41] US Surgeon General에서는 이후로도 지속적으로 흡연의 건강영향에 대한 보고서를 출간하여 공개하고 있다. 1990년에는 금연 시에는 현재 흡연 중인 경우 보다 좋은 건강영향을 보인다는 점을 제시하여, '노출의 중단(Cessation of exposure)'을 추가 인과성 평가기준으로 고려할 수 있다.[42]

40) United States Public Health Service. Smoking and Health: Report of the Advisory Committee to the Surgeon General of the Public Health Service. Washington, DC: US Department of Health, Education, and Welfare; 1964.
41) The health consequences of smoking: a report of the Surgeon General. Dept. of Health and Human Services, Centers for Disease Control and Prevention, National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion, Office on Smoking and Health; Washington, D.C., 2004.
42) U.S. Department of Health and Human Services. The Health Benefits of Smoking Cessation. A Report of the Surgeon General. Atlanta: U.S. Department of Health and Human Services, Public Health Service, Centers for Disease Control, National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion, Office on Smoking and Health, 1990. DHHS Publication No. (CDC) 90-8416.

2) Bradford-Hill criteria (1965)[43)]

○ Bradford-Hill Criteria는 모두 9가지의 항목으로 구성되어 있는데, Hill은 자신의 논문에서 인과성은 어느 한 항목만으로 결정되기 보다는 이들 근거의 신뢰도(preponderence)에 따라 평가되고, 이들 기준을 충족하면 인과성을 지지할 수는 있지만, 몇 가지 기준에 부합되지 않는다고 해서 인과성이 부정되는 것은 아니라고 한 바 있다. 이와 같이 역학적 연구에서의 인과성 평가는 실증자료(empirical data)에서 도출된 관련성이 인과적일 개연성(likelihood)에 대한 판단에 이르는 일련의 과정이라 할 수 있다.

○ Bradford-Hill Criteria의 9가지 항목의 상세 기준은 다음과 같다.[44)]

① 관련성의 강도(strength of association): 요인과 결과 간의 연관 강도가 강할수록 인과관계일 가능성이 높다.

② 결과의 일관성(consistency of association): 각기 다른 연구에서 요인과 결과 간 연관성이 비슷하게 관찰된다면 일관성이 높다고 할 수 있다.

③ 연관의 특이성(specificity of association): 특정 요인이 다른 질병과는 관계없이 특정 질병과만 연관성을 보이는 경우, 특이성이 있다고 볼 수 있다.

④ 시간적 선후관계(temporality): 요인에 노출된 시점은 질병 발생시점보다 앞서 있어야 한다.

⑤ 생물학적 용량-반응 관계(dose-response relationship): 요인의 노출 정도에 따라 질병 발생 위험도가 정의 관계에 있는 경우 인과관계일 가능성이 높다.

⑥ 생물학적 개연성(biological plausibility): 관찰된 두 변수 사이의 연관성을 분자생물학적인 기전으로 설명가능한 경우 인과관계일 가능성이 높다.

⑦ 기존 지식과의 일치성(coherence to previous knowledge): 기존 지식이나 소견들과 추정되는 위험요인이 일치하는 경우 인과성이 있을 가능성이 높다.

⑧ 실험적 입증(experimental evidence): 동일 조건으로 실험하여 같은 결과를 도출할 수 있다면 인과성을 입증할 수 있다.

⑨ 기존 인과관계와의 유사성(analogy): 기존에 밝혀진 인과관계와 유사한 연관성이 관찰되면 같은 인과관계로 추론할 수 있다.

---

43) Hill AB. The Environment and disease: association or causation? Proc Royal Soc Med 1965;58:295-300.
44) 대한예방의학회,「예방의학과 공중보건학」, 계축문화사, 2021, p.65-66.

표 4-3-7. Surgeon general criteria와 Bradford Hill criteria 비교

Surgeon General (1964)	Bradford Hill (1965)
관련성의 강도(strength of the association)	관련성의 강도(strength of association)
-	실험적 입증(Experimental evidence)
시간적 선후관계(temporality of the association)	시간적 선후관계(temporality)
-	생물학적 용량-반응관계(biological gradient)
-	생물학적 개연성(plausibility)
기존 지식과의 일치성(coherence of the association)	기존 지식과의 일치성(coherence)
관련성의 일관성(consistency of the association)	결과의 일관성(consistency)
-	기존 인과관계와의 유사성(analogy)
연관성의 특이성(specificity of the association)	연관의 특이성(specificity)

(출처: United States Public Health Service. Smoking and Health: Report of the Advisory Committee to the Surgeon General of the Public Health Service. Washington, DC: US Department of Health, Education, and Welfare; 1964.
Hill AB. The Environment and disease: association or causation? Proc Royal Soc Med 1965;58:295-300.)

3) 인구집단 수준에서의 인과성평가 기준 (WHO, 2019)[45]

○ WHO에서는 예방접종 후 이상반응에 대한 인과성평가를 '인구집단 수준(population level)'과 '개인 수준(individual level)'으로 분류하여 설명하고 있다. 인구집단 수준에서의 인과성평가 기준으로는 Hill's criteria의 일부 항목인 시간적 선후관계(temporal relationship), 관련성의 강도(strength of association), 용량-반응관계(dose-response relationship), 관련성의 일관성(consistency of evidence), 특이성(specificity), 생물학적 관련성(biological plausibility), 일치성(coherence)으로 제시하고 있으며, 또한 연구방법론 상 발생하는 계통적 바이어스 (systematic bias; 또는 분석 바이어스, analytic bias) 역시 고려할 것을 제안하고 있다.

○ 2019년 WHO의 예방접종후 이상사례 안전성평가 가이드라인에서는, 미국 의학한림원(Institute of Medicine, IOM)에서 이러한 WHO의 인과성평가 알고리즘을 적용하였던 사례를 언급하면서, '백신이 적절하게 투여되었음에도 불구하고 해당 이상사례가 발생하였다는 전문가심사 문헌(peer reviewed literature)이 있는가?', '이상사례는 백신 투여 이후에 적절한 기간(plausible time window) 내에 발생하였는가?'라는 추가 질문을 제시하고 있다.

○ 또한 본 가이드라인에서는, 백신 접종 이후에 발생한 이상사례에 대한 평가 시에, 해당 사례에 대한 배경발생률(background rate for the occurrence of an event of interest)을 반드시 고려하여, 관측된 발생률(observed rates)이 배경발생률(background rates)을 넘어서는 지를 평가해야 함을 제안하고 있다.

45) Causality assessment of an adverse event following immunization (AEFI): user manual for the revised WHO classification second edition, 2019 update

4) Howick's revision of Hill's guideline for causation (2009)[46]

○ 2009년, 옥스포드 대학의 Jeremy Howick 팀은 Hill's guideline을 간소화하여 인과성 평가에 보다 쉽게 접근할 수 있도록 하는 기준을 제안하였다. 기존 9가지의 기준 항목에서 특이성(specificity)을 제외하였고, 실험적 재현(experiment)와 연관 강도(strength of association)를 병합하여 크게 3가지 기준을 제시하였다.

① 직접적 증거(Direct evidence): 요인은 결과 사이 확률론적 연관성은 인과성을 지지하며, 우연히 관찰된 것이 아니다(not spurious).

② 기전적 증거(mechanistic evidence): 요인과 결과 사이를 연결해주는 인과적인 과정을 지지하는 증거가 있다.

③ 유사한 증거(Parallel evidence): 연구가설과 유사한 연구결과가 있다.

표 4-3-8. Surgeon general criteria와 Bradford hill, Howick's revised Bradford Hill criteria 비교

Howick's Revised Bradford Hill(2009)		Bradford Hill(1965)
근거의 종류	개정 가이드라인	
직접적 증거 (Direct evidence)	다른 교란 요인의 관련성의 총합과 비교하여, 관심 요인이 결과에 더 큰 영향을 주었는가?	관련성의 강도(strength of association)
	시간적, 공간적 선후관계가 명확한가?	시간적 선후관계(temporality)
	용량-반응정도와 중단시 호전 여부(reversibility)	실험적 입증(Experimental evidence)
		생물학적 용량-반응관계(biological gradient)
기전적 증거 (mechanistic evidence)	작용기전에 대한 증거 (생물학적, 화학적, 기전적)	생물학적 개연성(plausibility)
일관된 근거 (Parallel evidence)	기존 연구 결과들과 일치성(coherence)	기존 지식과의 일치성(coherence)
	결과의 일치성 - 다시 수행 하더라도 동일한 결과가 나오는가? (replicability)	결과의 일관성(consistency)
	기존 연구와의 유사성(similarity)	기존 인과관계와의 유사성(analogy)
-	-	연관의 특이성(specificity)

(출처: Hill AB. The Environment and disease: association or causation? Proc Royal Soc Med 1965;58:295-300.Howick, J., Glasziou, P., & Aronson, J. K. (2009). The evolution of evidence hierarchies: what can Bradford Hill's 'guidelines for causation' contribute?. Journal of the Royal Society of Medicine, 102 (5), 186–194.)

○ Howick은 두 가지 사례를 대상으로 개정된 Hill's guideline을 적용해 보았다. 첫 번째 사례는 '엄마의 키스' 사례이다. 아이가 구슬을 가지고 놀다 콧구멍에 끼어버렸고, 엄마는 구슬을 꺼내기 위해 반대편 콧구멍을 막고 아이 입안에 바람을 불어넣어 꺼내었다. 엄마가 바람을 불어넣어 구슬을 꺼냈다는 점에 이의를 제기할 사람은 없을 것이다.

46) Howick et al. The evolution of evidence hierarchies: what can Bradford Hill's 'guidelines for causation' contribute? J R Soc Med 2009;102:186-94.

○ 두 번째 사례는 아스피린 크림 사용에 따른 구강 궤양 발생 사례이다. 약물에 의한 부작용들은 단회성(anecdote)으로 보고되는 바, 보편적으로 적용하기 위해서는 더 많은 입증 과정이 필요하다. 그러나 약물 부작용 사례의 경우엔 약물 특성을 아는 경우 단회성으로 관찰되었어도 특정 약물에 의한 부작용임을 확인할 수 있다.

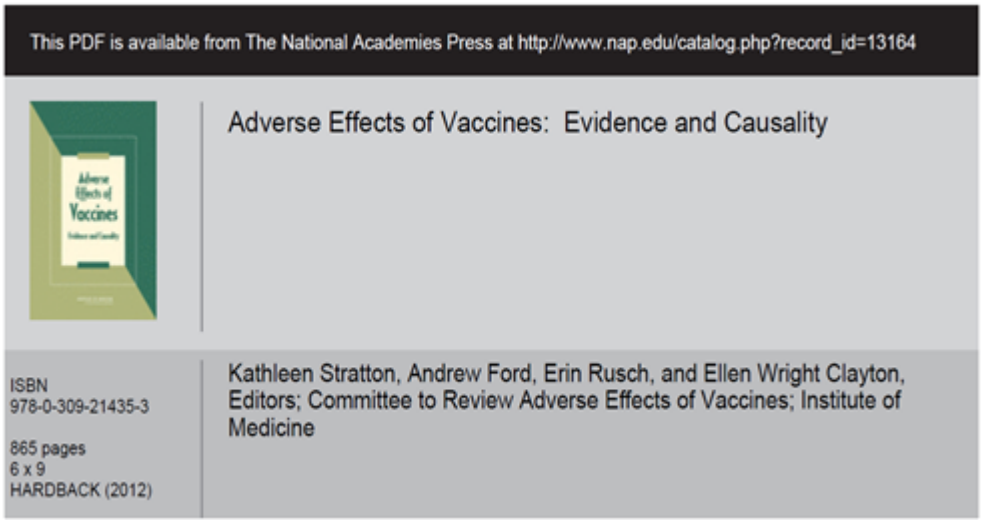
표 4-3-9. Howick's Revised Bradford Hill guideline(2009) 적용 사례

인과성 평가 기준		엄마의 키스 (mother's kiss)	구강 궤양 (Oral Ulceration)
직접적 (direct)	1. 교란 요인에 비하여 관심요인이 결과에 더 큰 영향을 주었는가?	그렇다(교란요인이 거의 없었다.)	그렇다(교란요인이 거의 없었다.)
	2. 시간적, 공간적 선후관계가 명확한가?	그렇다(수행하자 마자 해결되었고, 공간적으로도 확인할 수 있었다.)	그렇다(사용 후 즉각적으로 나타났다.)
	3. 용량-반응정도와 중단시 호전 여부	수행하지 않았고, 적절한 방법이 없었음	수행하지 않음(용량-반응을 따로 확인하지는 않았고, 사용 중단 후 회복되어, reversibility 추정가능)
기전적 (mechanistic)	4. 원인이 될만한 요소를 추정할 수 있는가?	그렇다	그렇다(산성을 띄는 화합물)
	5. 기존 연구 결과들과 일치하는가?	그렇다(모순되는 점이 없다)	그렇다(모순되는 점이 없다)
유사성 (parallel)	6. 다시 수행 하더라도 동일한 결과가 나오는가?	그렇다	수행하지 않음
	7. 기존 연구와의 유사성이 있는가?	관련연구 없음	그렇다(아스피린이 미란성 위염을 일으킨다.)
합		5개의 '그렇다'(1, 2, 4, 5, 6)와 2개의 '부적절함' 및 '수행하지 않음'(3, 7)	5개의 '그렇다'(1, 2, 4, 5, 7)와 2개의 '부적절함' 및 '수행하지 않음'(3, 6)
결론		7개 항목 중 5개 부합	7개 항목 중 5개 부합

출처: Glasziou P, Chalmers I, Rawlins M, McCulloch P. When are randomised trials unnecessary? Picking signal from noise. BMJ 2007;334:349-51
Aronson JK, Hauben M. Anecdotes that provide definitive evidence. BMJ 2006;333:1267-9
Howick, J., Glasziou, P., & Aronson, J. K. (2009). The evolution of evidence hierarchies: what can Bradford Hill's 'guidelines or causation' contribute?. Journal of the Royal Society of Medicine, 102 (5), 186-194

라. 코로나백신 유해사례 인과성 평가 framework 구성

○ IOM Adverse Effects if Vaccines Evidence and Causality (2012) 보고서 검토



목차
1. 증거의 가중치(Weight of Evidence)의 개요
2. 증거의 가중치를 적용하여 인플루엔자 백신과 이상 사례 간의 인과관계를 평가한 사례

표 목차
Table 1. Studies Included in the Weight of Epidemiologic Evidence for Influenza Vaccine and Bell's Palsy
Table 2. Studies Included in the Weight of Epidemiologic Evidence for Influenza Vaccine and Anaphylaxis
Table 3. Summary of Epidemiologic Assessments, Mechanistic Assessments, and Causality Conclusion for Influenza Vaccine
Appendix 1. Summary: Adverse Events and Causality Conclusions Included in the Vaccine Chapters

1) 증거의 가중치(Weight of Evidence)의 개요

○ 미국의 의학한림원(Institute of Medicine, (National Academy of Medicine))에서 2012년에 발간한 백신의 부작용 관련한 위원회 보고서(Institute of Medicine, 2012)에서는 역학적 접근(epidemiologic approach)와 기전적 접근(mechanistic approach) 사이의 협력을 강조하면서, 인과성에 관한 과학적으로 인정될 수 있는 결론에 도달할 자료가 충분하지 않을 경우에는 그 관련성 여부에 대해 언급 자체를 지양할 것을 권하고 있다.

○ 이 보고서에서는 역학적 근거와 기전적 근거를 종합해 아래와 같이 백신과 유해사례 사이의 인과적 관련성 평가틀을 제안하고 있다. 여기서는 역학적 연구와 기전적 연구의 근거 수준을 4단계로 각각 나누고, 역학연구(controlled observational studies and randomized trials) 접근의 근거수준이 높거나(high), 기전적 연구(임상사례와 서베이런스 연구 등)의 근거수준이 강할 경우

(strong)에만 백신접종과 유해사례와의 인과적 관련성을 '믿을 정도로 지지(convincingly support)' 범주로 분류하고 있다.

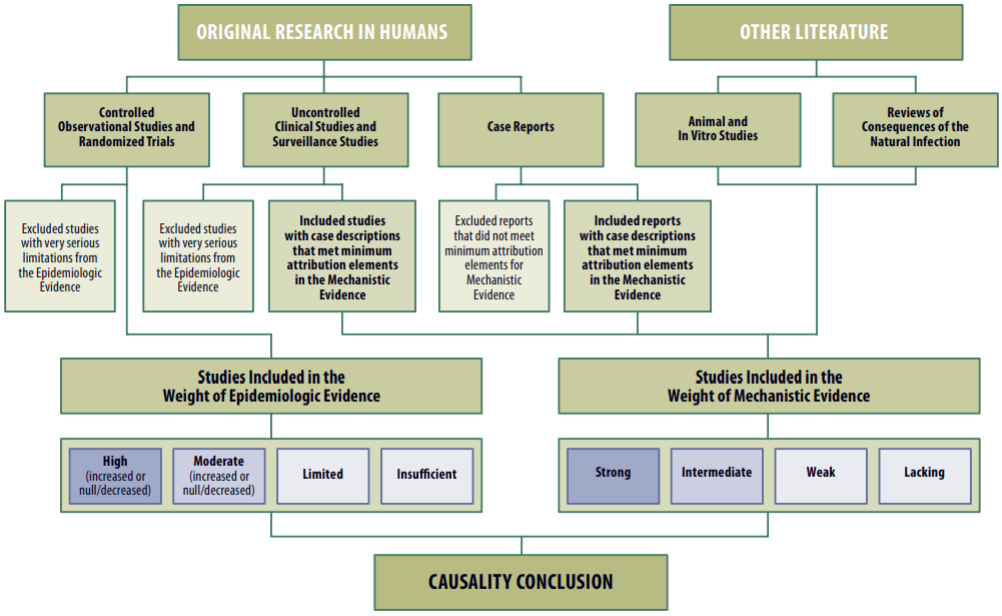


FIGURE S-1 Epidemiologic and mechanistic evidence reviewed by the committee.

(1) 역학적 증거

○ 역학적 증거는 역학 연구 문헌을 검토하여 가중치를 부여한다. 각 역학연구는 방법론적 한계(백신 투여 또는 이상사례에 대한 잘못된 추정, 교란변수를 적절히 통제하지 못함, 불완전하거나 부적절한 추적관찰, 적절한 적격성 기준을 개발 및 적용하지 않음) 및 보고된 결과(효과 추정치와 95% 신뢰구간, 통계적 검정력)의 정확성에 대해 평가된다. 매우 심각한 결함이 있는 것으로 간주된 연구는 증거의 중요성에 기여하지 않는다. 일부 대규모 안전성 연구에서도 부작용을 감지하지 못하는 경우가 있는데 특정 유해사례의 사례가 확인되지 않은 연구는 이 검토에 유용하지 않다.

○ 역학적 근거를 판단하는 역학 문헌에 대한 네 가지 증거 가중치 평가는 다음과 같다.

- 높음(High): 높은 신뢰도를 제공하고 효과의 방향과 관련하여 일관되고 방법론적 한계를 무시할 수 있는 2개 이상의 연구가 있는 경우
- 보통(Moderate): 방법론적 한계를 무시할 수 있는 하나의 연구 또는 일반적으로 효과의 방향과 관련하여 일관성이 있으며, 중간 정도의 신뢰도를 제공하는 연구 모음이 있는 경우
- 제한(Limited): 정확성이나 효과의 방향과 관련하여 일관성이 부족하고 제한적이거나 낮은 신뢰도를 제공하는 하나의 연구 또는 연구 모음이 있는 경우
- 불충분(Insufficient): 충분한 품질의 연구가 없는 경우

(2) 기전적 증거

○ 백신 부작용의 기전은 임상 및 생물학적 증거를 식별하고 평가함으로써 확인된다. 우선, 백신 접종 후 합당한 기간동안 한 명 이상의 사람에서 백신이 유해사례의 원인이거나 그 원인이 될 수 있다는 동료 검토 문헌(증례 보고서 또는 임상 연구에서)을 찾는다. 그런 다음 부작용을 일으키거나 특정 예방접종에 대한 반응으로 발생할 가능성이 있는 병태생리학적 과정 또는 기전의 증거를 제공하는 임상 및 생물학적(인간, 동물 또는 시험관 내 연구) 문헌에서 기타 정보를 찾는다.

○ 기전적 증거 가중치 평가에 고려되는 사례는 투여된 백신에 대한 구체적인 언급, 임상의가 진단한 건강 결과의 증거, 예방접종과 증상 사이의 지정되고 합리적인 시간 간격(temporality or latency)이 포함되어야 한다. 세 가지 기본 요소가 없는 사례 설명은 기전적 증거 가중치 평가에서 고려되지 않는다.

○ 기전적 증거의 가중치에 영향을 미치는 사례 설명에서 고려할 수 있는 것은 자연감염의 영향이다. 또 동물 연구에서 얻은 증거는 질병의 모델이 인간에게 적용가능하도록 잘 확립되어 있거나 백신 반응의 기본 면역학이 잘 이해되어 있는 경우에도 유용하다. 시험관 내 연구도 유익할 수 있지만 그러한 데이터는 인간 경험과의 관계에 대해 회의적이어야 한다.

○ 기전적 근거를 판단하는 네 가지 증거 가중치 평가는 다음과 같다.

- 강함(Strong): 백신에 관련한 생물학적 반응과 일치하는 임상적, 진단적, 또는 실험적 증거의 원인에 대한 전반적인 평가를 기반으로 백신이 유해사례의 기여 원인이라고 결론지을 수 있는 문헌의 하나 이상의 사례가 있는 경우
- 중간(Intermediate): 이용 가능한 사례의 속성에 대한 전반적인 평가와 백신에 대한 관련 생물학적 반응과 일치하는 임상, 진단 또는 실험 증거를 기반으로 백신이 이상사례의 원인이 될 수 있다고 결론지을 수 있는 적어도 두 개 이상의 사례가 있는 경우. 때때로 최소 두 가지 사례를 종합해 볼 때, 이용 가능한 사례의 원인에 대한 전반적인 평가와 백신과 관련한 생물학적 반응과 일치하는 임상, 진단 또는 실험 증거를 기반으로 백신이 유해사례의 원인이 될 수 있다고 결론짓기에 충분하지 않은 경우, 해당 증거는 텍스트에서 '중간 이하(low-intermediate)'로 식별됨
- 약함(Weak): 이용 가능한 사례의 속성에 대한 전반적인 평가와 백신과 관련한 생물학적 반응과 일치하는 임상, 진단 또는 실험 증거를 기반으로 문헌에서 사례들이 백신이 부작용의 원인이 될 수 있다는 결론을 내리기에 불충분한 증거로 판단되는 경우
- 생물학적 기전의 증거가 부족함(Lacking evidence of a biologic mechanism): 문헌에 개별 사례가 있더라도 백신과 관련한 생물학적 반응과 일치하는 임상, 진단 또는 실험적 증거가 없는 경우

(3) 인과관계 평가

○ 위원회는 역학적 증거와 기전적 증거의 조합이 백신이 유해사례에 대한 증가된 위험을 제기할

수도 있고 제기하지 않을 수도 있다는 인과관계에 대한 보다 확실한 평가를 제한하였다. 위원회에서 사용하는 인과관계의 네 가지 범주는 다음과 같다.

- 증거가 인과관계를 설득력 있게 뒷받침함(Evidence convincingly supports a causal relationship): 이는 경구용 소아마비 백신과 백신 관련 마비성 소아마비와 같이 인과관계가 설득력 있는 관계에 적용됨
- 증거가 인과관계의 수용을 선호함(Evidence favors acceptance of a causal relationship): 증거가 강력하고 일반적으로 암시적이지만 설득력이 있거나 확립된 것으로 설명될 만큼 충분히 확고하지 않은 경우
- 증거가 인과관계를 인정하거나 거부하기에 부적절함(Evidence is inadequate to accept or reject a causal relationship): 증거가 인과관계를 지지하거나 반대하는 합리적인 설득력이 없고, 결과가 드문드문 있거나 상충하고 약한 품질의 증거, 또는 단순히 암시적인 증거는 해당 범주에 속함. 위에 설명한 기준을 충족하는 증거가 없는 경우에도 사용됨.
- 증거가 인과관계의 거부를 선호함(Evidence favors rejection of a causal relationship): 증거가 강력하고 일반적으로 설득력이 있으며, 인과관계가 없음을 시사하는 경우

2) 증거의 가중치를 적용하여 인플루엔자 백신과 유해사례 간의 인과관계를 평가한 사례

○ 독감과 코로나19는 모두 호흡기 급성 감염증이다. 코로나19백신과 이상 사례 간의 인과관계를 평가하기 위한 프레임워크를 개발하기 위해 코로나19백신과 가장 기전이 비슷한 인플루엔자 백신과 여러 이상 사례 간의 인과관계를 평가한 사례를 살펴보았다. 미국의 의학한림원 내의 예방접종의 안전성과 부작용을 검토하는 위원회에서 검토한 인플루엔자 백신과 여러 이상 사례 간의 인과관계 평가 중 다양한 인과관계 평가 기준을 보여줄 수 있는 이상 사례를 선택하여 검토하였다.

○ 본 보고서에서는 인플루엔자 백신 접종과 관련된 횡단성 척수염(Transverse myelitis), 벨마비(Bell's palsy), 아나필락시스(Anaphylaxis), 심근경색(Myocardial infarction)에 대한 인과관계를 평가한 사례를 소개하고자 한다.

(1) 횡단성척수염

① 역학적 증거

- 위원회는 인플루엔자 백신 투여 후 횡단성 척수염의 위험을 평가하기 위해 한 개의 연구를 검토하였다. 이 연구(Vellozzi et al., 2009)는 수동적 감시 시스템의 데이터를 제공했고 예방접종되지 않은 비교 모집단이 부족했기 때문에 역학적 증거의 가중치는 고려되지 않았다.

② 역학적 증거의 가중치

- 인플루엔자 백신과 횡단성 척수염 사이의 관련성(association)을 평가하기에는 역학적 증거가 불충분(insufficient)하였다.

③ 기전적 증거

- 위원회는 인플루엔자 백신 투여 후 횡단성 척수염의 발생을 보고한 6개의 출판물을 확인하였다. 이 출판물들은 시간적 속발성(temporality)을 넘어서는 증거를 제시하지 못했으며, 일부는 관련된 가능한 메커니즘에 기초해 너무 짧았다(Bakshi and Mazziotta, 1996; Buchner et al., 1988; Larner and Farmer, 2000; Nakamura et al., 2003; Sugimoto et al., 1968; Wells, 1971). 이러한 출판물들은 기전적 증거의 가중치에 기여하지 않았다.

④ 기전적 증거의 가중치

- 인플루엔자 감염은 드물게 횡단성 척수염 발병과 관련이 있다(Treanor, 2010). 위원회는 자연감염의 영향을 기전적 증거의 한 종류로 고려하였다. 위에서 언급한 출판물에서 설명한 증상은 횡단성 척수염 진단을 유도하는 증상과 일치한다. 자가항체(autoantibodies), T세포, 분자모방(molecular mimicry)이 횡단성 척수염 증상에 기여할 수 있지만, 이러한 메커니즘이 인플루엔자 백신과 관련이 있다는 증거는 제공하지 않았다. 위원회는 자연감염에 대한 지식을 바탕으로 인플루엔자 백신과 횡단성 척수염의 관련성에 관한 기전적 증거를 약한 것(weak)으로 평가하였다.

⑤ 인과관계 결론

- 인플루엔자 백신과 횡단성 척수염 사이의 인과 관계(causal relationship)를 받아들이거나 거부하기에는 불충분(inadequate)하다는 결론을 내렸다.

(2) 벨마비

① 역학적 증거

- 위원회는 인플루엔자 백신 투여 후 벨마비의 위험성을 평가하기 위해 5개의 연구를 검토하였다. 2개의 연구(Izurieta et al., 2005; Zhou et al., 2004)는 수동적 감시 시스템의 데이터를 제공했고 예방접종 되지 않은 비교 모집단이 부족했기 때문에 역학적 증거의 가중치에 고려되지 않았다. 한개의 연구(Mutsch et al., 2004)는 더 이상 사용되지 않고 역학적 증거에 포함되지 않는 백신 제품의 관련성(association)을 조사했다. 나머지 2개의 통제된(controlled) 연구(Greene et al., 2010; Stowe et al., 2006)에서는 역학적 증거의 가중치에 기여했으며 아래에 보다 상세히 설명하고자 한다.
- Stowe et al. (2006)는 GPRD (General Practice Research Database, 영국일차진료연구데이터베이스)에 등록된 환자(2–95세)를 대상으로 자기-대조 환자군(self-controlled case-series; SCCS) 연구를 수행했다. 적격 환자들은 1992년 7월부터 2005년 6월까지 최소 1개의 불활성화 인플루엔자 백신을 접종 받고 벨마비에 대한 상담(consultation)을 받았다. 1차 방문 후 6개월 이내에 2차 상담이 발생한 경우의 복수 상담은 단일 사건으로 집계했다. 추적 조사는 환자가 진료를 떠난 날짜, 진료에서 마지막으로 데이터를 얻은 날짜, 사망 날짜 또는 2005년 6월 30일 중 먼저 발생한 날짜에 종료되었습니다. 위험 기간(risk period)은 백신 접종 후 1–91일로 정의되었으며,

1–30일, 31–60일, 61–91일에 대한 별도의 분석을 하였다. 통제 기간(control period)은 위험 기간에 기인하지 않는 다른 모든 시간을 포함했다. 분석은 연령(5년 범주), 인플루엔자 시즌(7–6월 정의), 캘린더 시간(분기별)에 대해 조정되었다.

- 총 2,128명의 환자가 분석 대상에 포함되었으며, 그들은 2,263회의 벨마비 사건을 경험했고 8,376회분의 인플루엔자 백신을 접종 받았다. 인플루엔자 백신 접종 후 1–91일 이내에 벨마비의 상대적 위험은 0.92 (95% CI, 0.78-1.08)였다. 또한 위험 기간을 30일 간격으로 분리하거나 분석을 세 가지 연령 그룹(0–44세, 45–64세, 65세 이상)으로 분리했을 때 유의미한 위험 증가가 관찰되지 않았다. 저자들은 인플루엔자 백신이 백신 접종 후 3개월 이내에 벨마비 위험 증가와 관련이 없다고 결론지었다.
- Greene et al. (2010)의 후향적 코호트 연구는 VSD (Vaccine Safety Datalink, 미국백신안전성자료연계체계)에 참여하는 8개의 MCO (medical care organization)에 등록된 어린이와 성인의 인플루엔자 백신 접종 후 부작용 발생을 조사했다. 이 연구는 2005–2006년, 2006–2007년 및 2007–2008년 인플루엔자 시즌의 9월부터 4월까지 인플루엔자 백신을 접종 후 외래, 입원, 응급실을 방문 중에 보고된 벨마비의 사례를 포함했다. 벨마비 분석의 위험기간(접종 후 1–42일)은 같은 계절의 대조기간(접종 전 15–74일)과 비교하였다. 사전백신접종(prevaccination) 기간은 항상 계절의 초기인 경향이 있었기 때문에, 서로 다른 계절 감염 위험에 대한 조정 부족으로 인한 잔류 교란요인이 있었다. 인플루엔자 백신 접종 후 1–42일 이내에 어린이에게서 벨마비의 상대적 위험은 2005–2006년, 2006–2007년 및 2007–2008년 인플루엔자 시즌에 각각 0.67, 1.81, 1.27이었다. 인플루엔자 백신 접종 후 1–42일 이내에 성인에서 벨마비의 상대적 위험은 2005–2006년, 2006–2007년 및 2007–2008년 인플루엔자 시즌에 각각 1.06, 1.07, 0.99였다. 어떤 관련성도 유의하지 않았다. 또한 이 논문은 올해의 rate ratios를 이전 비교 연도의 누적 비율(cumulative ratios)과 비교하는 분석을 포함했다. 이 모든 비교에서도 위험 기간에 벨마비가 증가하지 않았음을 발견했다.

② 역학적 증거의 가중치

- 두 연구 모두(Greenee et al., 2010; Stowe et al., 2006) 인플루엔자 백신 접종 후 벨마비 위험이 유의하게 증가했다는 것을 발견하지 못했다. 연구는 일반적으로 잘 수행되었고 결과는 일관적이었으며, 전반적으로 증거가 무효한(null) 관련성에 대한 높은 신뢰 수준에 도달했다는 위원회의 결론을 뒷받침했다. 역학적 증거의 가중치에 기여한 연구의 요약을 Table 1에 정리하였다.

표 4-3-10. Studies Included in the Weight of Epidemiologic Evidence for Influenza Vaccine and Bell's Palsy

Citation	Operationally Defined Outcome	Study Setting	Defined Study Population	Study Design	Sample Size	Primary Effect Size Estimate[a] (95% CI or p value)	Heterogeneous Subgroups at Higher Risk[b]	Limitations (Negligible or Serious)[c]
Stowe et al. 2006	Consultations for Bell's palsy	GPRD	Ages 2 to 95 years	Self-controlled case series Risk period: 1-91 days after influenza vaccination Control period: all time not attributed to a risk period excluding 14 days prior to vaccination and day of vaccination	2,128 patients with Bell's palsy	RR of Bell's palsy within 1-91 days of influenza vaccination: 0.92 (95% CI, 0.78-1.08)	None described	Negligible
Greene et al. 2010	Outpatient, inpatient, and emergency department visits for Bell's palsy	Eight MCOs participating in the VSD during the 2005-2006, 2006-2007, and 2007-2008 influenza seasons	Ages 6-17 years and ≥18 years	Retrospective cohort Risk period: 1-42 days after influenza vaccination for a given influenza season Control period: 15-74 days before vaccination for the same influenza season	2005-2006: 317,108 doses administered to children; 1,432,218 doses administered to adults 2006-2007: 415,446 doses administered to children; 1,598,880 doses administered to adults 2007-2008: 462,998 doses administered to children; 1,742,858 doses administered to adults	RR of Bell's palsy in children within 1-42 days of influenza vaccination was 0.67 for 2005-2006, 1.81 for 2006-2007, and 1.27 for 2007-2008 influenza seasons RR of Bell's palsy in adults within 1-42 days of influenza vaccination was 1.06 for 2005-2006, 1.07 for 2006-2007, and 0.99 for 2007-2008 influenza seasons	None described	Negligible

[a] The committee assumed statistical significance below the conventional 0.05 level unless otherwise stated by the authors
[b] The risk/effect estimate for the subgroup/alternate definition of exposure or outcome differs significantly (e.g., is heterogeneous with nonoverlapping 95% confidence intervals) compared with the risk/effect estimate reported for the primary group/definition
[c] Studies designated as serious had more methodological limitations than those designated as negligible. Studies assessed as having very serious limitations were not considered in the weight of epidemiologic evidence

- 위원회는 불활성화 인플루엔자 백신과 벨마비 사이의 관련성을 평가하기 위한 타당성(validity)과 정확성(precision)을 가진 두 개의 연구를 기반으로 한 역학 증거에 높은(high) 수준의 신뢰를 가지고 있다. 두 개의 연구에서는 일관되게 무효한 관련성을 보고하였다.

④ 기전적 증거

- 위원회는 인플루엔자 백신 투여 후 벨마비를 보고한 2개의 출판물을 확인하였다. 이 출판물들은 시간적 속발성(temporality)을 넘어서는 증거를 제시하지 못했으며, 일부는 관련된 가능한 메커니즘에 기초해 너무 짧았다(Chou et al., 2007; Philippin et al., 2002). 이러한 출판물들은 기전적 증거의 가중치에 기여하지 않았다.

⑤ 기전적 증거의 가중치

- 위원회는 인플루엔자 백신과 벨마비의 관련성에 관한 기전적 증거가 부족한 것(lacking)으로 평가하였다.

⑥ 인과관계 결론

- 증거들을 종합해보았을 때, 위원회는 증거가 불활성화된 인플루엔자 백신과 벨마비 사이의 인과관계에 대해 거부하는 것을 선호한다고 결론을 내렸다.

(3) 횡단성 척수염

① 역학적 증거

- 위원회는 인플루엔자 백신 투여 후 아나필락시스의 위험을 평가하기 위해 8건의 연구를 검토하였다. 7건의 연구(Bohlke et al., 2003; D'Heilly et al., 2006; DiMiceli et al., 2006; Izurieta et al., 2005; Muhammad et al., 2011; Nakayama and Onoda, 2007; Peng and Jick, 2004)는 수동 감시 시스템의 데이터를 제공하고 예방 접종을 받지 않은 비교 인구가 없기 때문에 역학적 증거의 가중치에서 고려되지 않았다. 나머지 1건의 대조 연구(Greene et al., 2010)는 역학적 증거의 중요성에 기여했다. Greene et al.의 연구(2010): 아나필락시스에 대한 이 후향적 코호트 연구는 VSD에 참여하는 8명의 MCO에 등록된 어린이와 성인에서 인플루엔자 예방접종 후 부작용의 발생을 조사했다.
- 이 연구에는 2005–2006년, 2006–2007년 및 2007–2008년 인플루엔자 시즌의 9월부터 4월까지 인플루엔자 백신 접종 후 입원 및 응급실 방문 중에 보고된 아나필락시스 사례가 포함되었다. 주어진 계절성 아나필락시스 분석의 위험기간(접종 후 0–2일)을 같은 계절의 대조군(접종 후 7–9일)과 비교하였다. 인플루엔자 예방 접종 2일 이내에 모든 연령대의 개인에서 아나필락시스의 상대 위험은 2005–2006년, 2006–2007년 및 2007–2008년 인플루엔자 시즌에 대해 각각 3.00, 4.00 및 1.00이었으며 유의하지는 않았다.

② 역학적 증거의 가중치

- 위원회는 인플루엔자 백신과 아나필락시스 간의 연관성을 평가하기 위해 타당도와 정밀도가 결여된 1건의 연구를 기반으로 하는 역학적 증거에 대한 신뢰가 제한적이라고 평가하였다.

③ 기전적 증거

- 위원회는 인플루엔자 백신 투여 후 아나필락시스를 보고한 10건의 출판물을 확인했다. 1건의 간행물(Ball et al., 2001)은 백신의 동시 투여를 보고하여, 만약 있다면 어떤 백신이 촉발 사건이었을 수 있는지 결정하기 어렵게 만들 수 있어 이 출판물은 기전적 증거의 중요성에 기여하지 않았다. 기전적 증거의 중요성에 기여한 임상, 진단 또는 실험 증거를 보고하는 아래 9개의 간행물이 기전적 중요성에 기여했다.

표 4-3-11. Studies Included in the Weight of Epidemiologic Evidence for Influenza Vaccine and Anaphylaxis

Coop et al. (2008)	**37세 남자 사례**가 인플루엔자 백신 접종 후 15분에 전신에 따뜻한 감각, 안면 따끔거림 및 발적, 비루, 가려움증, 입술 저림을 나타냄. 다음 15분 동안 입술 부기, 가슴앓이, 악화되는 안면 홍조가 발생했음. 환자는 에피네프린과 라니티딘으로 치료받았음.
	이후의 피부 단자 시험에서는 인플루엔자 백신과 젤라틴에 양성 반응을 보였고 계란에는 최소 반응을 보였음. 환자의 IgE 면역블롯에서 젤라틴, 인플루엔자 백신의 혈구응집소, 계란의 오브알부민의 분자량에 해당하는 밴드가 관찰되었음.
Chung et al. (2010)	2002-2003년부터 2008-2009년까지 인플루엔자 시즌 동안 인플루엔자 백신을 접종한 계란 알레르기 어린이(6개월–18세)에 대한 **후향적 차트검토**를 수행했음.
	인플루엔자 백신 피부 검사를 받은 환자, 백신의 2회 용량 등급 투여 또는 둘 모두를 각각의 인플루엔자 계절에 식별했음.
	2002–2003년과 2006–2007년 인플루엔자 시즌 사이에 146명의 환자 중 91명이 인플루엔자 백신 피부 검사에 양성 반응을 보였음. 2006-2007년과 2008-2009년 인플루엔자 시즌 사이에 115명의 환자 중 24명이 2회 접종 등급의 인플루엔자 백신을 접종한 후 국소 또는 전신 반응이 발생했음. 또한 피부 검사 후 인플루엔자 백신을 접종한 56명의 환자 중 12명이 국소 또는 전신 반응을 보였음. 6가지 전신 반응에는 백신 접종 30분 후 얼굴이나 가슴에 천명, 습진 악화 또는 두드러기가 발생했음.
James et al. (1998)	계란 알레르기가 있는 개인에 대한 인플루엔자 백신의 2회 투여를 조사하기 위해 **다기관 임상 시험**을 수행했음.
	조사에 모집된 207명의 피험자 중 83명이 계란 알레르기 병력이 있었음. 83명의 계란 알레르기 피험자 전원이 계란을 이용한 피부단자 검사에서 양성 반응을 보였고, 83명 중 4명이 인플루엔자 백신 피부단자 시험에서 양성 반응을 보임. 모든 83명의 계란 알레르기 피험자들은 심각한 즉각적 또는 지연된 반응을 나타내지 않고 2회 투여 프로토콜을 사용하여 인플루엔자 백신을 투여받았습니다.
DiMiceli et al. (2006)	1990년 7월부터 2004년 7월까지 **VAERS 데이터베이스를 검색**하여 백신 접종 전에 존재했던 효모 알레르기의 이력을 언급한 보고를 검색했음.
	저자들은 효모 알레르기의 병력을 언급하는 107개의 보고를 확인했음. 107건의 보고 중 2건은 인플루엔자 예방접종 후 아나필락시스가 보고되었음. 사례 1은 인플루엔자 백신 접종 후 15-45분에 구강 부종과 가려운 눈물을 보이는 64세 여성을 설명하며 사례 2는 인플루엔자 백신 투여 20분 후 저림, 빈맥 및 호흡 곤란을 나타내는 29세 여성을 설명함.
Izurieta et al. (2005)	2003-2004년 및 2004-2005년 인플루엔자 시즌 동안 약독화 인플루엔자 생백신을 투여한 후 **VAERS에 보고된 이상 반응을 검토**했음.
	저자들은 가능한 아나필락시스의 7가지 경우를 확인했으며 인후 부종이 4명, 안와주위 부종이 1명에서 발생했음. 7건의 보고에서 모두 백신 접종 후 3시간 이내에 증상이 나타났고, 5건에서는 20분 이내에 증상이 나타났음.
Lasley (2007)	**2.5세 소년 사례**가 인플루엔자 백신을 처음 접종한 직후 몸에 흩어져 있는 두드러기를 설명함. 한 달 후 환자는 인플루엔자 백신 추가 접종을 받은 지 10분 후에 몸에 흩어진 두드러기, 쌕쌕거림, 기침을 나타내었음.
	환자는 diphenhydramine과 albuterol로 치료되었음. 어머니가 젤리 캔디 과일 스낵을 먹은 후 구강주위 두드러기가 발생했었다고 회상함. 환자는 Knox 젤라틴과 액상 젤라틴 과일 스낵을 사용한 피부단자 테스트에서 양성반응을 보임. 또한 혈청 검사에서 항소 젤라틴 IgE가 나타났음.
Muhammad et al. (2011)	1990년 1월부터 2006년 6월까지 **VAERS**에 제출된 2–17세 아동과 2008년 7월부터 2009년 6월까지 5–17세 아동의 3가 인플루엔자 백신 투여 후 부작용 보고서를 검토함.
	저자들은 1990–2006년까지 인플루엔자 백신을 투여한 후 아나필락시스가 발생한 6건의 사례를 확인함. 6건 중 2건은 다른 백신을 접종하지 않았고 백신 접종 당일 흉부 압박감, 천명, 홍반 또는 두드러기가 발생했음. 나머지 4명은 백신 접종일 이후 또는 여러 백신을 접종한 후에 증상이 나타났음.
Peng & Jick (2004)	1994년 1월–1999년 12월까지 **GPRD의 컴퓨터 기록**을 사용하여 아나필락시스에 대한 인구 기반 연구를 수행했음.
	저자는 인플루엔자 백신 투여 후 발생하는 아나필락시스의 두 가지 사례를 확인했으며 1명의 환자는 예방접종 직후 응급실에서 소생하였음.
Zheng et al. (2007)	계절성 알레르기 비염 및 과민성 대장 증후군의 병력이 있는 **31세 여성 사례**로 티메로살 함유 콘택트렌즈 용액을 사용한 후 결막 홍반과 통증이 발생했다고 설명함.
	파상풍 톡소이드의 부스터 접종과 티메로살이 없는 소아 인플루엔자 백신이 사고 없이 투여되었음. 환자는 완전한 성인 인플루엔자 백신을 사용한 피부단자 검사에서 양성 반응을 보였음. 피부단자 검사 20분 후 전신 가려움증, 인후 압박감 및 마른기침이 발생했음. 환자는 에피네프린으로 치료받았다.

④ 기전적 증거의 가중치

- 위에서 설명한 간행물(Table 2)은 위원회가 백신이 인플루엔자 백신 투여 후 아나필락시스의 원인이 된다고 결론짓기에 충분한 임상 증거를 제시했다. 많은 간행물에 제공된 임상 설명은 백신 투여와 아나필락시스 반응 사이에 강력한 시간적 관계를 설정함. 또한, 2건의 간행물은 항젤라틴 IgE의 분리를 보고했으며, 2건의 간행물은 젤라틴으로 피부를 찌르는 테스트에서 양성 반응을 보고했다. 또한, 1건의 간행물에서는 2차례에 걸쳐 인플루엔자 예방접종 시 증상이 발생했다고 보고하였다. 백신 내 구성성분에 대한 IgE 항체의 증거가 있는 대다수의 아나필락시스 반응은 계란 알레르기가 있는 사람에게서 발생했다. 그러나 최근 몇 년 동안 백신 제조업체는 백신의 계란 단백질 함량을 현저히 줄였으며 최근 몇 가지 연구에서 계란 알레르기 환자에서 이러한 백신의 안전성이 입증되었다. 위원회는 아나필락시스와 일치하는 일시적인 임상 증상을 나타내는 22건의 사례를 기반으로 인플루엔자 백신과 아나필락시스 사이의 연관성에 대한 기전적 증거를 평가했다.

⑤ 인과관계 결론

- 위원회는 증거가 인플루엔자 백신과 아나필락시스 사이의 인과관계를 설득력 있게 뒷받침한다고 결론을 내렸다.

(4) 심근경색증

① 역학적 증거

- 위원회는 인플루엔자 백신 투여 후 심근경색의 위험성을 평가하기 위해 1개의 연구를 검토하였다. Smith et al. (2004)은 1987년부터 2001년까지 GPRD에 등록된 환자(18세 이상)를 대상으로 자기 통제 사례 시리즈 연구를 수행하였다. 적격 환자는 최소 1년 동안 GPRD에 등록되었으며 등록 후 최소 6개월에 심근경색증이 있었다. 예방접종 이력은 GPRD에서 얻었고 참가자는 주어진 인플루엔자 시즌의 9월부터 3월까지 인플루엔자 백신을 접종한 경우 예방접종으로 분류되었다. 위험 기간은 예방접종 후 1–91일로 정의하며 5개의 더 짧은 기간(1–3일, 4–7일, 8–14일, 15–28일 및 29–91일)으로 세분화하여 정의하였다. 통제 기간은 인플루엔자 백신은 심혈관 질환이 있는 환자를 대상으로 하므로 참가자의 첫 번째 인플루엔자 예방접종 전 시간을 제외하고 위험기간 이외의 모든 시간으로 구성하였다. 연구기간 동안 여러 차례 인플루엔자 예방접종을 받은 참가자는 노출 후 91일 동안 추적 관찰되었다. 첫 번째 심근경색증 및 인플루엔자 예방접종 날짜가 확인된 총 20,486명의 환자가 분석에 포함되었다. 연령 조정 발생률은 예방접종 후 1–3일(IR, 0.75; 95% CI, 0.60-0.94), 4–7일(IR, 0.68; 95% CI, 0.56-0.84), 8–14일(IR, 0.73; 95% CI, 0.63-0.85), 15–28일(IR 0.87, 95% CI, 0.79-0.96), 29–91일(IR, 1.03, 95% CI, 0.98 –1.08)이내에 발생한 첫 번째 심근경색에 대해 계산되었다. 본 연구에서는 인플루엔자 예방접종은 첫 번째 심근경색의 위험 증가와 관련이 없다고 결론을 내렸다.

② 역학적 증거의 가중치

- 위원회는 인플루엔자 백신과 심근경색의 연관성을 평가하기에 충분한 타당성과 정확성을 갖춘 단일 연구를 기반으로 한 역학적 증거에 대해 어느 정도 신뢰하였다.

③ 기전적 증거

- 위원회는 인플루엔자 백신 투여 후 심근경색증을 보고한 하나의 논문을 확인하였다. 논문은 시간적 연관성의 증거를 제공하지 않았으므로 기전적 증거의 중요성에 기여하지 않았다(Ritter et al., 2003).

④ 기전적 증거의 가중치

- 드물지만 인플루엔자 감염은 심근경색과 관련이 있다(Treanor, 2010). 위원회는 자연감염의 영향을 기전적 증거의 한 유형으로 간주하였다. 위에 언급된 논문에 설명된 증상은 심근경색증 진단으로 이어지는 증상과 일치한다. 바이러스 감염 및 혈액 응고의 연쇄반응(coagulation cascade)의 변화는 심근경색증의 증상에 기여할 수 있다. 그러나 논문은 이러한 기전을 인플루엔자 백신과 연결하는 증거를 제공하지 않았다. 따라서 위원회는 자연감염에 대한 지식을 기반으로 LAIV와 심근경색 사이의 연관성에 관한 기전적 증거를 약한 것으로 평가하였다. 또한 위원회는 불활성화 인플루엔자 백신과 심근경색증 사이의 연관성에 관한 기전적 증거가 부족한 것으로 평가하였다.

⑤ 인과관계 결론

- 위원회는 인플루엔자 백신과 심근경색증 사이의 인과관계를 수용하거나 거부하기에는 증거가 불충분하다고 결론을 내렸다.

표 4-3-12. Summary of Epidemiologic Assessments, Mechanistic Assessments, and Causality Conclusion for Influenza Vaccine

Adverse Event	Epidemiologic Assessment	Studies Contributing to the Epidemiologic Assessment	Mechanistic Assessment	Cases Contributing to the Mechanistic Assessment	Causality Conclusion
Transverse Myelitis	Insufficient	None	Weak	None	Inadequate
Inactivated Influenza vaccine and Bell's Palsy	High (null)	2	Lacking	None	Favors Rejection
Anaphylaxis	Limited	1	Strong	22	Convincingly Supports
Myocardial infarction	Moderate (decrease)	1	Weak (live attenuated influenza vaccine)	None	Inadequate
			Lacking (inactivated influenza vaccine)	None	

Appendix 1. Summary: Adverse Events and Causality Conclusions Included in the Vaccine Chapters

TABLE S-1 Adverse Events and Causality Conclusions Included in the Vaccine Chapters

Adverse Event	MMR Vaccine Chapter 4	Varicella Vaccine Chapter 5	Influenza Vaccine Chapter 6	Hepatitis A Vaccine Chapter 7	Hepatitis B Vaccine Chapter 8	HPV Vaccine Chapter 9	DT–, TT–, and aP–Containing Vaccines Chapter 10	Meningococcal Vaccine Chapter 11	Injection-Related Events Chapter 12
Disseminated Oka VZV without Other Organ Involvement		CS							
Disseminated Oka VZV with Subsequent Infection Resulting in Pneumonia, Meningitis, or Hepatitis		CS[a]							
Vaccine Strain Viral Reactivation without Other Organ Involvement		CS							
Vaccine Strain Viral Reactivation with Subsequent Infection Resulting in Meningitis or Encephalitis		CS							
Measles Inclusion Body Encephalitis	CS[a,b]								
Encephalitis	I		I		I		I	I	
Encephalopathy	I	I	I		I		I	I	
Infantile Spasms							I		

continued

TABLE S-1 Continued

Adverse Event	MMR Vaccine Chapter 4	Varicella Vaccine Chapter 5	Influenza Vaccine Chapter 6	Hepatitis A Vaccine Chapter 7	Hepatitis B Vaccine Chapter 8	HPV Vaccine Chapter 9	DT–, TT–, and aP–Containing Vaccines Chapter 10	Meningococcal Vaccine Chapter 11	Injection-Related Events Chapter 12
Febrile Seizures	CS								
Afebrile Seizures	I								
Seizures		I	I[c]		I		I		
Meningitis	I[c]								
Cerebellar Ataxia		I							
Ataxia	I						I		
Autism	FR						I		
Acute Disseminated Encephalomyelitis	I	I	I	I	I	I	I	I	
Transverse Myelitis	I	I	I	I	I	I	I	I	
Optic Neuritis	I[c]		I[c]		I[c]		I[c]		
Neuromyelitis Optica	I[c]		I		I	I			
Multiple Sclerosis Onset in Adults	I		I		I		I		
Multiple Sclerosis Onset in Children	I				I				
Multiple Sclerosis Relapse in Adults			I		I		I		

Multiple Sclerosis Relapse in Children					I		I	
Multiple Sclerosis				I		I		I
First Demyelinating Event in Adults					I			
First Demyelinating Event in Children					I			
Guillain-Barré Syndrome	I	I	I	I	I	I	I	I
Chronic Inflammatory Disseminated Polyneuropathy	I		I	I	I	I	I	I
Opsoclonus Myoclonus Syndrome	I						I	
Bell's Palsy			FR	I			I	
Brachial Neuritis	I		I		I	I		
Amyotrophic Lateral Sclerosis						I		
Small Fiber Neuropathy		I[c]	I					
Anaphylaxis	CS	CS	CS	I	CS[d]	FA	CS[e]	CS
Chronic Urticaria							I	
Serum Sickness							I	

TABLE S-1 Continued

Adverse Event	MMR Vaccine Chapter 4	Varicella Vaccine Chapter 5	Influenza Vaccine Chapter 6	Hepatitis A Vaccine Chapter 7	Hepatitis B Vaccine Chapter 8	HPV Vaccine Chapter 9	DT–, TT–, and aP–Containing Vaccines Chapter 10	Meningococcal Vaccine Chapter 11	Injection-Related Events Chapter 12
Inactivated Influenza Vaccine and Asthma Exacerbation or Reactive Airway Disease Episodes in Children and Adults			FR						
Live Attenuated Influenza Vaccine and Asthma Exacerbation or Reactive Airway Disease Episodes in Children Younger Than 5 Years of Age			I						
Live Attenuated Influenza Vaccine and Asthma Exacerbation or Reactive Airway Disease Episodes in Persons 5 Years of Age or Older			I						
Erythema Nodosum					I[c]				
Systemic Lupus Erythematosus			I		I				
Vasculitis			I		I				
Polyarteritis Nodosa			I		I				

Psoriatic Arthritis					I				
Reactive Arthritis					I				
Rheumatoid Arthritis					I				
Juvenile Idiopathic Arthritis					I				
Transient Arthralgia in Women	FA[f]								
Transient Arthralgia in Children	FA								
Transient Arthralgia						I			
Chronic Arthralgia in Women	I								
Chronic Arthritis in Women	I								
Chronic Arthropathy in Children	I								
Arthropathy in Men	I								
Arthropathy		I	I				I		
Type 1 Diabetes	FR				I		FR		
Autoimmune Hepatitis				I					
Myocarditis							I		
Pancreatitis						I			

continued

TABLE S-1 Continued

Adverse Event	MMR Vaccine Chapter 4	Varicella Vaccine Chapter 5	Influenza Vaccine Chapter 6	Hepatitis A Vaccine Chapter 7	Hepatitis B Vaccine Chapter 8	HPV Vaccine Chapter 9	DT–, TT–, and aP–Containing Vaccines Chapter 10	Meningococcal Vaccine Chapter 11	Injection-Related Events Chapter 12
Hepatitis	I								
Thromboembolic Events						I			
Stroke		I[c]	I						
Hypercoagulable States						I			
Myocardial Infarction			I						
Chronic Fatigue Syndrome	I								
Chronic Headache								I	
Fibromyalgia	I		I		I		I		
Sudden Infant Death Syndrome							I		
Hearing Loss	I								
All Cause Mortality			I[c]						
Oculorespiratory Syndrome			FA[g]						
Thrombocytopenia		I							
Immune Thrombocytopenic Purpura							I		
Complex Regional Pain Syndrome									I
Deltoid Bursitis									CS
Syncope									CS

NOTE: CS = convincingly supports a causal relationship; FA = favors acceptance of a causal relationship; FR = favors rejection of a causal relationship; I = inadequate to accept or reject a causal relationship.

[a] The committee attributes causation to individuals with demonstrated immunodeficiencies.

[b] The committee attributes causation to the measles component of the vaccine.

[c] Although not originally charged to the committee by the sponsor, the committee considered this adverse event in its review of the literature.

[d] The committee attributes causation to yeast-sensitive individuals.

[e] The committee attributes causation to the tetanus toxoid vaccine. The evidence is inadequate to accept or reject a causal relationship between anaphylaxis and diphtheria toxoid or acellular pertussis vaccine.

[f] The committee attributes causation to the rubella component of the vaccine.

[g] The committee attributes causation to two particular vaccines used in three particular years in Canada.

2. 이상반응별 연관성 및 인과성 평가

1) 전체사망

▣ 요약

▶ 평가 방법은 3가지로 (1) 코로나19백신 접종자와 특성이 유사한 2019년 20년 인구집단과의 접종 기준일 14, 28일 이내 사망률 비교(이하 외래기반 과거대조군연구), (2) 자기대조군을 활용한 접종자의 접종 직후(접종 후 42일까지)와 백신의 급성이상반응의 영향이 줄어들 것으로 판단되는 대조구간(접종 후 43일째에서 84일까지)의 사망률 비교(이하 자기대조군연구), (3) 60세 이상 국민을 대상으로 2020–21년 진행된 인플루엔자 예방접종과 코로나19백신 접종자의 14, 28일 이내 사망률 비교(이하 인플루엔자백신 대조군연구)임.

▶ 외래기반 과거대조군연구에서 COVID-19백신 1회, 2회 접종자와 2019년, 20년 대조군의 기준일자 14일, 28일 이내 사망률을 비교한 결과 코로나19백신 접종군의 사망률 증가는 관찰되지 않았음.

▶ 모든 종류의 백신 1회 접종자의 사망률 비는 대조구간 대비 위험구간에 1.00배(95% 신뢰구간 0.97-1.02)로 위험구간과 대조구간의 전체 사망률 차이는 존재하지 않았다. 또한 남성 0.98배(95% 신뢰구간 0.95-1.02), 여성 1.01배(95% 신뢰구간 0.97-1.06), 40세 미만 1.00배(95% 신뢰구간 0.85-1.17), 40–59세 1.04배(95% 신뢰구간 0.96-1.13), 60세 이상 0.99배(95% 신뢰구간 0.96-1.02)로 통계적으로 유의한 차이를 보이지 않았음.

▶ 60세 이상 대상으로 코로나19백신 1회, 2회 접종자와 인플루엔자백신 접종자('20–'21년)와의 14일, 28일 이내 사망률을 비교한 결과, 코로나19백신 접종군의 사망률 증가는 관찰되지 않았음.

▶ 코로나19백신 접종은 3가지 대조군을 활용한 연구에서 통계적으로 유의미한 사망률의 증가는 확인할 수 없었음. 그러나 본 연구결과는 통계적 검출한계와 연구방법론에 따른 한계가 존재함. 특히 혈소판감소성혈전증, 아나필락시스, 심근염 등의 생명을 위협할 수 있는 이상반응이 매우 드물지만 존재하고, 이외에 다른 알려지지 않은 이상반응에 대해서도 별도의 평가가 필요함.

가. 사망 감시를 위한 방법론

○ 코로나19백신 접종은 드물지만 생명을 위협할 수 있는 중증이상반응의 발생 가능성이 있다. 이미 위험성이 알려진 바이러스 전달체 백신의 혈소판 감소성 혈전증[47], mRNA 백신의 급성심근염[48] 등이 대표적이다. 외에도 아나필락시스[49] 등의 이상반응은 매우 드문 빈도로 발생하지만 접종자의 생명을 위협할 수 있다.

○ 또한 코로나19백신 플랫폼은 팬데믹 대응과정에서 최초로 사용되었으며, 알려지지 않은 매우 드문 빈도의 중증 이상반응 발생 가능성에 대한 감시는 백신 안전성을 확보하기 위해 매우 중요하다.

○ 매우 드문 중증 이상반응의 존재에도 불구하고 코로나19백신 이외 다른 백신에서는 백신 접종과 전체 사망 사이의 관련성이 증명된 연구는 극히 드물다. 특히 백신 접종자의 사망률이 일반인구집단 대비 낮다는 사실은 다수의 연구에서 제시되고 있다[50][51]. 이러한 현상은 백신 접종자와 미접종자의 건강행태 차이, 접종 시 예진, 접종의 금기 사항 등이 원인이 되는 것으로 알려져 있다.

○ 그러나 알려지지 않은 이상반응의 가장 치명적인 결과는 사망이므로 백신 접종자의 사망 빈도의 증가가 관찰되는지 확인하는 과정은 반드시 요구된다.

(1) 인구집단 및 데이터베이스

○ 본 연구에서는 국민건강보험공단이 제공하는 건강보험 청구자료와 사망 기록을 주요 결과 변수(사망)의 측정과 대조군 확보를 위해 활용하였다.

○ 백신 접종력은 질병관리청이 제공하는 코로나19백신 접종력과 인플루엔자 백신 접종력을 사용하였다.

○ 코로나19백신 접종자의 관찰기간은 2021년 11월 30일까지로 하였다. 따라서 제시된 관찰 기간을 충족하지 못한 대상은 연구대상에서 제외되었다.

47) Thrombotic thrombocytopenia after ChAdOx1 nCov-19 vaccination. New Engl J Med. 2021; 384: 2092-2101
48) Kim HW, Jenista ER, Wendell DC, et al. Patients With Acute Myocarditis Following mRNA COVID-19 Vaccination. JAMA Cardiol. 2021;6 (10):1196-1201. doi:10.1001/jamacardio.2021.2828
49) Shimabukuro TT, Cole M, Su JR. Reports of Anaphylaxis After Receipt of mRNA COVID-19 Vaccines in the US-December 14, 2020-January 18, 2021. JAMA. 2021;325 (11):1101-1102. doi:10.1001/jama.2021.1967
50) Elaine R. Miller, Pedro L. Moro, Maria Cano, Tom T. Shimabukuro,Deaths following vaccination: What does the evidence show?, Vaccine, Volume 33, Issue 29,2015
51) Natalie L. McCarthy, et al. Mortality Rates and Cause-of-Death Patterns in a Vaccinated Population, American Journal of Preventive Medicine, 2013;45 (1)

(2) 대조군

○ 백신 접종에 의한 영향을 평가하기에 가장 적합한 대상은 같은 백신을 접종하지 않은 대조군이다. 그러나 우리나라에서 코로나19백신은 다음과 같은 제한점으로 인해 백신 접종자와 미접종자의 직접적인 대조는 매우 어렵다. 첫 번째 우리나라는 코로나19백신 접종 시 기대여명이 적거나 현재 급성 증상이 진행 중인 대상자는 접종 금기에 해당하며 이는 접종자와의 비교에서 미접종자의 사망률을 높이는 방향의 바이어스로 작용한다. 두 번째 접종 기준과 금기, 접종 이전 과거력에 대한 보정을 실시하여도 우리나라는 특정 기간에 특정 연령대의 접종이 집중되는 경향을 보이며 높은 접종률로 인해 적절한 수의 대조군을 확보하기 어렵다. 마지막으로 건강보험 청구자료는 현재 증상에 대한 정보(Present Illness)를 평가할 수 없으므로 접종자의 접종 당시 상태에 대한 평가가 어렵다. 따라서 본 연구에서는 다음 세 가지 방법론을 활용하여 코로나19백신 접종자의 사망률을 각각의 대조군과 비교하였다.

① 접종 당시 입원자를 제외한 과거 외래 기반 대조군

○ 접종 당시 입원 또는 입원경험이 있는 집단과 그 대조근은 비입원자에 비해 사망가능성이 높은 집단이다. 따라서 코로나19백신 접종자와 대조군에서 기준일(Index date) 기준 3개월 이내 입원 기록이 있거나 입원 중인 환자를 제외하여 입원상태가 아닌 외래 기반으로 접종이 이루어진 대상자에서 사망률을 평가한다.

○ 대조군은 2019년과 2020년 각각 2021년 수행된 코로나19백신 접종자와 1세 단위 연령, 성별, 의료급여 대상자 여부, 기준일 1년 전 찰슨 동반상병지수(Charlson Comorbidity Index; CCI, 부록 1)[52]가 완전히 동일한 대상자를 추출하여 접종 후 2주, 4주의 사망률을 평가한다.

② 자기 대조 연구

○ 특정 노출에 대해 가장 교란 편견이 적은 대조군은 자기 자신이다. 따라서 코로나19백신 접종의 영향이 발생할 것으로 추정되는 시기(Risk interval)와 영향이 감소한 시점(Post-vaccination Control interval) 사이의 사망률의 비교는 동반상병 등의 교란 변수가 최소화될 수 있다.

○ 그러나 자기 대조군 연구는 사망을 평가하는데 적합하지 못한 단점이 있으며, 특히 시간에 따라서 사망률은 자연스럽게 증가하며, 접종 이후 대조구간을 사용할 경우 이러한 사망률 증가가 접종으로 인한 영향을 과소평가할 가능성이 있다.

52) Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. J Chronic Dis 1987;40 (5):373-383.

○ 또한 코로나19백신 접종은 고위험군에게 더 권고되고 있으며, 특히 고연령층에서 접종 당시 상태에 따라 사망률이 접종 직후 증가하는 것으로 과대 평가될 가능성이 있음, 따라서 자기 대조 연구는 질병 발생을 결과로 한 다른 이상반응 연구와는 달리 사망에서는 분석수행과 평가에 주의가 필요하다.

③ 인플루엔자백신 접종자와의 비교

○ 코로나19백신 접종의 기준과 금기에 따른 문제를 해결하기 위해 과거 인플루엔자백신 접종자와의 비교는 접종 기준의 영향이 적은 대조군을 선정할 수 있는 장점이 있으며, 이미 다양한 국가에서 수행하는 사망률 비교의 주요한 방법론이다. 우리나라에서는 자료 결합의 부재로 인해 평가가 불가능하였으나, 본 연구에서는 우리나라에서 시행된 국가 예방접종 기록을 건강보험 청구자료와 결합하여 코로나19백신과 인플루엔자백신의 접종 후 사망률을 비교할 수 있었다.

○ 2020–21절기 성인 인플루엔자백신은 62세부터 무료로 지원되었으나 인플루엔자백신 접종자의 건강행태가 상대적으로 더 우수할 가능성이 존재하며, 인플루엔자백신 접종이 특정 연령에 집중된 경향으로 결과 해석에 주의가 필요한 한계가 있다.

표 4-3-13. 대조군에 따른 연구설계의 장단점과 적용 가능 집단

대조군/연구설계	장점	단점	적용가능집단
외래 기반 역사 대조군 (2019-20년과 기준일자 이후 사망률 비교)	• 충분한 수의 대조군을 확보 • 접종 당시 건강상태 및 미입원상태임을 확인	• 접종 가능 여부 및 접종 기준에 따른 교란 발생 가능성(고연령층)	• 상대적 저연령층의 사망 감시에 활용 가능
자기 대조 연구	• 연구설계의 자연적 특성으로 성별, 연령, 기저질환 등 교란변수 작용이 최소화	• 충분한 관찰 시간을 확보하기 어려움 • 2회 접종에 대한 고려 등 연구설계가 까다로움 • 접종 후 대조구간은 시간 경과에 따라 사망률이 자연 증가할 가능성이 있다.	• 충분한 관찰시간이 확보된 집단 • 고연령층은 시간 경과에 따른 사망 증가, 기저질환 별 조기 사망가능성 등 결과해석의 어려움
인플루엔자백신 접종자를 대조군으로 한 연구	• 접종 기준, 접종 당시 건강상태에 대한 고려가 가능 • 고연령층에 대한 집중적 평가가 가능	• 저연령층의 대조군 확보가 어렵다. • 인플루엔자 접종자의 상대적으로 우수한 건강행태 및 건강상태가 교란으로 작용	• 고연령층의 사망 영향 평가 가능

나. 분석 프로토콜

(1) 외래 접종 기반 감시

① 백신 접종자 자료원 구축

1	코로나19백신 접종자 선정 - 접종 시작 이후부터 2021년 11월 30일까지 각 접종 후 28일의 최대 관찰기간이 경과한 대상자
2	백신 접종일(Index date)부여, 1회 접종일로부터 3개월 이전 입원 경험이 있는 대상자 전체 제외
3	1회 접종자와 2회 접종자 데이터베이스로 분할 구축
4	각 자료원의 접종자 수를 무작위 추출을 활용하여 1/3로 축소 - 대조군 선정의 용이성을 위한 절차
5	백신 접종자 자료원 구축 완료

② 대조군 선정

1	2020년, 2019년 전국민 중 백신 1회, 2회 접종자와 성별, 연령(1세 단위), 의료보험 또는 급여대상자 여부, 과거 1년의 찰슨동반상병지수(CCI)가 완전히 일치하는 대조군 추출(Individual perfect matching)
2	CCI는 2020년 대상자는 2019년의 점수를, 2019년 대상자는 2018년의 점수를 활용
3	CCI 계산은 국민건강보험공단의 내부 프로토콜을 활용
4	각 대조군은 짝지어진 접종자의 접종월일을 기준으로 기준일자를 부여
5	대조군의 기준일자 이전 3개월 이내 입원 기록이 있다면 대조군과 접종자의 쌍을 모두 제거(Pair-wise exclusion)

③ 사망률 측정

1	기준일 이후 14일, 28일 이내 사망 건수 산출, 이후 코로나19백신 접종자와 대조군의 발생률비(Incidence rate ratio; IRR)산출
2	18-29세, 30-39세, 40-49세, 50-59세, 60세 이상 IRR을 성별별로 산출하여 평가

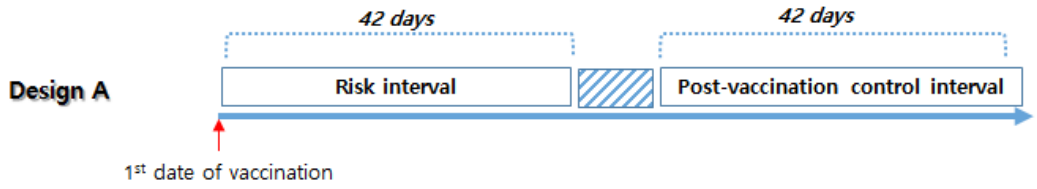
(2) 자기 대조 연구(Self Controlled Risk Interval study; SCRI)

① 자료원 구축

1	질병관리청 코로나19 접종 등록정보(2021.02.26.–10.31.)와 국민건강보험 청구자료 연계 자료원 (2002.01.01.–2022.01.10.)
2	선정기준 - 코로나19 접종 등록정보 기준 2021. 2월 27일부터 10월 31일까지 접종이력 존재자
3	제외기준 - 접종일 기준, 19세 미만 - 백신 접종 이력이 2차만 있는 경우 - 코로나19 감염자

② 연구설계

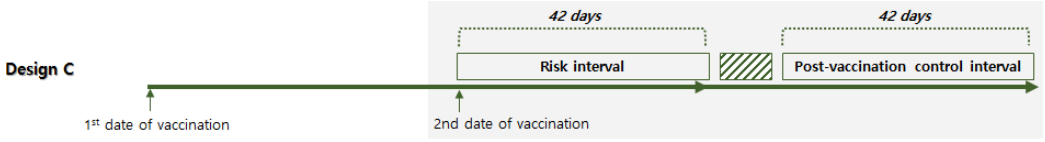
㉮ 연구설계 1. 1회 접종자의 자기 대조



- 발생률비

(위험시기의 관찰 인년 중 사망 발생건수)/(접종 후 대조시기의 관찰 인년 중 사망 발생건수)

㉯ 연구설계 2. 2회 접종자의 자기 대조



- 발생률비

(위험시기의 관찰 인년 중 사망 발생건수)/(접종 후 대조시기의 관찰 인년 중 사망 발생건수)

③ 분석 내용

1	기술분석	• 연구대상자의 기본 정보 기술 • 연구대상자의 투여백신의 특성기술 • 대상자 특성 및 투여백신의 종류에 따른 Time to event
2	발생률비	• 백신의 종류(제조사)와 차수에 따라 분석수행 • 세부군 분석: 성별, 연령(20세 단위, 19–39, 40–59. 60세 이상) • 최초 접종일 기준 접종 시기별(21.02.27.–21.04.30., 21.05.01.–21.07.30., 21.08.01.–21.10.31.) • 가입구분(건강보험/의료급여) • 최초 접종일 기준, 요양병원 입원여부

(3) 인플루엔자 접종 자료 기반 비교

① 코로나19백신 접종자 자료원 구축

1	60세 이상 코로나19백신 접종자 선정 - 접종 시작 이후부터 2021년 11월 30일까지 각 접종 후 28일의 최대 관찰기간이 경과한 대상자
2	백신 접종일(Index date)부여, 1회 접종일로부터 3개월 이전 입원경험이 있는 대상자 전체 제외
3	1회 접종자와 2회 접종자 데이터베이스로 분할 구축
4	각 데이터베이스의 접종자 수를 무작위 추출을 활용하여 1/3로 축소 - 대조군 선정의 용이성을 위한 절차

5	백신 접종자 데이터베이스 구축 완료

② 대조군 선정

1	2020년 6월 1일부터 2021년 5월까지 인플루엔자백신 접종을 실시한 대조군 중 코로나19백신 접종자와 성별, 연령(1세 단위), 의료보험 또는 급여대상자 여부, 과거 1년의 찰슨동반상병지수(CCI)가 완전히 일치하는 대조군 추출(Individual perfect matching)
2	CCI 계산은 국민건강보험공단의 내부 프로토콜을 활용
3	대조군은 인플루엔자백신 접종일을 기준으로 기준일자를 부여
4	대조군의 기준일자 이전 3개월 이내 입원 기록이 있다면 대조군과 접종자의 쌍을 모두 제거(Pair-wise exclusion)

③ 사망률 측정

1	기준일 이후 14일, 28일 이내 사망 건수 산출, 이후 코로나19백신 접종자와 대조군의 발생률비(Incidence rate ratio; IRR)산출

다. 감시 결과

(1) 외래 접종 기반 감시

① 전체 사망률 비교

○ (요약) 코로나19백신 1, 2회 접종자와 2019년, 20년 대조군의 기준일자 14일, 28일 이내 사망률을 비교한 결과 코로나19백신 접종자의 사망률 증가는 관찰되지 않았다.

○ 전체 인구집단에서 사망률비에서 코로나19백신 접종자는 대조군 대비 각각 조건에서 최소 0.358배(95%신뢰구간 0.322–0.399; 2020년 대조군, 1회 접종 후 14일 이내 사망률), 최대 0.467배(95%신뢰구간 0.436–0.500; 2020년 대조군, 2회 접종 후 28일 이내 사망률)였다.

표 4-3-14. 2020년 대조군과 코로나19백신 1회 접종 이후 사망률 비교

구분	대상자수	14일 이내 사망건수	28일 이내 사망건수
코로나19백신 접종군(1차 접종)	12,177,270	463	1,124
		0.004%	0.009%
2020년 대조군	12,177,270	1,292	2,712
		0.011%	0.022%
사망률비		0.358 (0.322-0.399)	0.415 (0.387-0.444)

표 4-3-15. 2019년 대조군과 코로나19백신 1회 접종 이후 사망률 비교

구분	대상자수	14일 이내 사망건수	28일 이내 사망건수
코로나19백신 접종군 (1차 접종)	12,105,432	458	1,117
		0.004%	0.009%
2019년 대조군	12,105,432	1,193	2,592
		0.010%	0.021%
사망률비		0.384 (0.345-0.428)	0.431 (0.402-0.462)

표 4-3-16. 2020년 대조군과 코로나19백신 2회 접종 이후 사망률 비교

구분	대상자수	14일 이내 사망건수	28일 이내 사망건수
코로나19백신 접종군 (2차 접종)	11,163,650	507	1.195
		0.005%	0.011%
2020년 대조군	11,163,650	1,172	2,561
		0.010%	0.003%
사망률비		0.433 (0.390-0.480)	0.467 (0.436-0.500)

표 4-3-17. 2019년 대조군과 코로나19백신 2회 접종 이후 사망률 비교

구분	대상자수	14일 이내 사망건수	28일 이내 사망건수
코로나19백신 접종군 (2차 접종)	11,107,734	459	1,119
		0.004%	0.010%
2019년 대조군	11,107,734	1,175	2,482
		0.011%	0.022%
사망률비		0.391 (0.351-0.435)	0.451 (0.420-0.484)

② 전체 사망률 비교

○ 본 감시 결과는 다음과 같이 연령대별로 제시되었다.

○ 특히 해당 감시 결과가 의미를 가질 것으로 예상되는 18–29세, 30–39세 등 상대적으로 연령이 낮은 집단에서는 접종자와 과거 대조군의 사망률에서 통계적 차이가 관찰되지 않았다.

표 4-3-18. 2020년 대조군과 코로나19백신 1회 접종 이후 사망률 연령별 비교

구분		대상인구	접종자		대조군		사망률비		*p*-value (Mid-*p* exact)	
			14일 이내 사망	28일 이내 사망	14일 이내 사망	28일 이내 사망	14일	28일		
남성	18-29세	1,131,762	16	31	20	38	0.8	0.816	0.511	0.403
	30-39세	972,525	14	35	28	58	0.5	0.603	0.032	0.017
	40-49세	1,164,426	18	48	68	138	0.265	0.348	<0.001	<0.001
	50-59세	1,244,181	44	100	146	285	0.301	0.351	<0.001	<0.001
	60+	1,583,306	189	467	491	1,107	0.385	0.422	<0.001	<0.001
여성	18-29세	1,044,619	4	11	13	19	0.308	0.579	0.031	0.150
	30-39세	839,055	12	20	9	20	1.333	1.000	0.524	1.000
	40-49세	1,126,449	7	17	23	50	0.304	0.340	0.003	<0.001
	50-59세	1,226,989	10	28	38	74	0.263	0.378	<0.001	<0.001
	60+	1,843,958	149	367	456	923	0.327	0.398	<0.001	<0.001

표 4-3-19. 2019년 대조군과 코로나19백신 1회 접종 이후 사망률 연령별 비교

구분		대상인구	접종자		대조군		사망률비		*p*-value (Mid-*p* exact)	
			14일 이내 사망	28일 이내 사망	14일 이내 사망	28일 이내 사망	14일	28일		
남성	18-29세	1,130,016	16	30	20	34	0.800	0.882	0.511	0.620
	30-39세	969,997	15	36	18	54	0.833	0.667	0.608	0.059
	40-49세	1,161,621	17	49	71	164	0.239	0.299	<0.001	<0.001
	50-59세	1,240,271	42	98	123	252	0.341	0.389	<0.001	<0.001
	60+	1,562,339	181	463	513	1,110	0.353	0.417	<0.001	<0.001
여성	18-29세	1,043,330	4	11	9	20	0.444	0.550	0.180	0.110
	30-39세	836,605	12	18	16	29	0.750	0.621	0.458	0.111
	40-49세	1,123,786	7	17	19	44	0.368	0.386	0.019	<0.001
	50-59세	1,222,201	11	28	34	63	0.324	0.444	<0.001	<0.001
	60+	1,815,266	153	367	370	822	0.414	0.446	<0.001	<0.001

표 4-3-20. 2020년 대조군과 코로나19백신 2회 접종 이후 사망률 연령별 비교

구분		대상인구	접종자		대조군		사망률비		*p*-value (Mid-*p* exact)	
			14일 이내 사망	28일 이내 사망	14일 이내 사망	28일 이내 사망	14일	28일		
남성	18-29세	1,022,937	17	30	19	29	0.895	1.034	0.743	0.897
	30-39세	639,409	11	21	11	25	1.000	0.840	1.000	0.560
	40-49세	1,029,814	21	49	50	115	0.420	0.426	<0.001	<0.001
	50-59세	1,185,687	51	103	128	254	0.398	0.406	<0.001	<0.001
	60+	1,537,313	223	552	484	1,103	0.461	0.500	<0.001	<0.001
여성	18-29세	961,799	7	15	7	12	1.000	1.250	1.000	0.572
	30-39세	754,329	5	14	11	21	0.455	0.667	0.144	0.243
	40-49세	1,045,140	9	20	27	52	0.333	0.385	0.003	<0.001
	50-59세	1,187,819	14	28	36	67	0.389	0.418	<0.001	<0.001
	60+	1,799,403	149	363	399	883	0.373	0.411	<0.001	<0.001

표 4-3-21. 2019년 대조군과 코로나19백신 2회 접종 이후 사망률 연령별 비교

구분		대상인구	접종자		대조군		사망률비		*p*-value (Mid-*p* exact)	
			14일 이내 사망	28일 이내 사망	14일 이내 사망	28일 이내 사망	14일	28일		
남성	18-29세	1,020,296	9	18	10	28	0.900	0.643	0.824	0.144
	30-39세	636,710	12	28	13	32	0.923	0.875	0.845	0.609
	40-49세	1,026,164	25	66	55	122	0.455	0.541	<0.001	<0.001
	50-59세	1,181,593	62	126	132	248	0.470	0.508	<0.001	<0.001
	60+	1,523,385	173	439	487	1,049	0.355	0.418	<0.001	<0.001
여성	18-29세	962,506	5	11	22	38	0.227	0.289	<0.001	<0.001
	30-39세	751,712	3	8	16	33	0.188	0.242	0.003	<0.001
	40-49세	1,043,108	9	19	22	46	0.409	0.413	<0.001	<0.001
	50-59세	1,181,956	11	29	33	71	0.333	0.408	<0.001	<0.001
	60+	1,780,304	150	375	385	815	0.390	0.460	<0.001	<0.001

③ 자기 대조군 연구

㉮ 1회 접종자의 자기 대조 연구결과

○ 해당 연구설계에서는 백신 1회 접종 직후 위험구간(접종후 42일까지)과 대조구간(접종 후 50일-92일까지)의 사망률을 비교하였음

○ 위험구간과 대조구간의 사망률비는 전체 백신 1.00 (95% 신뢰구간 0.97-1.02)으로 접종 직후 42일까지와 접종 후 50일부터 92일까지의 대조구간의 사망률 차이는 관찰되지 않았음

○ 연령대, 접종 시기, 백신 종류별 분석에서 고위험군에 대한 접종이 집중된 시기와 백신에서 대조구간 대비 위험구간의 사망률비 증가가 일부 관찰되었으며, 이는 고위험군 접종대상자의 접종된 시기와 접종자의 상태, 연구설계의 한계가 반영된 결과로 평가된다.

표 4-3-22. 자기대조군 연구설계를 활용한 코로나19백신 1회 접종 직후와 대조구간의 사망률 비교

구분		대조구간 대비 위험구간의 사망률비			
		사망률비	95%신뢰구간		*p*-value
1회 접종	전체 백신	1.00	0.97	1.02	1.000
	AstraZeneca	0.85	0.82	0.88	<0.001
	Pfizer	1.59	1.50	1.69	<0.001
	Moderna	1.12	0.96	1.32	0.155
	Johnson	0.83	0.66	1.04	0.102

표 4-3-23. 자기대조군 연구설계를 활용한 코로나19백신 1회 접종 후 세부군별 사망률 비교

구분			대조구간 대비 위험구간의 사망률비			
			사망률비	95%신뢰구간		*p*-value
전체 백신	성별	남성	0.98	0.95	1.02	0.321
		여성	1.01	0.97	1.06	0.516
	연령대	40세 미만	1.00	0.85	1.17	0.968
		40-59세	1.04	0.96	1.13	0.301
		60세 이상	0.99	0.96	1.02	0.481
	접종일	2-5월	1.09	1.05	1.14	<0.0001
		6-8월	0.96	0.92	1.00	0.039
		9월 이후	0.65	0.58	0.73	<0.0001
AstraZeneca	성별	남성	0.80	0.77	0.84	<0.0001
		여성	0.90	0.86	0.94	<0.0001
	연령대	40세 미만	0.89	0.55	1.43	0.628
		40-59세	0.90	0.78	1.05	0.198
		60세 이상	0.85	0.82	0.88	<0.0001
	접종일	2-5월	0.92	0.88	0.96	0.0002
		6-8월	0.76	0.72	0.80	<0.0001
		9월 이후	0.76	0.58	1.00	0.048

구분			대조구간 대비 위험구간의 사망률비			
			사망률비	95%신뢰구간		*p*-value
Pfizer	성별	남성	1.54	1.44	1.66	<0.0001
		여성	1.67	1.52	1.84	<0.0001
	연령대	40세 미만	0.98	0.80	1.20	0.877
		40-59세	1.07	0.96	1.19	0.247
		60세 이상	1.99	1.85	2.14	<0.0001
	접종일	2-5월	2.61	2.35	2.90	<0.0001
		6-8월	1.54	1.42	1.67	<0.0001
		9월 이후	0.60	0.52	0.70	<0.0001
Moderna	성별	남성	1.26	1.04	1.52	0.016
		여성	0.82	0.60	1.12	0.207
	연령대	40세 미만	0.89	0.60	1.31	0.553
		40-59세	1.20	1.00	1.44	0.054
		60세 이상	1.00	0.58	1.72	1.000
	접종일	2-5월	-	-	-	-
		6-8월	1.69	1.36	2.10	<0.0001
		9월 이후	0.65	0.50	0.83	0.001
Johnson	성별	남성	0.98	0.75	1.28	0.892
		여성	0.56	0.37	0.85	0.006
	연령대	40세 미만	1.48	0.89	2.46	0.130
		40-59세	1.06	0.67	1.68	0.814
		60세 이상	0.61	0.45	0.83	0.002
	접종일	2-5월	-	-	-	-
		6-8월	0.89	0.67	1.20	0.454
		9월 이후	0.75	0.54	1.06	0.103

표 4-3-24. 코로나19백신 1회 접종자의 기초 특성(자기대조군 연구)

1회 접종		N	% 또는 표준편차
계		11,516,604	100
성별	남성	6,198,873	53.83
	여성	5,317,731	46.17
연령	평균	40.11	12.40
	29세 이하	2,693,128	23.38
	30-39세	2,862,594	24.86
	40-49	3,368,233	29.25
연령	50-59	1,928,967	16.75
	60-69	474.479	4.12
	70세 이상	189,203	1.64
백신 종류	AstraZeneca	702,070	6.10
	Pfizer	7,379,650	64.08
	Moderna	2,199,981	19.10
	Johnson	1,234,903	10.72

㉯ 2회 접종자의 자기 대조 연구결과

○ 해당 연구설계에서는 백신 2회 접종 직후 위험구간(접종 후 42일까지)과 대조구간(접종 후 50일-92일까지)의 사망률을 비교하였음

○ 위험구간과 대조구간의 사망률비는 mRNA백신 0.53 (95% 신뢰구간 0.51-0.56), AstraZeneca백신 접종 0.64 (95% 신뢰구간 0.51-0.56)로 접종 직후 위험구간보다 대조구간이 통계적으로 사망률이 높았다.

○ 따라서 2회 접종 후 위험구간의 사망률이 대조구간 보다 높다는 증거는 발견되지 않았다.

표 4-3-25. 자기대조군 연구 설계를 활용한 코로나19백신 2회 접종 직후와 대조구간의 사망률 비교

구분		대조구간 대비 위험구간의 사망률비			
		사망률비	95% 신뢰구간		*p*-value
2회	mRNA백신 전체	0.53	0.51	0.56	<0.0001
	Pfizer 2회	0.53	0.51	0.55	<0.0001
	Moderna 2회	0.84	0.65	1.09	0.186
	AstraZeneca 2회	0.64	0.62	0.66	<0.0001
	AstraZeneca 접종 후 교차접종	0.63	0.52	0.76	<0.0001

표 4-3-26. 자기대조군 연구설계를 활용한 코로나19백신 2회 접종 후 세부군별 사망률 비교

구분			대조구간 대비 위험구간의 사망률비			
			사망률비	95% 신뢰구간		*p*-value
mRNA백신 전체	성별	남성	0.54	0.51	0.56	<0.0001
		여성	0.53	0.50	0.56	<0.0001
	연령대	40세 미만	1.05	0.74	1.48	0.790
		40-59세	0.74	0.65	0.86	<0.0001
		60세 이상	0.51	0.49	0.54	<0.0001
	접종일	2-5월	0.52	0.50	0.54	<0.0001
		6월 이후	0.64	0.58	0.71	<0.0001
Pfizer 2회	성별	남성	0.53	0.50	0.56	<0.0001
		여성	0.53	0.49	0.56	<0.0001
	연령대	40세 미만	1.04	0.72	1.50	0.851
		40-59세	0.73	0.62	0.85	0.0001
		60세 이상	0.51	0.49	0.54	<0.0001
	접종일	2-5월	0.52	0.5	0.54	<0.0001
		6월 이후	0.62	0.55	0.69	<0.0001

구분			대조구간 대비 위험구간의 사망률비			
			사망률비	95% 신뢰구간		*p*-value
Moderna 2회	성별	남성	0.82	0.60	1.12	0.207
		여성	0.89	0.55	1.43	0.628
	연령대	40세 미만	1.17	0.39	3.47	0.782
		40-59세	0.81	0.60	1.09	0.156
		60세 이상	0.89	0.47	1.72	0.739
	접종일	2-5월	-	-	-	-
		6월 이후	0.83	0.64	1.08	0.164
AstraZeneca 2회	성별	남성	0.62	0.59	0.65	<0.0001
		여성	0.66	0.63	0.69	<0.0001
	연령대	40세 미만	0.68	0.35	1.31	0.253
		40-59세	0.74	0.61	0.90	0.003
		60세 이상	0.63	0.61	0.66	<0.0001
	접종일	2-5월	0.66	0.63	0.69	<0.0001
		6-8월	0.60	0.57	0.64	<0.0001
		9월 이후	-	-	-	-
AstraZeneca 1회 후 교차접종	성별	남성	0.67	0.53	0.83	0
		여성	0.55	0.39	0.78	0
	연령대	40세 미만	0.96	0.55	1.68	0.890
		40-59세	0.5	0.37	0.67	<0.0001
		60세 이상	0.69	0.53	0.89	0.0003
	접종일	2-5월	0.66	0.54	0.81	<0.0001
		6-8월	0.47	0.29	0.76	0.002
		9월 이후	-	-	-	-

표 4-3-27. mRNA 코로나19백신 2회 접종자의 기초 특성(자기대조군 연구)

2회 접종 mRNA백신		N	% 또는 표준편차
계		9,800,320	100.00
성별	남성	4,350,985	44.40
	여성	5,449,335	55.60
연령	평균(Pfizer)	56.38	21.25
	평균(Moderna)	50.57	12.46
	-29	1,603,374	16.36
	30-39	787,691	8.04
	40-49	1,146,714	11.70
	50-59	2,836,156	28.94
	60-69	325,867	3.33
	70세 이상	3,100,518	31.64
백신 종류	Pfizer 2회	8,810,190	89.90
	Moderna 2회	989,962	10.10

표 4-3-28. AstraZeneca백신 1회 접종 후 2회 접종자의 기초 특성(자기대조군 연구)

AstraZeneca 1회 접종 후 2회 접종		N	% 또는 표준편차
계		10,106,542	100
백신 종류	AstraZeneca 2회	8,568,494	84.78
	AstraZeneca 1회 접종 후 교차접종	1,53,8048	15.21
성별(AstraZeneca 2회)	남성	4,054,248	40.11
	여성	4,514,246	44.66
성별(AstraZeneca 1회 접종 후 교차접종)	남성	712,851	7.05
	여성	825,197	8.16
연령(AstraZeneca 2회)	평균	64.074917	9.04
	29세 이하	130,278	1.29
	30-39세	138,521	1.37
	40-49세	159,289	1.58
	50-59세	663,802	6.57
	60-69세	5,519,643	54.61
	70세 이상	1,956,961	19.36
연령(AstraZeneca 1회 접종 후 교차접종)	평균	46.42	9.86
	29세 이하	2,136	0.02
	30-39세	381,407	3.77
	40-49세	708,325	7.01
	50-59세	251,589	2.49
	60-69세	165,721	1.64
	70세 이상	28,870	0.29

(3) 인플루엔자백신 접종 대조군 연구

① 전체 사망률 비교

○ (요약) 60세 이상 코로나19백신 1, 2회 접종자와 2020–21년 인플루엔자백신 접종자의 접종일 이후 14일, 28일 이내 사망률을 비교한 결과 코로나19백신 접종자의 사망률 증가는 관찰되지 않았다.

○ 60–64세는 남성과 여성 모두 사망률에 통계적 차이를 보이지 않았으며, 65–69세, 70세 이상 인구집단은 코로나19백신 접종자의 사망률이 인플루엔자백신 접종자의 사망률보다 통계적으로 유의하게 낮았다. 이는 코로나19백신의 엄격한 접종 및 제외기준, 이상반응에 대한 우려 등이 원인으로 추정될 수 있다.

표 4-3-29. 인플루엔자백신 접종자와 코로나19백신 1회 접종 이후 사망률 비교

구분		대상인구	접종자		대조군		사망률비		*p*-value (Mid-*p* exact)	
			14일 이내 사망	28일 이내 사망	14일 이내 사망	28일 이내 사망	14일	28일		
남성	60-64세	434,042	35	77	34	85	1.029	0.906	0.905	0.531
	65-69세	399,002	24	65	57	114	0.421	0.570	<0.001	<0.001
	70세 이상	615,129	131	341	295	698	0.444	0.489	<0.001	<0.001
여성	60-64세	519,020	7	22	9	24	0.778	0.917	0.629	0.771
	65-69세	430,632	6	20	16	41	0.375	0.488	0.035	0.007
	70세 이상	831,618	136	321	276	704	0.493	0.456	<0.001	<0.001

표 4-3-30. 인플루엔자백신 접종자와 코로나19백신 2회 접종 이후 사망률 비교

구분		대상인구	접종자		대조군		사망률비		*p*-value (Mid-*p* exact)	
			14일 이내 사망	28일 이내 사망	14일 이내 사망	28일 이내 사망	14일	28일		
남성	60-64세	429,323	24	54	33	83	0.727	0.651	0.237	0.013
	65-69세	393,624	31	64	55	112	0.564	0.571	0.010	<0.001
	70세 이상	607,766	142	355	289	691	0.491	0.514	<0.001	<0.001
여성	60-64세	510,861	6	13	9	24	0.667	0.542	0.455	0.073
	65-69세	422,862	7	25	16	40	0.438	0.625	0.064	0.064
	70세 이상	821,720	113	313	266	675	0.425	0.464	<0.001	<0.001

라. 결론

○ 대한민국 의학한림원 코로나19백신 안전성 위원회 역학 1분과는 코로나19백신 접종 후 사망과 백신 접종과의 상관성을 평가하기 위한 감시 연구를 수행하였다.

○ 총 3가지 대조군을 활용한 연구(1. 2019–20년 일반 인구집단, 2. 자기대조군, 3. 인플루엔자백신 접종군)에서 코로나19백신 접종 후 전체 사망이 증가했다는 명백한 증거를 발견하지 못했다. 이러한 연구결과는 해외 주요 연구결과와 일치한다.

○ 그러나 본 연구는 다음과 같은 한계를 가진다.

○ 일반 인구집단과의 비교는 백신 접종자에서 접종 기준 및 예진 등으로 인한 중증환자 및 사망 가능성이 높은 인구집단이 배제될 가능성이 있다. 따라서 이 결과는 비교적 건강한 40세 미만의 인구집단에게 적용되어야 한다.

○ 자기대조군 연구는 접종 후 미래 기간을 대조군을 사용하여 사망 결과에 대한 왜곡이 발생할 수 있다. 특히 접종대상자가 고위험군이며, 고위험군에 대한 접종이 집중된 시기, 백신에 대한 평가에는 주의가 필요하다. 따라서 전체적 추이를 평가하는 목적으로 한정적으로 사용되어야 한다.

○ 인플루엔자백신 접종자와의 비교 또한 일반 인구집단과 동일한 문제가 발생할 가능성이 있으며, 코로나19백신 접종 후 이상반응에 대한 우려, 엄격한 예진 등으로 고위험군이 배제되었을 가능성을 고려해야 한다.

○ 본 연구는 통계적 검출한계가 존재하며, 특히 10만 명당 1건 미만으로 발생하는 중증 이상반응 및 사망사례에 대한 별도연구가 반드시 요구된다.

○ 특히 혈소판 감소성 혈전증, 급성 심근염, 아나필락시스 등 생명을 위협할 수 있는 이상반응과 접종 사이의 인과성이 국내·외 연구결과에서 존재하고, 이외 알려지지 않은 매우 드물지만 중증인 이상반응과 장기 이상반응에 대한 감시는 반드시 수행되어야 한다.

표 4-3-31. 찰슨 동반상병 지수의 배정

Diseases	ICD-10 codes	Weight
Myocardial infarction	I21, I22, I252	1
Congestive heart failure	I43, I50, I099, I110, I130, I132, I255, I420, I425, I426, I427, I428, I429, P290	1
Peripheral vascular disease	I70, I71, I731, I738, I739, I771, I790, I792, K551, K558, K559, Z958, Z959	1
Cerebrovascular disease	G45, G46, I60–I69, H340	1
Dementia	F00–F03, G30, F051, G311	1
Chronic obstructive pulmonary disease	J40–J47, J60–J67, I278, I279, J684, J701, J703	1
Connective tissue disease	M05, M32–M34, M06, M315, M351, M353, M360	1
Peptic ulcer disease	K25–K28	1
Mild liver disease	B18, K73, K74, K700, K701–K703, K709, K717, K713, K714, K715, K760, K762–K764, K768, K769, Z944	1
Diabetes without complications	E100, E101, E106, E108–E111, E116, E118–E121, E126, E128–E131, E136, E138–E141, E146, E148, E149	1
Diabetes with complications	E102–E105, E107, E112–E115, E117, E122–E125, E127, E132–E135, E137, E142–E145, E147	2
Paraplegia and hemiplegia	G81, G82, G041, G114, G801, G802, G830–G834, G839	2
Renal disease	N18, N19, N052–N057, N250, I120, I131, N032–N037, Z490, Z491, Z492, Z940, Z992	2
Cancer	C00–C26, C30–C34, C37–C41, C43, C45–C58, C60–C76, C81–C85, C88, C90–C97	2
Moderate or severe liver disease	K704, K711, K721, K729, K765, K766, K767, I850, I859, I864, I982	3
Metastatic carcinoma	C77–C80	6
Acquired immune deficiency syndrome	B20–B22, B24	6

2) 급성심근경색증

▣ 요약

▸ 코로나19백신과 급성심근경색증 간의 연관성을 평가하기 위하여 급성심근경색증의 국내 약 10년간의 발생추이를 확인하고, 코로나19백신 접종 후 급성심근경색증의 예상 발생률과 실 관측된 발생률을 비교함. 또한 자기-대조 환자군 연구(Self-Controlled Case Series, SCCS) 설계를 이용하여 코로나19백신을 접종받은 사람에서 급성심근경색증 발생 시 백신으로 인한 것이라 예상하는 '위험구간(접종 후 1–28일)'과 급성심근경색증 발생 시 백신과 관련 없다고 예상하는 '대조구간(관찰기간 내 위험구간을 제외한 기간)'을 비교함.

▸ 2021년 3월부터 8월까지 6개월간의 전반적인 급성심근경색증 발생률 예측값 대비 실제 관찰값의 발생률비는 1.04 (95% 신뢰구간: 1.01-1.06)로 유의수준 0.05에서 코로나19 예방접종 이전에 비하여 접종 이후의 급성심근경색증 발생률이 통계적으로 유의하게 높게 발생한 것으로 나타남.

▸ 코로나19백신 접종이 처음 시작된 2021년 2월 26일–4월 30일까지 코로나19백신을 1차 접종받은 사람은 3,422,281명이었으며, 이 중 코로나19백신 1차 접종 후 90일 이내에 급성심근경색증이 발생한 총 환자는 919명으로 확인되었음.

▸ 코로나19백신 접종 후 위험구간에서의 급성심근경색증 발생위험을 대조구간에서의 발생위험과 비교한 결과, 위험구간에서의 발생은 대조구간에서의 발생 대비 1.02배(95% 신뢰구간 0.90-1.17)였으며, 통계적으로 유의한 위험 증가는 관찰되지 않았음. 또한 민감도 분석에서 위험구간을 28일보다 더 짧은 기간으로 조정하였음에도 통계적으로 유의한 위험은 관찰되지 않았음.

▸ 해당 연구결과와 국내·외 인과적 근거 평가를 종합해보면, 코로나19백신과 급성심근경색증은 모든 인과적 기준을 충족하지 않았으므로 인과성을 충족하지 않음.

▸ 이번 연구에서는 건강보험 청구명세서 지연 등의 제한점을 고려하여 분석대상 환자를 1차 접종일이 2021년 4월 30일 이전인 사람으로 한정하여 분석하였음. 해당 기간 동안 화이자백신 접종자가 대부분 급성심근경색의 위험요인 중 하나인 75세 이상 고령이었다는 점을 고려해 볼 때, 추후 누적된 데이터를 이용하여 다양한 플랫폼 활용과 연령대의 추가적인 안전성 분석이 필요함.

가. 관찰발생률/기대발생률

(1) 분석방법

○ 코로나19백신 접종과 잠재적으로 관련된 질환 “급성심근경색증”의 약 10년간 발생률 추세를 분석하여 2021년의 예상 발생률을 제시하고, 실 관측된 발생률과의 차이를 통해 백신 접종이 질환 발생에 영향을 주는지에 대해 확인하고자 2011년부터 2021년의 국민건강보험공단의 청구데이터베이스 연계자료원을 조사하였음.

○ 연구에 포함된 대상자는 연구기간 2011년 1월부터 2021년 8월까지의 월별 건강보험 청구자료 내에 급성심근경색증으로 입원하거나 외래 진료 이력이 있는 경우로 자세한 내용은 아래와 같음.

급성심근경색증	
정의	입원(응급실 입원 포함) 환경에서 주상병 또는 모든 부상병으로 급성심근경색증(ICD-10: I21)을 진단받았으면서 같은 명세서 내에 급성심근경색증 관련 시술(수가코드 참조)을 받은 환자
ICD-10	I21
수가코드	HA670, HA680, HA681, HA682, M6551, M6552, M6561, M6562, M6563, M6564, M6571, M6572, M6633, M6634, O1641, O1642, O1647, OA641, OA642, OA647
제외기준	확인된 급성심근경색증 발생 5년 이전에 급성심근경색증(I21)을 주상병 또는 모든 부상병으로 입원 또는 외래 청구 이력이 있는 환자

○ 급성심근경색증의 월간 발생 수를 각 월별 건강보험적용인구로 나누어 인구 10만 명당 월간 발생률을 계산하였다. ARIMA (자기회귀통합이동평균) 모델를 사용하여 관찰된 발생률로 예측모델을 구성하였고, 2021년 3월부터 8월까지의 예측 발생률과 95% 신뢰구간을 산출하였다. 또한 성별, 연령별 월간 발생률을 산출하였음.

(2) 분석 결과

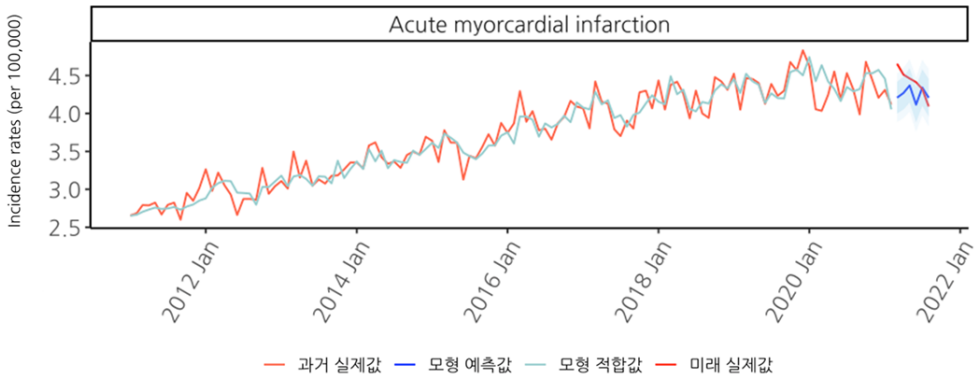


그림 4-3-6. Observed and predicted incidences of acute myocardial infarction

○ 2021년 3월부터 8월까지 6개월간의 전반적인 급성심근경색증 발생률 예측치는 100,000명당 4.25명이었으며, 실제 발생률 관측치는 100,000명당 4.41명으로 나타남. 따라서 예측값 대비 실제 관찰값의 발생률비는 1.04 (95% CI: 1.01-1.06)로 유의수준 0.05에서 통계적으로 유의하게 높게 발생한 것으로 나타남.

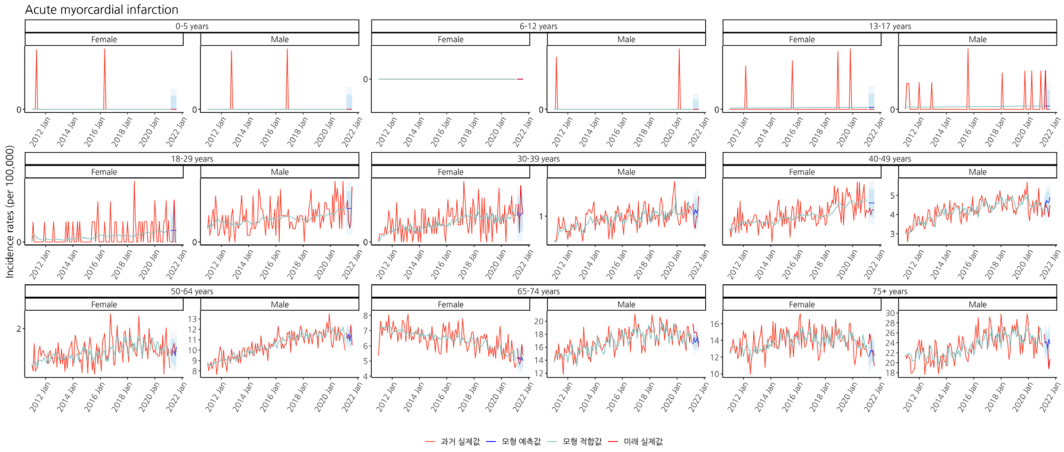


그림 4-3-7. Observed and predicted incidences of acute myocardial infarction by sex and age groups

○ 2021년 3월부터 8월까지 6개월간의 전반적인 급성심근경색증 발생률 예측치를 성별 및 연령군별로 확인한 결과 65–74세의 남성에서 급성심근경색증 발생 예측값 대비 실제 관찰값의 발생률비는 1.06 (95% CI: 1.00-1.12)로 통계적으로 유의하게 높게 발생한 것으로 나타났으며, 그 외의 군에서는 예측값과 실제 관찰값 간에 유의한 차이가 나타나지 않았음.

나. 연관성 분석

(1) 연구방법

○ 본 연구에서는 코로나19백신 접종 후 급성심근경색증(Acute Myocardial Infraction, AMI)의 발생위험 평가를 위하여 자기대조환자군 연구(Self-Controlled Case Series, SCCS)를 수행함.

○ AMI 안전성 평가 분석 프로토콜을 개발하였고, 임상위원회의 검토 후 최종 프로토콜(version 1.5)을 개발하였음(2021년 12월 21일 기준).

○ 프로토콜 내용

① 연구대상

• 다음 조건을 모두 만족하는 환자를 연구대상으로 선정하였음.

- 제1차 코로나19백신 접종 당일 행정연령(출생년도 기준) 기준 19세 이상
- 2021년 2월 26일부터 4월 30일까지 코로나19백신 접종자
- 2021년 2월 27일부터 7월 31일까지 급성심근경색증으로 인한 입원 환자

• 연구대상 가운데 다음 기준에 해당하는 사람은 제외하였음.

- 외국인
- 코로나19백신 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

② 노출

• 본 연구에서는 관찰기간 내 모든 종류 및 차수의 코로나19백신 접종을 노출로 정의하였음.

• 이때 분석대상 백신의 종류 및 권장 접종 간격은 표 4-3-32와 같음.

표 4-3-32. 코로나19백신 종류별 권장 접종 차수 및 접종 간격

제조회사	접종 차수	권장 접종 간격
모더나(Moderna)	2회	28일
옥스퍼드 대학-아스트라제네카(Oxford University-AstraZeneca)	2회	4–12주
얀센(Johnson&Johnson's Janssen)	1회	-
화이자-바이오엔테크(Pfizer-BioNTech)	2회	21일(-42일)

③ 관심 질환

- 본 연구에서는 급성심근경색증 발생 환자를 1차 코로나19백신 접종 후 입원한 환자 중 주상병 또는 모든 부상병에 급성심근경색증(ICD-10 code: I21<급성심근경색증증)으로 진단받고, 입원 에피소드 내에 급성심근경색증 관련 시술을 받은 환자로 정의하였음.

표 4-3-33. 급성심근경색증 관련 ICD-10 code

I21	급성 심근경색증(Acute myocardial infarction)
I210	전벽의 급성 전층심근경색증(Acute transmural myocardial infarction of anterior wall)
I211	하벽의 급성 전층심근경색증(Acute transmural myocardial infarction of inferior wall)
I212	기타 부위의 급성 전층심근경색증(Acute transmural myocardial infarction of other sites)
I213	상세불명 부위의 급성 전층심근경색증(Acute transmural myocardial infarction of unspecified site)
I214	급성 심내막하심근경색증(Acute subendocardial myocardial infarction)
I219	상세불명의 급성 심근경색증(Acute myocardial infarction, unspecified)

표 4-3-34. 급성심근경색증 관련 시술코드

HA670	관상동맥조영(Coronary angiography)
HA680	이식된관동맥우회로조영촬영[환자본래의관상동맥조영촬영포함] (Aortocoronary venous bypass graft angiography)
HA681	이식된관동맥우회로조영촬영[환자본래의관상동맥조영촬영포함]-2개 혈관부터 최대 3개 혈관 (Aortocoronary venous bypass graft angiography - 2 or 3 vessels)
HA682	이식된관동맥우회로조영촬영[환자본래의관상동맥조영촬영포함]과 동시촬영된좌심실조영촬영 (Aortocoronary venous bypass graft angiography with left ventricle angiography)
M6551	경피적관상동맥확장술-단일혈관 (Percutaneous transluminal coronary angioplasty-single vessel)
M6552	경피적관상동맥확장술-추가혈관 (Percutaneous transluminal coronary angioplasty-additional vessel)
M6561	경피적관상동맥스텐트삽입술-단일혈관 (Percutaneous transcatheter placement of intracoronary stent-single vessel)
M6562	경피적관상동맥스텐트삽입술-추가혈관 (Percutaneous transcatheter placement of intracoronary stent-additional vessel)
M6563	경피적관상동맥스텐트삽입술(경피적관상동맥확장술및경피적관상동맥죽상반절제술과동시)-단일혈관 (Percutaneous transcatheter placement of intracoronary stent (with coronary angioplasty and atherectomy)-single vessel)
M6564	경피적관상동맥스텐트삽입술(경피적관상동맥확장술및경피적관상동맥죽상반절제술과동시)-추가혈관 (Percutaneous transcatheter placement of intracoronary stent (with coronary angioplasty and atherectomy)-additional vessel)
M6571	경피적관상동맥죽상반절제술-단일혈관 (Percutaneous transluminal coronary atherectomy-single vessel)
M6572	경피적관상동맥죽상반절제술-추가혈관 (Percutaneous transluminal coronary atherectomy-additional vessel)

M6633	경피적혈전제거술-기계적혈전제거술[카테터법] (Percutaneous thrombus removal-mechanical-catheter)
M6634	경피적혈전제거술-혈전용해술[관상동맥] (Percutaneous thrombus removal-thrombolysis-coronary artery)
O1641	동맥간우회로조성술(대동맥-관동맥간)[자가혈관채취료포함]-단순(1개소) (Vascular bypass operation (aorta-coronary), simple)
O1642	동맥간우회로조성술(대동맥-관동맥간)[자가혈관채취료포함]-단순(2개소이상) (Vascular bypass operation (aorta-coronary), simple (more than two))
O1647	동맥간우회로조성술(대동맥-관동맥간)[자가혈관채취료포함]-복잡[관상동맥우회로술의기왕력이있는 경우] (Vascular bypass operation (aorta-coronary), complex)
OA641	무인공심폐관상동맥우회로술(대동맥-관동맥간)-단순, 1개소 (Vascular bypass operation (aorta-coronary), simple)
OA642	무인공심폐관상동맥우회로술(대동맥-관동맥간)-단순, 2개소 이상 (Vascular bypass operation (aorta-coronary)-simple (off pump CABG))
OA647	무인공심폐관상동맥우회로술(대동맥-관동맥간)-복잡[관상동맥우회로술의 기왕력이 있는 경우] (Vascular bypass operation (aorta-coronary), complex)

• 입원에피소드 기준은 다음 조건 가운데 하나라도 충족하면 동일한 이벤트에 의한 연속적인 에피소드로 간주하였음.

- 조건1: 첫 번째 청구 요양개시일과 두 번째 청구 요양개시일 사이의 간격이 28일 이내
- 조건2: 첫 번째 청구 요양종료일과 두 번째 청구 요양개시일 사이의 간격이 3일 미만
- 조건3: 두 번째 청구의 요양개시일과 요양종료일 사이의 간격이 1일 미만

• 관심질환 발생 환자 가운데 다음 기준에 해당하는 사람은 제외하였음.

- 확인된 급성심근경색증 발생 이전(2002년부터)에 급성심근경색증(주상병, 제1부상병에 ICD-10 code I21)으로 입원한 이력이 있는 환자
- 확인된 급성심근경색증 발생 365일 이전에 급성심근경색증 관련 질환(ICD-10 code: I22-I25)의 이력이 있는 환자
- 확인된 급성심근경색증 발생 7일 이전에 급성 심근경색증의 원인으로 알려진 질병이환 및 사망의 외인(ICD-10: V00-Y99<질병이환 및 사망의 외인) 이력이 있는 환자
- 확인된 급성심근경색증 발생 28일 이내 코로나19 확진 환자

○ 데이터 클렌징 및 데이터셋 구축

- 본 연구에서는 질병관리청 코로나19 접종 등록 정보(2021.02.26.–2021.10.31)와 국민건강보험공단의 청구 데이터베이스 연계 자료원(2002.01.01.–2021.07.31.)을 활용함.
- 국민건강보험공단에서 연구대상자 선정 기준에 따라 연구대상자를 추출하였으며(2021년 12월 24일), 이를 바탕으로 분석에 필요한 정보를 포함한 데이터셋을 구축함(2021년 12월 29일).

(2) 분석 내용

○ 본 연구에서는 Self-controlled case series (SCCS) 연구설계를 적용하여 코로나19백신 접종 이후 90일 동안을 관찰기간으로 두고, 접종 후 위험구간과 관찰기간 내 위험구간을 제외한 나머지 대조구간에서의 급성심근경색증 발생위험을 비교하였음.

○ 기술분석

- 분석에 포함된 급성심근경색증 환자의 연령, 성별 등 인구사회학적 특성에 따른 기술분석을 수행함.
- 관찰기간 내 급성심근경색증이 발생한 환자 수 및 접종으로부터 급성심근경색증 발생까지의 기간 분포를 확인함.

○ 일차 분석(Primary analysis)

- SCCS 연구설계를 기반으로 조건부 포아송 회귀분석을 이용하여 예방접종 후 위험구간에서 급성심근경색증의 위험을 관찰기간 내 대조구간에서의 급성심근경색증 발생률과 비교함으로써 발생률비(incidence rate ratio, IRR)를 산출함. 이때 위험구간은 1차, 2차 접종 모두 접종 후 1–28일로 동일하게 설정함.

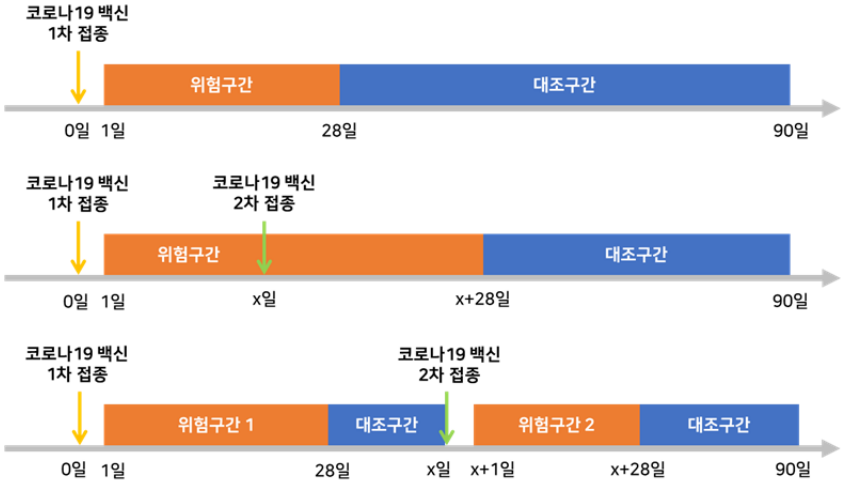


그림 4-3-8. Primary analysis 분석 상황별 도식

○ Sensitivity risk window analysis

• 일차 분석에서 위험구간의 길이를 접종 후 1–7일, 1–14일, 1–21일로 각각 설정하여 예방접종 후 위험구간에서 급성심근경색증의 위험을 관찰기간 내 대조구간에서의 급성심근경색증 발생률과 비교함으로써 IRR을 산출함.

○ 민감도 분석(Sensitivity analysis)

• 백신 관련하여 발생 가능한 급성 심근염 환자의 경우 chest pain/dyspnea, cardiac enzyme 상승, 급성심근경색증 감별을 위한 CAG 시행 등 증상, 검사, 시술의 3가지 요소를 가지고 있음. 응급실과 같은 실제 임상에서 급성 심근염 환자와 급성심근경색증 환자의 구별이 어려운 경우가 있으므로 급성심근경색증 환자만을 확인하기 위한 민감도 분석을 수행함.

• 확인된 급성심근경색증 환자 중 접종 이후 급성심근염을 진단받은 환자와 그렇지 않은 환자로 구분하여 예방접종 후 위험구간에서 급성심근경색증의 위험을 관찰기간 내 대조구간에서의 급성심근경색증 발생률과 비교함으로써 IRR을 산출함.

○ 소그룹분석(Subgroup analysis)

• 인구학적 특성 및 급성심근경색증 발생에 영향을 미칠 수 있는 특성에 따라 군을 나누어 소그룹분석을 실시함. 이때 소그룹분석에 이용된 특성은 다음과 같음.

① 성별: 여성 / 남성

② 연령군: 18–29세 / 30–49세 / 50–64세 / 65–74세 / 75세 이상

③ 사회경제학적 수준: 건강보험 가입자 / 의료급여 대상자

④ 지역: 특별시 및 광역시(서울특별시, 부산광역시, 대구광역시, 인천광역시, 광주광역시, 대전광역시, 울산광역시, 세종특별자치시) / 지방(경기도, 강원도, 충청북도, 충청남도, 전라남도, 전라북도, 경상북도, 경상남도, 제주특별자치도)

⑤ 백신 종류: 아스트라제네카(AstraZeneca; AZ) 백신 / 화이자(Pfizer; PF) 백신 / 교차 접종

⑥ 백신 접종 조합: AZ-AZ / AZ-PF / PF-PF / AZ 1차 접종만 / PF 1차 접종만

⑦ 기저질환(1차 접종 이전 365일 내에 해당 질환으로 입원 1회 또는 외래 3회 진료받은 사람으로 정의함): 당뇨병(ICD-10, E10-E14), 고혈압(ICD-10, I10-I15), 고지혈증(ICD-10, E78), 협심증(ICD-10, I20), 만성콩팥병(ICD-10, N18-N19), 동반상병지수(Charlson comorbidity index) 5점 이상과 미만

(3) 분석 결과

○ 연구대상자 선정

- 2021년 2월 26일부터 4월 30일까지 코로나19백신 1차를 접종받은 전체 접종자 수는 3,422,281명이었음.
- 연구기간 동안 코로나19백신 1차 접종 후 90일 이내에 급성심근경색증이 발생한 총 환자는 919명이었음.

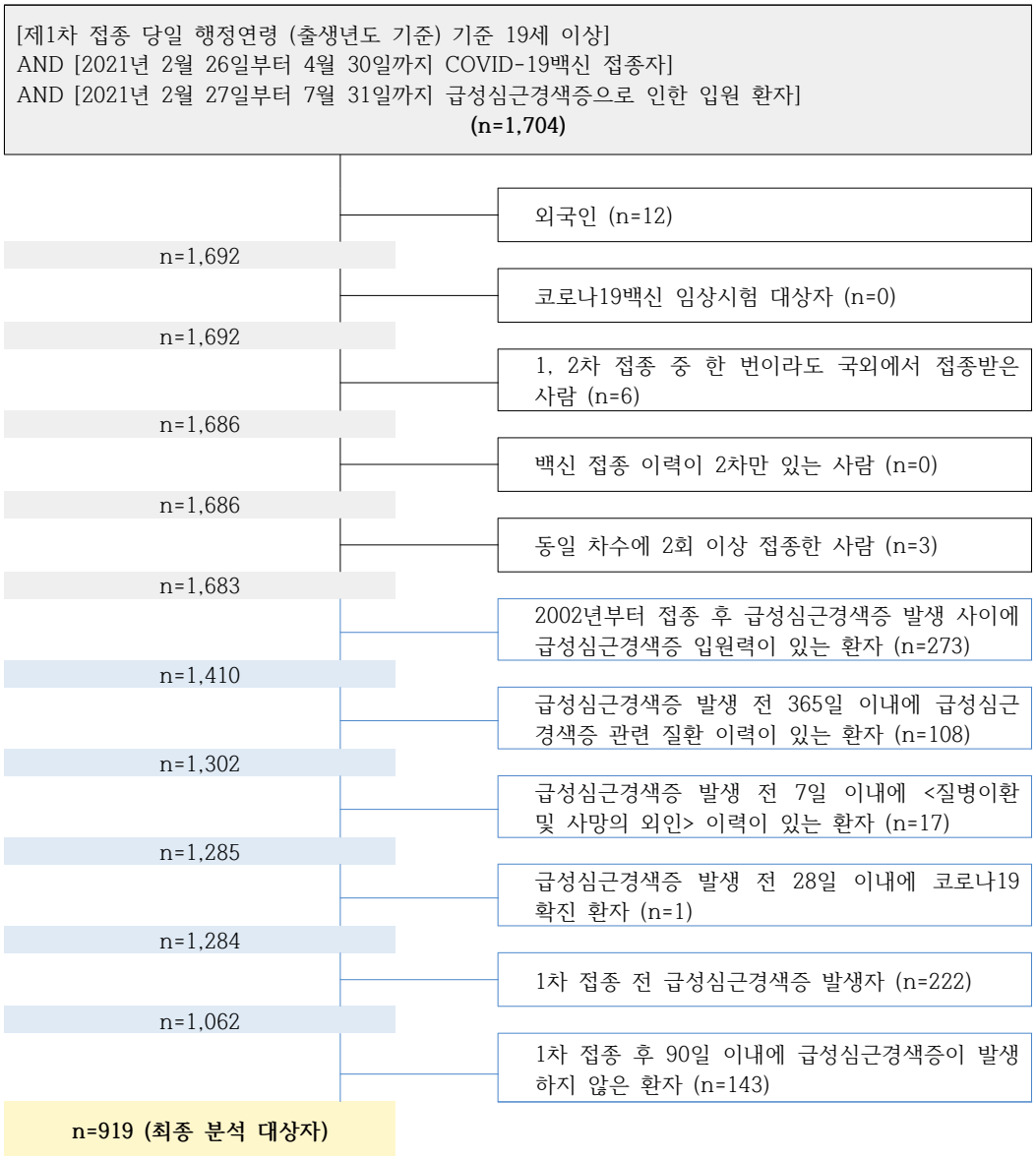


그림 4-3-9. 연구대상자 선정 Flow chart

○ 인구학적 특성

• 코로나19백신 1차 접종 이후 90일 이내에 급성심근경색증이 새로 발생한 환자 919명의 인구학적 특성은 표 4-3-35와 같음.

표 4-3-35. 코로나19백신 접종 후 급성심근경색증 발생 환자의 인구학적 특성

Characteristics	N	(%)
Total	919	(100)
Age		
30-49	25	(2.7)
50-64	107	(11.6)
65-74	53	(5.8)
Over 75	734	(79.9)
Gender		
Female	418	(45.4)
Male	501	(54.6)
Months of vaccination		
February	2	(0.2)
March	77	(8.4)
April	840	(91.4)
Insurance type		
Health insurance	834	(90.8)
Medical aid	85	(9.2)
Region		
Metropolitan city	333	(36.2)
Rural areas	586	(63.8)
Type of vaccination		
PF	679	(73.9)
AZ	164	(17.8)
Heterologous vaccination	76	(8.3)
Type of 1st vaccination		
PF	679	(73.9)
AZ	240	(26.1)
Type of 2nd vaccination		
PF	683	(74.3)
AZ	82	(8.9)
Combination of vaccine types		
AZ-AZ	82	(8.9)
AZ-PF	76	(8.3)
PF-PF	607	(66.1)
AZ (Only 1st dose)	82	(8.9)
PF (Only 1st dose)	72	(7.8)

• 급성심근경색증 환자의 연령 분포는 75세 이상이 734명(79.9%)으로 가장 많았으며, 50–64세에서 107명(11.6%), 65–74세에서 53명(5.8%) 순으로 나타남.

• 급성심근경색증 환자의 성별 분포는 여성(418명, 45.4%)보다 남성(501명, 54.6%)이 더 많게 나타났으며, 대부분의 접종은 4월에 이루어짐(840명, 91.4%).

• 급성심근경색증 환자 가운데 화이자백신만을 접종받은 사람(679명, 73.9%)이 아스트라제네카 백신만을 접종받거나(164명, 17.8%) 아스트라제네카백신을 1차 접종받고 화이자백신을 2차 접종받은 교차접종자(76명, 8.3%)에 비해 많은 것으로 나타남. 이는 (접종 순서 등)

○ 코로나19백신 1차 접종 후 1–28일 이내 급성심근경색증이 발생한 환자의 인구학적 특성

표 4-3-36. 코로나19백신 접종 후 급성심근경색증 발생 환자의 인구학적 특성(위험구간: 접종 후 1-28일)

Characteristics	Cases in risk interval		Cases in control interval		*p*-value
	N	(%)	N	(%)	
Total	480	(100)	439	(100)	
Age					0.143
30-49	11	(2.3)	14	(3.2)	
50-64	50	(10.4)	57	(13.0)	
65-74	22	(4.6)	31	(7.1)	
Over 75	397	(82.7)	337	(76.8)	
Gender					0.48
Female	213	(44.4)	205	(46.7)	
Male	267	(55.6)	234	(53.3)	
Months of vaccination					0.146
February	1	(0.2)	1	(0.2)	
March	32	(6.7)	45	(10.3)	
April	447	(93.1)	393	(89.5)	
Insurance type					0.928
Health insurance	436	(90.8)	398	(90.7)	
Medical aid	44	(9.2)	41	(9.3)	
Region					0.791
Metropolitan city	172	(35.8)	161	(36.7)	
Rural areas	308	(64.2)	278	(63.3)	
Type of vaccination					0.007
PF	374	(77.9)	305	(69.5)	
AZ	68	(14.2)	96	(21.9)	
Heterologous vaccination	38	(7.9)	38	(8.7)	
Type of 1st vaccination					0.004
PF	374	(77.9)	305	(69.5)	
AZ	106	(22.)	134	(30.5)	
Type of 2nd vaccination					0.313
PF	352	(91.0)	331	(87.6)	
AZ	35	(9.0)	47	(12.4)	
Combination of vaccine types					<0.001
AZ-AZ	35	(7.3)	47	(10.7)	
AZ-PF	38	(7.9)	38	(8.7)	
PF-PF	314	(65.4)	293	(66.7)	
AZ (Only 1st dose)	33	(6.9)	49	(11.2)	
PF (Only 1st dose)	60	(12.5)	12	(2.7)	
Organization (1st vaccination)					0.011
Nursing home	17	(3.5)	28	(6.4)	
COVID-19 vaccination center	369	(76.9)	301	(68.6)	
Others (Hospital)	94	(19.6)	110	(25.0)	

Characteristics	Cases in risk interval		Cases in control interval		*p*-value
	N	(%)	N	(%)	
Organization (2nd vaccination)					0.081
Nursing home	11	(2.3)	17	(3.9)	
COVID-19 vaccination center	310	(64.6)	292	(66.5)	
Others (Hospital)	66	(13.8)	69	(15.7)	

- 코로나19백신 1차 접종일로부터 28일 이내인 위험구간 내 급성심근경색증이 처음 발생한 환자는 480명, 나머지 대조구간 내 급성심근경색증이 발생한 환자는 439명이었음.
- 코로나19백신 접종 후 급성심근경색증이 발생한 환자 중 1차만 접종받은 환자는 전체 919명 중 154명이었으며, 2차까지 접종받은 환자는 765명이었음.
- 위험구간 28일 이내에 심근경색증이 처음 발생한 환자 중 374명(77.9%)은 화이자백신을 접종하였고, 68명(14.2%)은 아스트라제네카백신을 접종하였으며, 38명(7.9%)에서는 1차 접종에 아스트라제네카백신, 2차 접종에서는 화이자백신을 접종하였음. 또한 대조구간에서 급성심근경색증이 발생한 환자 중 305명(69.5%)은 화이자백신을 접종하였고, 96명(21.9%)은 아스트라제네카백신을 접종하였으며, 나머지 38명(8.7%)은 1차에서는 아스트라제네카백신, 2차에서는 화이자백신을 접종하였음.
- 코로나19백신을 2차까지 접종한 환자 중 위험구간 내 급성심근경색증이 발생한 환자는 357명이었으며, 대조구간 내 급성심근경색증이 발생한 환자는 378명이었음.
- 위험구간 및 대조구간에서의 급성심근경색증 발생 환자의 분포 차이를 확인한 결과 유의 수준 0.05에서 1차에 접종받은 백신의 종류, 1차 및 2차 접종 조합, 1차 접종 기관의 종류에 따라 두 군 간 통계적으로 유의한 차이가 관찰됨.

○ 코로나19백신 1차 접종 후 1–7일, 1–14일, 또는 1–21일 이내 급성심근경색증이 발생한 환자의 인구학적 특성

- 일차 분석에서 설정한 위험구간의 길이인 28일보다 더 짧은 길이의 위험구간을 설정한 Sensitivity risk window analysis 분석에서 인구학적 특성을 분석한 결과임.

표 4-3-37. 코로나19백신 접종 후 급성심근경색증 발생 환자의 인구학적 특성(위험구간: 접종 후 1–7일)

Characteristics	Cases in risk interval		Cases in control interval		*p*-value
	N	(%)	N	(%)	
Total	122	(100)	792	(100)	
Age					0.975
30-49	4	(3.3)	21	(2.6)	
50-64	15	(12.3)	92	(11.6)	
65-74	7	(5.7)	46	(5.8)	
Over 75	96	(78.7)	633	(79.9)	
Gender					0.262
Female	61	(50.0)	439	(55.4)	
Male	61	(50.0)	353	(44.6)	
Months of vaccination					0.472
February	0	(0.0)	2	(0.3)	
March	7	(5.7)	70	(8.8)	
April	115	(94.3)	720	(90.9)	
Insurance type					0.652
Health insurance	112	(91.8)	717	(90.5)	
Medical aid	10	(8.2)	75	(9.5)	
Region					0.44
Metropolitan city	48	(39.3)	283	(35.7)	
Rural areas	74	(60.7)	509	(64.3)	
Type of vaccination					0.381
PF	88	(72.1)	586	(74.0)	
AZ	20	(16.4)	144	(18.2)	
Heterologous vaccination	14	(11.5)	62	(7.8)	
Type of 1st vaccination					0.664
PF	88	(72.1)	586	(74.0)	
AZ	34	(27.9)	206	(26.0)	
Type of 2nd vaccination					0.099
PF	84	-	594	-	
AZ	12	-	70	-	
Combination of vaccine types					0.013
AZ-AZ	12	(9.8)	70	(8.8)	
AZ-PF	14	(11.5)	62	(7.8)	
PF-PF	70	(57.4)	532	(67.2)	
AZ (Only 1st dose)	8	(6.6)	74	(9.3)	
PF (Only 1st dose)	18	(14.7)	54	(6.8)	
Organization (1st vaccination)					0.809
Nursing home	6	(4.9)	39	(4.9)	
COVID-19 vaccination center	86	(70.5)	579	(73.1)	
Others (Hospital)	30	(24.6)	174	(22.0)	
Organization (2nd vaccination)					0.101
Nursing home	6	(4.9)	22	(2.8)	
COVID-19 vaccination center	68	(55.7)	529	(66.8)	
Others (Hospital)	22	(18.0)	113	(14.3)	

- 코로나19백신 1차 접종일로부터 7일 이내의 위험구간 내 급성심근경색증이 처음 발생한 환자는 122명, 나머지 대조구간 내 급성심근경색증이 발생한 환자는 792명이었음. 일차 분석의 전체 환자 수인 919명과 차이가 나는 이유로 위험구간의 길이를 조정하면서 1차 접종과 2차 접종 간의 길이가 위험구간의 길이보다 짧을 때 2차 접종 당일이 관찰기간에서 제외하면서 발생하기 때문임을 고려할 수 있음.
- 위험구간 7일 이내에 심근경색증이 처음 발생한 환자 중 88명(72.1%)은 화이자백신을 접종하였고, 20명(16.4%)은 아스트라제네카백신을 접종하였으며, 14명(11.5%)은 1차 접종에 아스트라제네카백신, 2차 접종에서는 화이자백신을 접종한 교차접종자였음. 또한 대조구간에서 급성심근경색증이 발생한 환자 중 586명(74.0%)은 화이자백신을 접종하였고, 144명(18.2%)은 아스트라제네카백신을 접종하였으며, 나머지 62명(7.8%)은 1차에서는 아스트라제네카백신, 2차에서는 화이자백신을 접종하였음.
- 위험구간 및 대조구간에서의 급성심근경색증 발생 환자의 분포 차이를 확인한 결과 유의 수준 0.05에서 1차 및 2차 접종 조합에 따라 두 군 간 통계적으로 유의한 차이가 관찰됨.

표 4-3-38. 코로나19백신 접종 후 급성심근경색증 발생 환자의 인구학적 특성(위험구간: 접종 후 1–14일)

Characteristics	Cases in risk interval		Cases in control interval		*p*-value
	N	(%)	N	(%)	
Total	254	(100)	660	(100)	
Age					0.964
30-49	8	(3.2)	17	(2.6)	
50-64	30	(11.8)	77	(11.7)	
65-74	14	(5.5)	39	(5.9)	
Over 75	202	(79.5)	527	(79.8)	
Gender					0.296
Female	108	(42.5)	306	(46.4)	
Male	146	(57.5)	354	(53.6)	
Months of vaccination					0.179
February	0	(0.0)	2	(0.3)	
March	15	(5.9)	62	(9.4)	
April	239	(94.1)	596	(90.3)	
Insurance type					0.092
Health insurance	237	(93.3)	592	(89.7)	
Medical aid	17	(6.7)	68	(10.3)	
Region					0.441
Metropolitan city	97	(38.2)	234	(35.5)	
Rural areas	157	(61.8)	426	(64.5)	
Type of vaccination					0.089
PF	188	(74.0)	486	(73.6)	
AZ	38	(15.0)	126	(19.1)	
Heterologous vaccination	28	(11.0)	48	(7.3)	
Type of 1st vaccination					0.907
PF	188	(74.0)	486	(73.6)	
AZ	66	(26.0)	174	(26.4)	

Characteristics	Cases in risk interval		Cases in control interval		*p*-value
	N	(%)	N	(%)	
Type of 2nd vaccination					0.033
PF	178	(90.4)	500	(88.8)	
AZ	19	(9.6)	63	(11.2)	
Combination of vaccine types					<0.001
AZ-AZ	19	(7.5)	63	(9.5)	
AZ-PF	28	(11.0)	48	(7.3)	
PF-PF	150	(59.0)	452	(68.5)	
AZ (Only 1st dose)	19	(7.5)	63	(9.5)	
PF (Only 1st dose)	38	(15.0)	34	(5.2)	
Organization (1st vaccination)					0.975
Nursing home	12	(4.7)	33	(5.0)	
COVID-19 vaccination center	186	(73.2)	479	(72.6)	
Others (Hospital)	56	(22.1)	148	(22.4)	
Organization (2nd vaccination)					0.975
Nursing home	8	(3.2)	33	(5.0)	
COVID-19 vaccination center	148	(58.3)	479	(72.6)	
Others (Hospital)	41	(16.4)	148	(22.4)	

- 코로나19백신 1차 접종일로부터 14일 이내의 위험구간 내 급성심근경색증이 처음 발생한 환자는 254명, 나머지 대조구간 내 급성심근경색증이 발생한 환자는 660명이었음.
- 위험구간에서 발생한 환자 가운데 188명(74.0%)은 화이자백신을 접종하였고, 38명(15.0%)은 아스트라제네카백신을 접종하였으며, 28명(11.0%)은 1차 접종에 아스트라제네카백신, 2차 접종에서는 화이자백신을 접종한 교차접종자였음. 또한 대조구간에서 발생한 환자 중 486명(73.6%)은 화이자백신을 접종하였고, 126명(19.1%)은 아스트라제네카백신을 접종하였으며, 나머지 48명(7.3%)은 1차에서는 아스트라제네카백신, 2차에서는 화이자백신을 접종하였음.
- 위험구간 및 대조구간에서의 급성심근경색증 발생 환자의 분포 차이를 확인한 결과 유의 수준 0.05에서 1차 및 2차 접종 조합에 따라 두 군 간 통계적으로 유의한 차이가 관찰됨.

표 4-3-39. 코로나19백신 접종 후 급성심근경색증 발생 환자의 인구학적 특성(위험구간: 접종 후 1-21일)

Characteristics	Cases in risk interval		Cases in control interval		*p*-value
	N	(%)	N	(%)	
Total	391	(100)	528	(100)	
Age					0.983
30-49	11	(2.8)	14	(2.7)	
50-64	40	(10.2)	67	(12.7)	
65-74	19	(4.9)	34	(6.4)	
Over 75	321	(82.1)	413	(78.2)	
Gender					0.46
Female	178	(45.5)	240	(45.5)	
Male	213	(54.5)	288	(54.5)	
Months of vaccination					0.171
February	1	(0.3)	1	(0.2)	
March	25	(6.4)	52	(9.8)	
April	365	(93.4)	475	(90.0)	
Insurance type					0.618
Health insurance	357	(91.3)	477	(90.3)	
Medical aid	34	(8.7)	51	(9.7)	
Region					0.747
Metropolitan city	144	(36.8)	189	(35.8)	
Rural areas	247	(63.2)	339	(64.2)	
Type of vaccination					0.056
PF	301	(78.0)	305	(71.6)	
AZ	56	(14.3)	108	(20.5)	
Heterologous vaccination	34	(8.7)	42	(7.9)	
Type of 1st vaccination					0.066
PF	301	(77.0)	378	(71.6)	
AZ	90	(23.0)	150	(28.4)	
Type of 2nd vaccination					0.417
PF	278	(90.3)	405	(88.6)	
AZ	30	(9.7)	52	(11.4)	
Combination of vaccine types					<0.001
AZ-AZ	30	(7.7)	52	(9.9)	
AZ-PF	34	(8.7)	42	(8.0)	
PF-PF	44	(62.4)	363	(68.8)	
AZ (Only 1st dose)	26	(31.7)	56	(10.6)	
PF (Only 1st dose)	57	(14.6)	15	(2.8)	
Organization (1st vaccination)					0.101
Nursing home	16	(4.1)	29	(5.5)	
COVID-19 vaccination center	299	(75.5)	371	(70.3)	
Others (Hospital)	76	(19.4)	128	(24.2)	
Organization (2nd vaccination)					0.019
Nursing home	10	(2.6)	18	(3.4)	
COVID-19 vaccination center	243	(62.2)	359	(68.0)	
Others (Hospital)	55	(14.1)	80	(15.2)	

- 코로나19백신 1차 접종일로부터 21일 이내의 위험구간 내 급성심근경색증이 처음 발생한 환자는 391명, 나머지 대조구간 내 급성심근경색증이 발생한 환자는 528명이었음.
- 위험구간에서 발생한 환자 가운데 301명(78.0%)은 화이자백신을 접종하였고, 56명(14.3%)은 아스트라제네카백신을 접종하였으며, 34명(8.7%)은 1차 접종에 아스트라제네카백신, 2차 접종에서는 화이자백신을 접종한 교차접종자였음. 또한 대조구간에서 발생한 환자 중 305명(71.6%)은 화이자백신을 접종하였고, 108명(20.5%)은 아스트라제네카백신을 접종하였으며, 나머지 42명(7.9%)은 1차에서는 아스트라제네카백신, 2차에서는 화이자백신을 접종하였음.
- 위험구간 및 대조구간에서의 급성심근경색증 발생 환자의 분포 차이를 확인한 결과 유의 수준 0.05에서 1차 및 2차 접종 조합에 따라 두 군 간 통계적으로 유의한 차이가 관찰됨.

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

- SCCS 연구설계를 적용하여 코로나19백신 접종 후 위험구간에서의 급성심근경색증 발생위험을 대조구간에서의 발생위험과 비교한 결과 위험구간에서의 발생위험은 대조구간에서의 발생위험 대비 1.02배(95% CI: 0.90-1.17)로 유의한 위험 증가는 관찰되지 않았음.

표 4-3-40. 코로나19백신 접종 후 급성심근경색증 발생위험에 대한 분석 결과(위험구간: 접종 후 1-28일)

No. of cases		Incidence rate per person-year		IRR (95% CI)
Risk interval	Control interval	Risk interval	Control interval	
480	439	4.36	4.26	1.02 (0.90-1.17)

- 위험구간을 조정하여 7일, 14일, 21일과 같이 접종 후 더 짧은 기간까지의 급성심근경색증 발생위험을 분석한 결과에서도 IRR 값의 추정치는 1보다 작게 나타났으나 마찬가지로 통계적으로 유의한 위험은 관찰되지 않았음.

표 4-3-41. 코로나19백신 접종 후 급성심근경색증 발생위험에 대한 분석 결과(위험구간: 접종 후 1-7일)

No. of cases		Incidence rate per person-year		IRR (95% CI)
Risk interval	Control interval	Risk interval	Control interval	
122	792	3.82	4.41	0.87 (0.72-1.05)

표 4-3-42. 코로나19백신 접종 후 급성심근경색증 발생위험에 대한 분석 결과(위험구간: 접종 후 1-14일)

No. of cases		Incidence rate per person-year		IRR (95% CI)
Risk interval	Control interval	Risk interval	Control interval	
254	660	4.04	4.43	0.91 (0.79-1.05)

표 4-3-43. 코로나19백신 접종 후 급성심근경색증 발생위험에 대한 분석 결과(위험구간: 접종 후 1-21일)

No. of cases		Incidence rate per person-year		IRR (95% CI)
Risk interval	Control interval	Risk interval	Control interval	
391	528	4.25	4.36	0.98 (0.52-1.12)

○ 민감도 분석 결과

- 코로나19백신 접종 이후 급성심근경색증 발생 환자 중 급성심근염으로도 진단받은 환자는 총 3명으로 나타남.
- 접종 후 급성심근염을 함께 진단받은 환자에서 유의한 급성심근경색증 위험 증가는 관찰되지 않았음.

표 4-3-44. 코로나19백신 접종 후 급성심근경색증 발생위험에 대한 소그룹 분석(위험구간: 접종 후 1-21일)

Subgroup	No. of cases		Incidence rate per person-year		IRR (95% CI)
	Risk interval	Control interval	Risk interval	Control interval	
With acute myocarditis	1	2	4.45	8.70	0.51 (0.05-5.04)
Without acute myocarditis	479	437	4.36	4.25	1.03 (0.90-1.17)

○ 소그룹분석 결과 – 일차 분석

- 일차 분석에서 성별, 연령군, 가입자 구분, 거주지역, 백신 종류 및 동반질환 여부 등에 따른 소그룹분석 결과는 표 4-3-45와 같음.

표 4-3-45. 코로나19백신 접종 후 급성심근경색증 발생위험에 대한 소그룹분석(위험구간: 접종 후 1-28일)

Subgroup	No. of cases		Incidence rate per person-year		IRR (95% CI)
	Risk interval	Control nterval	Risk interval	Control interval	
Gender					
Male	267	234	4.43	4.11	1.08 (0.91-1.28)
Female	213	205	4.27	4.45	0.96 (0.79-1.17)
Age					
30-39	11	14	4.56	3.78	1.20 (0.54-2.69)
50-64	50	57	4.68	3.85	1.21 (0.84-1.75)
65-74	22	31	4.21	4.74	0.89 (0.53-1.50)
≥75	397	337	4.32	4.32	1.00 (0.86-1.16)
Insurance type					
Health insurance	436	398	4.33	4.29	1.01 (0.88-1.16)
Medical aid	44	41	4.64	3.99	1.16 (0.77-1.76)
Type of vaccination					
PF	374	305	4.31	4.27	1.01 (0.86-1.18)
AZ	68	96	4.50	4.48	1.01 (0.74-1.36)
Heterologous vaccination	38	38	4.63	3.69	1.26 (0.81-1.95)
Combination of vaccine types					
AZ-AZ	35	47	3.87	4.31	0.90 (0.59-1.37)
AZ-PF	38	38	4.63	3.39	1.26 (0.81-1.95)
PF-PF	314	293	3.83	4.68	0.82 (0.70-0.96)
AZ (Only 1st dose)	33	49	5.45	4.65	1.17 (0.76-1.81)
PF (Only 1st dose)	60	12	12.17	1.37	8.88 (4.79-16.48)

Subgroup	No. of cases		Incidence rate per person-year		IRR (95% CI)
	Risk interval	Control nterval	Risk interval	Control interval	
Region					
Metropolitan city	172	161	4.39	4.22	1.04 (0.84-1.29)
Rural areas	308	278	4.34	4.28	1.01 (0.86-1.19)
Comorbidities					
Diabetes mellitus	316	285	4.32	4.28	1.01 (0.86-1.19)
Hypertension	359	319	4.35	4.23	1.03 (0.88-1.20)
Hyperlipidemia	288	266	4.25	4.30	0.99 (0.84-1.17)
Angina pectoris	271	246	4.30	4.28	1.00 (0.84-1.20)
Chronic kidney disease	267	241	4.32	4.27	1.01 (0.85-1.21)
CCI <5	259	235	4.30	4.29	1.00 (0.84-1.20)
CCI ≥5	221	204	4.42	4.22	1.05 (0.87-1.27)

- 코로나19백신 접종 후 28일 이내를 위험구간으로 설정하여 소그룹분석 결과, 대부분의 소그룹에서 위험구간에서의 급성심근경색증 발생위험을 대조구간에서의 발생위험과 비교하였을 때 유의한 위험 증가는 관찰되지 않았음.
- 1차 및 2차에 접종받은 코로나19백신 종류의 조합에 따른 소그룹분석 결과에서 코로나19백신에 대해 1, 2차 모두 화이자백신을 접종한 군에서 대조구간 대비 위험구간에서의 급성심근경색증 발생위험이 0.82배(95% CI: 0.70-0.96) 낮은 것으로 나타남. 이와 대조적으로 화이자백신을 1차만 접종한 군에서의 급성심근경색증 발생위험은 대조구간 대비 위험구간에서 8.88배(95% CI: 4.79-16.48) 높은 것으로 나타남.
- 접종 차수의 구분 없이 화이자백신을 접종받은 그룹과 아스트라제네카백신을 접종받은 군에서의 급성심근경색증 발생위험을 비교한 결과 유의한 위험 증가는 관찰되지 않았음.

  - 1차와 2차 백신을 모두 접종한 사람과 1차 접종 이후 관찰기간 동안 2차 접종을 받지 않은 사람 모두를 포함하여 접종 차수에 따른 급성심근경색증 발생위험을 확인하기 위하여 다음 그림 4-3-10, 그림 4-3-11과 같이 위험구간 및 대조구간을 설정하고 IRR 값을 산출한 결과는 표 4-3-46과 같음.

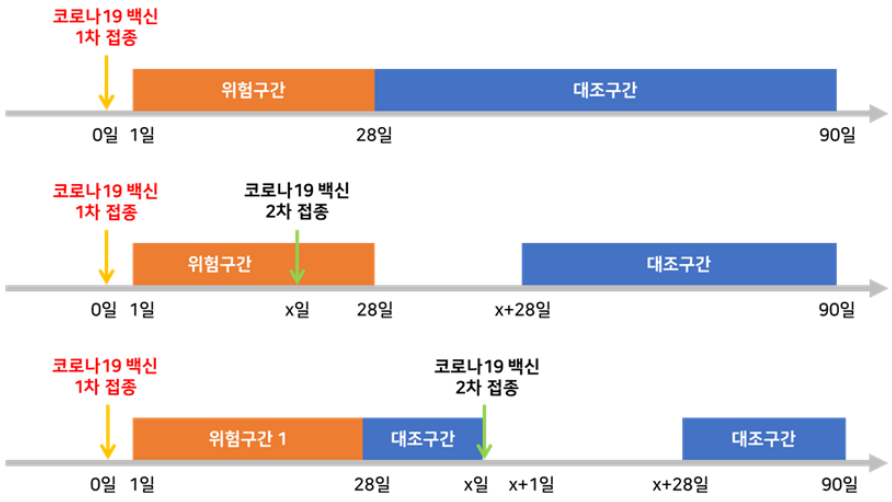


그림 4-3-10. 코로나19백신 1차 접종 위험 평가를 위한 위험 및 대조구간 도식

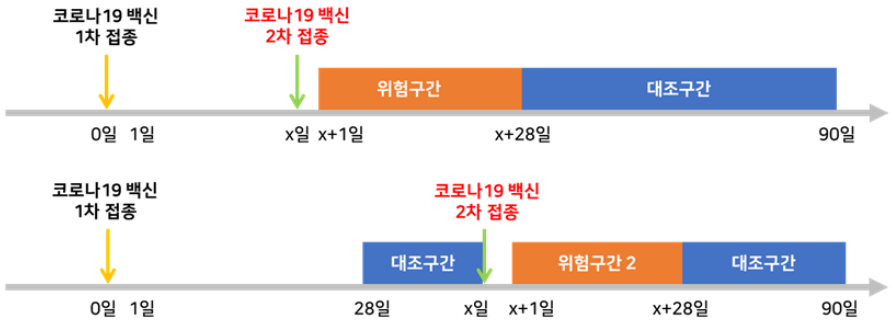


그림 4-3-11. 코로나19백신 2차 접종 위험 평가를 위한 위험 및 대조구간 도식

표 4-3-46. 코로나19백신 접종 후 급성심근경색증 발생위험에 대한 소그룹분석(위험구간: 접종 후 1-28일)

Subgroup	No. of cases		Incidence rate per person-year		IRR (95% CI)
	Risk interval	Control interval	Risk interval	Control interval	
Vaccine doses					
First dose	276	439	5.11	5.19	0.99 (0.85-1.15)
Pfizer	201	305	5.26	5.36	0.98 (0.82-1.18)
AstraZeneca	75	134	4.75	4.83	0.98 (0.74-1.30)
Second dose	250	370	5.89	5.51	1.07 (0.91-1.25)
Pfizer	219	293	5.64	5.55	1.02 (0.85-1.21)
AstraZeneca	31	77	8.65	5.36	1.62 (1.07-2.43)

- 1차 접종 이후 급성심근경색증 발생위험은 위험구간과 대조구간 간에 통계적으로 유의한 차이가 나타나지 않았음(IRR=0.99, 95% CI: 0.85-1.15). 이는 1차 접종 백신 종류별로 분석하였을 때도 마찬가지로 나타남.
- 2차 접종 이후 급성심근경색증 발생위험은 위험구간과 대조구간 간에 통계적으로 유의한 차이가 나타나지 않았음(IRR=1.07, 95% CI: 0.91-1.25). 2차 접종 시 화이자백신을 접종한 사람에서도 유의한 위험은 나타나지 않았으나 2차 접종에서 아스트라제네카백신을 접종받은 환자에서 대조구간에 비해 위험구간에서의 급성심근경색증 발생위험은 1.62배(95% CI: 1.07-2.43) 증가한 것으로 관찰되었음.

○ 소그룹분석 결과 – Sensitivity risk window analysis

- 일차 분석보다 짧은 위험구간을 설정한 분석에서 성별, 연령군, 가입자 구분, 거주지역, 백신 종류 및 동반질환 여부 등에 따른 소그룹분석 결과는 표 4-3-47, 표 4-3-48, 표 4-3-49와 같음.

표 4-3-47. 코로나19백신 접종 후 급성심근경색증 발생위험에 대한 소그룹분석(위험구간: 접종 후 1-7일)

Subgroup	No. of cases		Incidence rate per person-year		IRR (95% CI)
	Risk interval	Control interval	Risk interval	Control interval	
Gender					
Male	61	439	3.48	4.44	0.78 (0.60-1.03)
Female	61	353	4.24	4.37	0.97 (0.74-1.27)
Age					
30-39	4	21	5.07	3.95	1.29 (0.44-3.73)
50-64	15	92	4.40	4.17	1.06 (0.62-1.81)
65-74	7	46	4.36	4.53	0.96 (0.43-2.15)
≥75	96	633	3.67	4.45	0.83 (0.67-1.02)
Insurance type					
Health insurance	112	717	3.84	4.40	0.87 (0.71-1.07)
Medical aid	10	75	3.60	4.44	0.81 (0.42-1.56)
Type of vaccination					
PF	88	586	3.58	4.44	0.81 (0.64-1.01)
AZ	20	144	4.42	4.50	0.98 (0.62-1.57)
Heterologous vaccination	14	62	4.96	3.96	1.25 (0.70-2.24)
Combination of vaccine types					
AZ-AZ	12	70	4.06	4.12	0.99 (0.54-1.81)
AZ-PF	14	62	4.96	3.96	1.25 (0.70-2.24)
PF-PF	70	532	3.01	4.44	0.68 (0.53-0.87)
AZ (Only 1st dose)	8	74	5.10	4.93	1.03 (0.50-2.15)
PF (Only 1st dose)	18	54	13.26	4.38	3.03 (1.78-5.16)
Region					
Metropolitan city	48	283	4.28	4.32	0.99 (0.73-1.35)
Rural areas	74	509	3.57	4.46	0.80 (0.63-1.02)

Subgroup	No. of cases		Incidence rate per person-year		IRR (95% CI)
	Risk interval	Control interval	Risk interval	Control interval	
Comorbidities					
Diabetes mellitus	77	521	3.65	4.43	0.82 (0.65-1.05)
Hypertension	89	585	3.75	4.40	0.85 (0.68-1.07)
Hyperlipidemia	69	483	3.53	4.43	0.80 (0.62-1.03)
Angina pectoris	67	448	3.69	4.41	0.84 (0.65-1.08)
Chronic kidney disease	68	438	3.81	4.38	0.87 (0.67-1.12)
CCI <5	57	365	3.91	4.39	0.89 (0.67-1.18)
CCI ≥5	65	427	3.75	4.42	0.85 (0.65-1.10)

- 코로나19백신 접종 후 7일 이내를 위험구간으로 설정하여 소그룹분석 결과, 대부분 통계적으로 유의한 발생위험은 나타나지 않았음.
- 그러나 1, 2차 모두 화이자백신을 접종한 군에서 대조구간 대비 위험구간에서의 급성심근경색증 발생위험이 0.68배(95% CI: 0.53-0.87) 낮은 것으로 나타남. 또한 화이자백신을 1차만 접종한 군에서의 급성심근경색증 발생위험은 대조구간 대비 위험구간에서 3.03배(95% CI: 1.78-5.16) 높은 것으로 나타나 28일로 위험구간을 설정하였을 때의 소그룹분석 결과와 유사하였음.

표 4-3-48. 코로나19백신 접종 후 급성심근경색증 발생위험에 대한 소그룹분석(위험구간: 접종 후 1–14일)

Subgroup	No. of cases		Incidence rate per person-year		IRR (95% CI)
	Risk interval	Control interval	Risk interval	Control interval	
Gender					
Male	146	354	4.23	4.32	0.98 (0.81-1.19)
Female	108	306	3.81	4.57	0.83 (0.67-1.04)
Age					
30-39	8	17	5.50	3.65	1.51 (0.65-3.50)
50-64	30	77	4.64	4.05	1.14 (0.76-1.72)
65-74	14	39	4.53	4.50	1.01 (0.55-1.85)
≥75	202	527	3.89	4.52	0.86 (0.73-1.02)
Insurance type					
Health insurance	237	592	4.12	4.40	0.94 (0.80-1.09)
Medical aid	17	68	3.14	4.77	0.66 (0.39-1.12)
Type of vaccination					
PF	188	486	3.84	4.51	0.85 (0.72-1.01)
AZ	38	126	4.41	4.51	0.98 (0.68-1.41)
Heterologous vaccination	28	48	5.30	3.63	1.46 (0.92-2.30)
Combination of vaccine types					
AZ-AZ	19	63	3.44	4.37	0.79 (0.48-1.30)
AZ-PF	28	48	5.30	3.63	1.46 (0.92-2.30)
PF-PF	150	452	3.24	4.68	0.69 (0.57-0.83)
AZ (Only 1st dose)	19	63	6.15	4.67	1.32 (0.78-2.22)
PF (Only 1st dose)	34	38	14.40	3.08	4.68 (2.91-7.52)

Subgroup	No. of cases		Incidence rate per person-year		IRR (95% CI)
	Risk interval	Control interval	Risk interval	Control interval	
Region					
Metropolitan city	97	234	4.38	4.28	1.02 (0.80-1.30)
Rural areas	157	426	3.86	4.52	0.85 (0.71-1.03)
Comorbidities					
Diabetes mellitus	162	436	3.89	4.50	0.86 (0.72-1.04)
Hypertension	185	489	3.94	4.45	0.89 (0.75-1.05)
Hyperlipidemia	144	408	3.73	4.53	0.82 (0.68-1.00)
Angina pectoris	143	372	3.99	4.44	0.90 (0.74-1.09)
Chronic kidney disease	139	367	3.95	4.47	0.88 (0.72-1.08)
CCI <5	134	358	3.91	4.49	0.87 (0.71-1.07)
CCI ≥5	120	302	4.19	4.37	0.96 (0.77-1.19)

- 코로나19백신 접종 후 14일 이내를 위험구간으로 설정하여 소그룹분석 결과, 대부분 통계적으로 유의한 발생위험은 나타나지 않았음.
- 그러나 1, 2차 모두 화이자백신을 접종한 군에서 대조구간 대비 위험구간에서의 급성심근경색증 발생위험이 0.69배(95% CI: 0.57-0.83) 낮은 것으로 나타남. 또한 화이자백신을 1차만 접종한 군에서의 급성심근경색증 발생위험은 대조구간 대비 위험구간에서 4.68배(95% CI: 2.91-7.52) 높은 것으로 나타나 28일로 위험구간을 설정하였을 때의 소그룹분석 결과와 유사하였음.

표 4-3-49. 코로나19백신 접종 후 급성심근경색증 발생위험에 대한 소그룹분석(위험구간: 접종 후 1-21일)

Subgroup	No. of cases		Incidence rate per person-year		IRR (95% CI)
	Risk interval	Control interval	Risk interval	Control interval	
Gender					
Male	213	288	4.23	4.31	0.98 (0.82-1.18)
Female	178	240	4.28	4.42	0.97 (0.79-1.18)
Age					
30-39	11	14	5.69	3.35	1.70 (0.76-3.80)
50-64	40	67	4.62	3.98	1.16 (0.79-1.70)
65-74	19	34	4.52	4.49	1.01 (0.58-1.75)
≥75	321	413	4.16	4.46	0.93 (0.80-1.08)
Insurance type					
Health insurance	357	477	4.24	4.37	0.97 (0.84-1.12)
Medical aid	34	51	4.36	4.27	1.02 (0.66-1.57)
Type of vaccination					
PF	301	378	4.11	4.46	0.92 (0.79-1.08)
AZ	56	108	4.68	4.39	1.07 (0.77-1.47)
Heterologous vaccination	34	42	5.04	3.57	1.41 (0.90-2.20)

Subgroup	No. of cases		Incidence rate per person-year		IRR (95% CI)
	Risk interval	Control interval	Risk interval	Control interval	
Combination of vaccine types					
AZ-AZ	30	52	4.07	4.13	0.99 (0.63-1.53)
AZ-PF	34	42	5.04	3.57	1.41 (0.90-2.20)
PF-PF	244	363	3.50	4.84	0.73 (0.62-0.85)
AZ (Only 1st dose)	26	56	5.67	4.67	1.21 (0.75-1.96)
PF (Only 1st dose)	57	15	14.9	1.52	9.80 (5.55-17.20)
Region					
Metropolitan city	144	189	4.44	4.22	1.05 (0.84-1.31)
Rural areas	247	339	4.15	4.44	0.93 (0.79-1.11)
Comorbidities					
Diabetes mellitus	250	351	4.08	4.48	0.91 (0.77-1.08)
Hypertension	284	394	4.12	4.43	0.93 (0.79-1.09)
Hyperlipidemia	227	327	4.01	4.49	0.89 (0.75-1.06)
Angina pectoris	213	304	4.04	4.48	0.90 (0.75-1.08)
Chronic kidney disease	209	299	4.05	4.50	0.90 (0.75-1.08)
CCI <5	201	293	3.99	4.54	0.88 (0.73-1.06)
CCI ≥5	190	235	4.56	4.05	1.10 (0.91-1.34)

- 코로나19백신 접종 후 21일 이내를 위험구간으로 설정하여 소그룹분석 결과, 대부분 통계적으로 유의한 발생위험은 나타나지 않았음.
- 그러나 1, 2차 모두 화이자백신을 접종한 군에서 대조구간 대비 위험구간에서의 급성심근경색증 발생위험이 0.73배(95% CI: 0.62-0.85) 낮은 것으로 나타남. 또한 화이자백신을 1차만 접종한 군에서의 급성심근경색증 발생위험은 대조구간 대비 위험구간에서 9.80배(95% CI: 5.55-17.20) 높은 것으로 나타나 28일로 위험구간을 설정하였을 때의 소그룹분석 결과와 유사하였음.

○ 접종받은 코로나19백신 종류에 따른 추가 분석 결과

- 접종받은 코로나19백신 종류별 기초특성의 분포 및 아스트라제네카백신과 화이자백신을 관찰기간 동안 각각 1차만 접종받은 사람에 대한 기저질환 여부를 추가적으로 분석함.

표 4-3-50. 코로나19백신 종류별 기초특성 분포

Characteristics	AZ - AZ		AZ - PF		PF – PF		AZ (Only 1st dose)		PF (Only 1st dose)		*p*-value
	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)	
Total	82	(100)	76	(100)	607	(100)	82	(100)	72	(100)	
Age											0.001
30-49	1	(1.2)	18	(23.7)	0	(0.0)	6	(7.3)	0	(0.0)	
50-64	34	(41.5)	40	(52.6)	6	(1.0)	27	(32.9)	0	(0.0)	
65-74	10	(12.2)	18	(23.7)	4	(0.7)	20	(24.4)	1	(1.4)	
Over 75	37	(45.1)	0	(0.0)	597	(98.4)	29	(35.4)	71	(98.6)	

Characteristics	AZ - AZ		AZ - PF		PF – PF		AZ (Only 1st dose)		PF (Only 1st dose)		*p*-value
	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)	
Gender											0.006
Female	38	(46.3)	22	(28.9)	279	(46.))	36	(43.9)	43	(59.7)	
Male	44	(53.7)	54	(71.1)	328	(54.))	46	(56.1)	29	(40.3)	
Months of vaccination											0.001
February	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(2.4)	0	(0.0)	
March	42	(2.6)	2	(2.6)	1	(0.2)	32	(39.0)	0	(0.0)	
April	40	(97.4)	74	(97.4)	606	(99.8)	48	(58.5)	72	(100)	
Insurance type											0.001
Health insurance	64	(78.0)	66	(86.8)	571	(94.1)	67	(81.7)	66	(91.7)	
Medical aid	18	(22.0)	10	(13.2)	36	(5.9)	15	(18.3)	6	(8.3)	

- 전체 백신 종류별 가장 많이 접종받은 조합은 화이자백신을 1차와 2차 모두 접종받은 경우(n=607, 66.1%)였고, 다음으로 아스트라제네카백신을 1차만 접종받은 사람과 1차, 2차 모두 접종받은 사람이 각각 82명(8.9%), 1차에 아스트라제네카백신을 접종받고 2차에 화이자백신을 접종받은 사람이 76명(8.3%), 화이자백신을 1차만 접종받은 사람 72명(7.8%) 순으로 나타남.
- 특히 화이자백신을 1차와 2차 모두 접종받거나 1차만 접종받은 사람에서 연령 분포를 확인한 결과 대부분 75세 이상으로 나타남.
- 각 접종 조합 군에서 인구학적 특성에 따른 급성심근경색증 발생 환자의 분포 차이를 확인한 결과 유의 수준 0.05에서 연령군, 성별, 접종받은 월, 건강보험 가입 구분 특성 모두 군 간 통계적으로 유의한 차이가 관찰됨.

표 4-3-51. 코로나19백신 1차 접종 이후 관찰기간 동안 추가 접종이 없던 환자의 기저질환 분포

Characteristics	AZ (Only 1st dose)		PF (Only 1st dose)	
	N	(%)	N	(%)
Total	82	(100)	72	(100)
Comorbidities				
Diabetes mellitus	46	(63.9)	46	(56.1)
Hypertension	54	(75.0)	50	(61.0)
Hyperlipidemia	40	(55.6)	38	(46.3)
Angina pectoris	41	(56.9)	37	(45.1)
Chronic kidney disease	38	(52.8)	38	(46.3)
CCI <5	46	(56.1)	34	(47.2)
CCI ≥5	36	(43.9)	38	(52.8)

- 코로나19백신 1차 접종 이후 관찰기간인 90일 동안 추가 접종기록이 없는 급성심근경색증 발생 환자의 기저질환을 확인한 결과, 아스트라제네카백신 1차 접종만 받은 환자 82명 가운데 54명(75.0%)에서 고혈압 진단 이력이 있었고, 46명(63.9%)에서 당뇨 진단이력이 있었으며, 41명(56.9%)이 협심증을 가지고 있었음.

- 화이자백신 1차 접종만 받은 환자 72명 가운데 50명(61.0%)이 진단이력이 있었으며, 46명(56.1%)이 당뇨 진단이력이 있었음.
- 화이자백신 1차 접종만 받은 환자에서 급성심근경색증과 관련 가능성이 있는 기저질환을 가진 환자의 분포는 아스트라제네카백신 1차 접종만 받은 환자에 비해 높게 나타나지 않았음.

○ 코로나19백신 1차 접종 이후 추가 접종이 없었던 환자의 급성심근경색증 발생 추이

- 아스트라제네카백신 1차 접종 이후 추가접종이 없던 환자에서의 급성심근경색증 발생 추이는 그림 4-3-12와 같음.

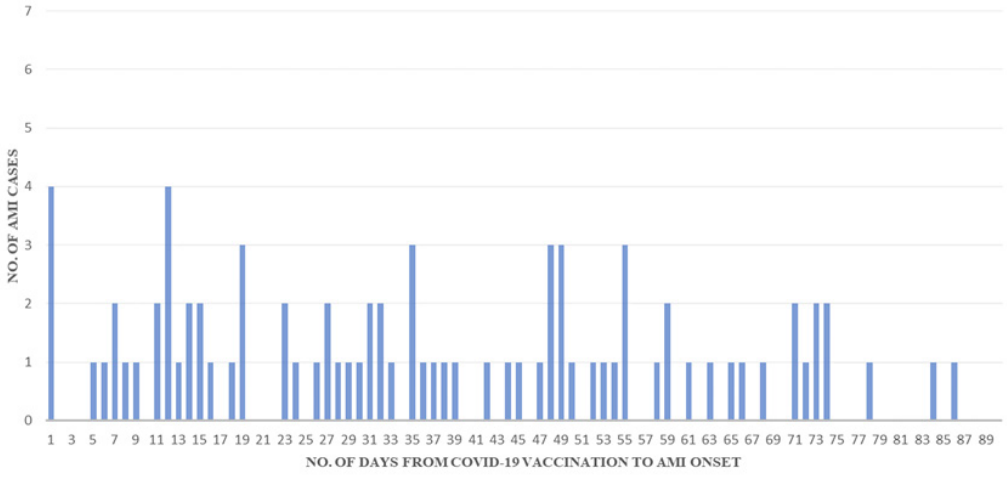


그림 4-3-12. 아스트라제네카 코로나19백신 1차 접종 이후 추가 접종이 없었던 환자의 급성심근경색증 발생 추이

- 화이자백신 1차 접종 이후 추가 접종이 없던 환자에서의 급성심근경색증 발생 추이는 그림 4-3-13과 같음. 아스트라제네카백신을 1차만 접종받은 사람과 비교할 때 접종 이후 초기에 급성심근경색증의 발생이 많은 것으로 나타남.

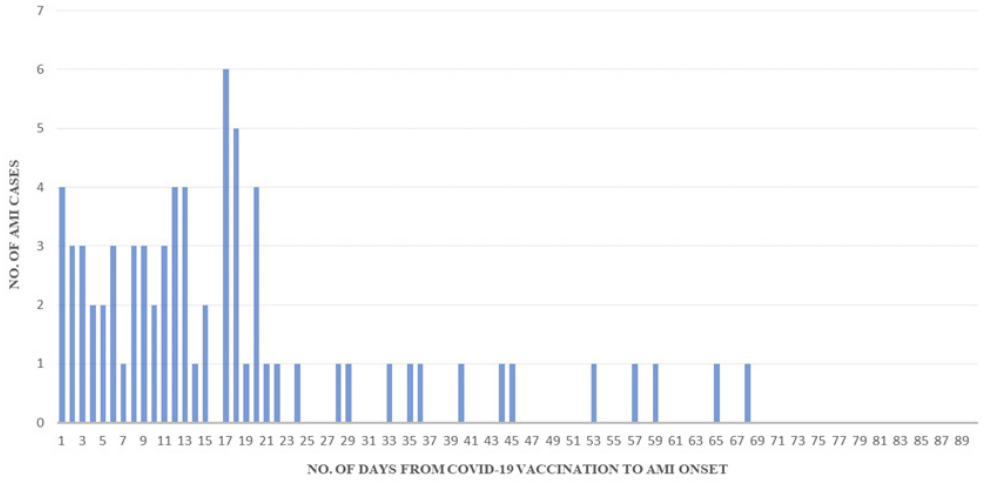


그림 4-3-13. 화이자백신 코로나19백신 1차 접종 이후 추가 접종이 없었던 환자의 급성심근경색증 발생 추이

(4) 연구결과에 대한 고찰

○ 자기-대조환자군(Self-controlled case series, SCSS) 연구설계를 적용하여 코로나19백신 접종 후 위험구간 28일 이내에 발생한 급성심근경색증 위험에 대한 분석 결과, 위험구간에서의 발생이 대조구간에서의 발생에 비해 통계적으로 유의한 위험증가를 보이지 않았음.

○ 급성심근경색증 환자 가운데 화이자백신 2차까지 모두 접종받은 사람에서 접종 후 위험구간에서의 급성심근경색증 발생위험이 대조구간에서의 발생위험에 비해 0.82배(95% CI: 0.70-0.96) 감소하는 것으로 관찰되어 오히려 보호효과를 나타냄. 반면 화이자백신 1차만을 접종받은 사람에서 접종 후 위험구간에서의 급성심근경색증 발생위험이 대조구간에서의 발생위험에 비해 8.88배(95% CI: 4.79-16.48) 높은 것으로 나타났음. 그러나 1차 접종 이후 급성심근경색증이 발생한 경우 2차 접종이 시행되지 않았을 가능성이 높으므로 화이자백신 접종 이후 급성심근경색증 발생위험이 높아졌다고 해석하기에는 어려움. 본 연구에서 추가적으로 코로나19백신 접종 차수에 따른 급성심근경색증 발생위험을 평가하기 위하여 다음과 같이 위험구간 및 대조구간을 설정하고 IRR 값을 산출한 결과에 따르면 화이자백신의 1차 및 2차 접종 이후 급성심근경색증 발생위험이 유의하게 증가하지 않는 것으로 나타남.

○ 본 연구에서는 건강보험 청구-심사-지급에서 발생되는 시간차 등의 문제를 고려하여 분석대상 환자가 1차 접종이 2021년 4월 30일 이전인 사람으로 제한되었으며, 해당 기간 동안 화이자백신 접종자가 대부분 급성심근경색증의 위험요인 중 하나인 75세 이상 고령이었다는 점을 고려할 때 추후 누적된 데이터를 활용하여 다양한 플랫폼과 연령대에서의 추가 안전성 분석이 필요할 것으로 사료됨.

○ 따라서 현재까지 본 연구의 결과는 내부적으로 공유하되, 향후 연구기간을 연장하여 추가로 분석을 수행한 이후 공개하는 것을 제안함.

다. 문헌고찰 및 인과성 검토

(1) 백신과 급성심근경색증의 연관성을 보고한 역학연구

① 인플루엔자백신과 심근경색증 간의 연관성 연구

○ 인플루엔자백신의 경우 오히려 심근경색증을 예방하기도 하는 것으로 알려져 있음. 인플루엔자 감염과 백신 접종에 대해 분석한 4개의 self-controlled case series 연구들을 메타분석한 결과 백신 접종 후 심근경색증의 발생이 감소함(RR=0.77-0.87)을 보고하였음.[53]

○ 4년간 8개 국가 30개 센터에서 참여하여 2,571명의 MI 직후 환자 또는 high-risk stable CAD 환자를 인플루엔자백신과 saline placebo로 무작위 배정하여 접종하고 심근경색증의 발생을 관찰한 대규모 연구인 IAMI trial 결과 접종군에서 심근경색증의 발생이 통계적으로 유의하게 감소하지는 않았으나 전체사망률과 심혈관원인 사망률은 유의하게 감소함이 보고되었음.[54]

② 코로나19백신과 급성심근경색증 간의 연관성 연구

○ 이스라엘 연구에서 BNT162b2 mRNA백신 접종 후 42일까지 관찰하였는데, 노출군과 대조군에 89만 명이 배정되었고 노출군(백신 접종군) vs. 대조군이 59 vs. 60으로 risk ratio (RR)가 1.07 (95% CI 0.74-1.60)로 통계적으로 유의하지 않음.[55]

○ 미국의 유명 의료재단인 Kaiser Permanente 그룹 등의 연구에서 BNT162b2 또는 mRNA-1273 백신 접종 후 21일까지 관찰한 결과 1,184만 회 접종 중에 935 vs. 1,030 (RR=1.02; 95% CI: 0.89-1.18)으로 접종 후 심근경색증의 발생이 증가하지 않았음.[56]

○ 프랑스에서 75세 이상 환자들에 대한 초기 BNT162b2 mRNA백신 접종 후 14일을 관찰한 결과, 2회 이상 접종받은 320만 명의 환자 중에 538명에서 심근경색증이 발생하였고, RR=1.08 (95% CI: 0.97-1.21)로 발생위험이 증가하지 않음.[57]

○ 덴마크와 노르웨이에서 2021.2–2021.3 초까지 한 달간 CHADOX1 아스트라제네카백신 1차 접종 후 28일 내에 발생한 동맥질환, 정맥혈전색전증, 혈소판 감소증, 출혈을 관찰하는 인구집단 기반 코호트 연구를 수행하여 백신 접종군에서의 발생률을 일반 인구에서 예상되는 발생률과 비교함. 이때 덴마크의 2016–2018년 자료, 노르웨이의 2018–2019년 자료를 이용하여 성별과 나이를

53) Caldeira D, Rodrigues B, David C, et al. The association of influenza infection and vaccine with myocardial infarction: systematic review and meta-analysis of self-controlled case series. Expert Rev Vaccines. 2019;18 (11):1211-1217. doi: 10.1080/14760584.2019.1690459.
54) Fröbert O, Götberg M, et al. Influenza Vaccination After Myocardial Infarction: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Multicenter Trial. Circulation. 2021;144 (18):1476-1484.
55) Barda N, Dagan N, Ben-Shlomo Y, et al. Safety of the BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine in a Nationwide Setting. N Engl J Med. 2021;385 (12):1078-1090.
56) Klein NP, Lewis N, Goddard K, et al. Surveillance for Adverse Events After COVID-19 mRNA Vaccination. JAMA. 2021;326 (14):1390-1399.
57) Jabagi MJ, Botton J, Bertrand M, et al. Myocardial Infarction, Stroke, and Pulmonary Embolism After BNT162b2 mRNA COVID-19 Vaccine in People Aged 75 Years or Older. JAMA. 2022;327 (1):80-82.

계층화한 prespecified general population cohort를 이용하여 예상 발생률을 산출함. 18-65세의 접종자 282,572명을 분석한 결과 정맥혈전색전증이 백신 접종과의 연관성을 가지나 AMI를 포함한 동맥질환의 발생위험은 증가하지 않는 것으로 확인됨. AMI의 경우 예상되는 발생 환자 수가 18명, 관찰된 발생 환자 수가 20명이었으며, standardized morbidity ratio=1.09 (95% CI: 0.66-1.68)로 양쪽 군 간에 차이가 없었음.[58)]

(2) 백신 메커니즘 관련 연구

① 백신 접종과 관상동맥질환 발생 간의 생물학적 개연성

○ 백신 접종이나 약물 투여 후 이에 대한 과민반응으로 허혈성심장질환이 발생하는 것을 Kounis syndrome이라고 하며, 이는 알레르기 반응에 의해 심장조직에 풍부하게 존재하는 비만세포(mast cell)에서 히스타민, 트롬복센, 프로스타글란딘, 류코트리엔, 혈소판 활성화인자 등의 매개물질들이 분비되어 빈맥, 관상동맥의 연축 등을 유발하는 것으로 설명됨. Type I, II, III로 분류되며, Type I은 관상동맥질환이 없는 환자에서 발생하는 관상동맥의 연축에 의하고 Type II는 관상동맥에 죽상경화반이 있는 환자에서 연축이 발생하고 죽상반이 파열되면서 발생하며 Type III는 히스타민에 의해 혈소판 응집능이 활성화되고 조직인자가 발현되어 혈액응고인자들이 활성화되면서 발생하는 것을 말함. 이전 관상동맥질환의 과거력이 없던 환자가화이자백신 1차 접종 30분 후 sudden collapse되고 관상동맥조영술에서 3개의 관상동맥에 모두 혈전증 소견을 보였던 증례가 보고된 바 있고, 이러한 경우 Kounis syndrome을 의심해볼 수 있겠으나 발생률 자체가 매우 드물며 백신 자체의 부작용이라기보다는 어떠한 약제에 대해서도 발생 가능한 과민반응의 범주로 해석됨.[59)]

(3) 인과적 기준에 따른 인과성 근거평가

○ COVID-19 Vaccine and acute myocardial infarction

기준(Criterion)		증거(Evidence)	충족 여부
Hill	Committee of US Surgeon General		
관련성의 강도 (Strength of association)	관련성의 강도 (Strength of association)	• 이스라엘 연구에서 BNT162b2 mRNA백신 접종 후 42일까지 관찰하였는데, 노출군과 대조군에 89만 명이 배정되었고 노출군(백신 접종군) vs. 대조군이 59 vs. 60으로 risk ratio (RR)가 1.07 (95% CI 0.74-1.60)로 통계적으로 유의하지 않음. [N Engl J Med 2021;385:1078-1090] • 미국의 유명 의료재단인 Kaiser Permanete 그룹 등의 연구에서 BNT162b2 또는 mRNA-1273 백신 접종 후 21일까지 관찰한 결과 1,184만 회 접종 중에 935 vs. 1,030 (RR=1.02; 95% CI: 0.89-1.18)으로 접종 후 심근경색증의 발생이 증가하지 않았음. [JAMA. 2021;326:1390-1399]	Not

58) Pottegård A, Lund LC, Karlstad Ø, et al. Arterial events, venous thromboembolism, thrombocytopenia, and bleeding after vaccination with Oxford-AstraZeneca ChAdOx1-S in Denmark and Norway: population based cohort study. BMJ. 2021;373:n1114.

59) Tajstra M, Jaroszewicz J, Gasior M. Acute Coronary Tree Thrombosis After Vaccination for COVID-19. JACC Cardiovasc Interv. 2021;14(9):e103-e104.

기준(Criterion)		증거(Evidence)	충족 여부
Hill	Committee of US Surgeon General		
		• 프랑스에서 75세 이상 환자들에 대한 초기 BNT162b2 mRNA백신 접종 후 14일을 관찰한 결과, 2회 이상 접종받은 320만 명의 환자 중에 538명에서 심근경색증이 발생하였고, RR=1.08 (95% CI: 0.97-1.21)로 발생위험이 증가하지 않음. [JAMA. 2022;327:80-82] • 덴마크와 노르웨이에서 2021.2-2021.3 초까지 한 달간 CHADOX1 아스트라제네카백신 1차 접종 후 28일 내에 발생한 동맥질환, 정맥혈전색전증, 혈소판 감소증, 출혈을 관찰하는 인구집단 기반 코호트 연구를 수행하여 백신 접종군에서의 발생률을 일반 인구에서 예상되는 발생률과 비교함. 이때 덴마크의 2016-2018년 자료, 노르웨이의 2018-2019년 자료를 이용하여 성별과 나이를 계층화한 prespecified general population cohort를 이용하여 예상 발생률을 산출함. 18-65세의 접종자 282,572명을 분석한 결과 정맥혈전색전증이 백신 접종과의 연관성을 가지나 AMI를 포함한 동맥질환의 발생위험은 증가하지 않는 것으로 확인됨. AMI의 경우 예상되는 발생 환자 수가 18명, 관찰된 발생 환자 수가 20명이었으며, standardized morbidity ratio= 1.09 (95% CI: 0.66-1.68)로 양쪽 군 간에 차이가 없었음. [BMJ 2021 May 5;373:n1114]	
일관성 (Consistency)	결과의 반복성 (Replication of the findings)	위의 4개 선행 연구에서 코로나19백신과 급성심근경색증 간에 관련성이 없다는 결과가 반복적으로 일관되게 나타남.	Not
특이성 (Specificity)	연관성의 특이성 (Specificity of the association)	백신 접종 후라고 해서 심근경색증의 발생 관련한 특이성이 없음. 오히려 고령이나 고혈압, 당뇨 등의 기저질환이 있는 환자에서 심근경색증의 발생률은 증가함.	Not
시간적 선후 관계 (Temporality)	시간적 선후 관계(Temporal relationship)	• 백신 접종 후 심근경색증의 발생 가능성이 있으나, 코로나19백신 이전에도 급성심근경색증은 일정 비율로 발생하여 왔으며, 최근 수년간 그 발생률이 조금씩 증가됨. • 각 국가별로 차이는 있으나(미국은 감소추세) 건강보험심사평가원 자료에 따르면 국내 심근경색증 환자는 2015년 88,996명에서 2019년 118,872명으로 증가세를 보이고 있음. 이는 고혈압과 당뇨, 이상지질혈증 등 관상동맥질환의 위험 요소가 되는 질환의 유병률의 상승에서 기인하는 것으로 해석됨.	Not
생물학적 용량-반응 관계 (Biologic gradient)	용량-반응관계 (Dose-response relationship)	• 백신의 용량을 증가시키거나 감소시켜서 급성심근경색증증의 발생률이 변화하였다는 연구는 시행된 바 없으며, 윤리적으로도 시행하기 어려움. • JAMA에 출판된 미국 연구 결과와 프랑스 연구 결과에서 1차 및 2차 접종 후에 모두 심근경색증의 발생이 증가하지 않았음을 일관되게 보고한 것을 고려할 때 백신을 1회 더 접종하였을 때 심근경색증이 더 많이 발생하는 것 같지는 않음.	Not
개연성 (Plausibility)	생물학적 개연성 (Biological plausibility)	백신 접종이나 약물 투여 후 이에 대한 과민반응으로 허혈성심장질환이 발생하는 것을 Kounis syndrome이라고 하며, 이는 알레르기 반응에 의해 심장조직에 풍부하게 존재하는 비만세포(mast cell)에서 히스타민, 트롬복센, 프로스타글란딘, 류코트리엔, 혈소판 활성화인자 등의 매개물질들이 분비되어 빈맥, 관상동맥의 연축 등을 유발하는 것으로 설명됨. Type I, II, III로 분류되며, Type I은 관상동맥질환이 없는 환자에서 발생하는 관상동맥의 연축에 의하고 Type II는 관상동맥에 죽상경화반이 있는 환자에서 연축이 발생하고 죽상반이 파열되면서 발생하며 Type III는 히스타민에 의해 혈소판 응집능이 활성화되고 조직인자가 발현되어 혈액응고인자들이 활성화되면서 발생하는 것을 말함. 이전 관상동맥질환의 과거력이 없던 환자가화이자백신 1차 접종 30분 후 sudden collapse되고 관상동맥조영술에서 3개의 관상동맥에 모두 혈전증 소견을 보였던 증례가 보고된 바 있고, 이러한 경우 Kounis syndrome을 의심해볼 수 있겠으나 발생률 자체가 매우 드물며 백신 자체의 부작용이라기보다는 어떠한 약제에 대해서도 발생 가능한 과민반응의 범주로 해석됨. [JACC Cardiovascular Interv 2021 May 10;14(9):e103-e104]	Not

기준(Criterion)		증거(Evidence)	충족 여부
Hill	Committee of US Surgeon General		
기존 지식과의 일치성 (Coherence to previous knowledge)	기존 지식과의 일치성 (Consistency of other knowledge)	인플루엔자백신의 경우 오히려 심근경색증을 예방하기도 하는 것으로 알려져 있음. • 인플루엔자 감염과 백신 접종에 대해 분석한 4개의 self-controlled case series 연구들을 메타분석한 결과 백신 접종 후 심근경색증의 발생이 감소함 (RR=0.77-0.87)을 보고하였음. [Expert Rev Vaccines 2019 Nov;18(11):1211-1217] • 4년간 8개 국가 30개 센터에서 참여하여 2,571명의 MI 직후 환자 또는 high-risk stable CAD 환자를 인플루엔자백신과 saline placebo로 무작위 배정하여 접종하고 심근경색증의 발생을 관찰한 대규모 연구인 IAMI trial 결과 접종군에서 심근경색증의 발생이 통계적으로 유의하게 감소하지는 않았으나 전체사망률과 심혈관원인 사망률은 유의하게 감소함이 보고되었음. [Circulation 2021 Nov 2;144(18):1476-1484]	Not
실험 (Experiment)		동물시험 등 특별한 시험은 시행된 적이 없음.	Not
유사성 (Analogy)		전술과 같이 인플루엔자백신도 심근경색증과 연관이 있다는 보고가 있었으나 결과는 반대로 심근경색증을 예방할 수도 있다는 결과를 보임.	Not
	가능한 다른 해석에 대한 고려 (Consideration of alternative explanations)	백신에 대한 두려움 등 심리적 요인이 백신 이상반응을 유발한다는 일부 보고도 있으나, 현재로서는 근거가 부족함.	Not
	노출의 중단 (Cessation of exposure)	추후 백신접종이 끝나거나, 전혀 새로운 백신이 개발될 경우 노출의 중단에 대한 결과를 알 수 있을 것이라 사료됨.	Not

3) 심근염·심낭염

▣ 요약

▶ 2021년 3–8월 사이, 국내 전체 인구집단에서 인구 10만 명당 약 0.043건의 급성심근염과 0.170건의 급성심낭염이 발생할 것으로 예측되었음. 그러나 관찰된 발생률은 6개월간 급성심근염과 급성심낭염 각각 0.367건(10만 명당), 0.228건(10만 명당)으로 기댓값 대비 심근염 8.53배(95% 신뢰구간 0.37-0.23), 심낭염 1.34배(95% 신뢰구간 1.20-1.50) 증가하였음.

▶ 성별 및 연령별에서도 기댓값 대비 높은 관찰값이 측정되었으며, 여성에서는 발생률의 증가도 유의하게 관찰되었음. 그러나 여성에서의 기댓값 대비 관찰값의 증가가 남성보다 더 높은 것으로 나타난 연령집단이 있으며 이에 대해서는 해석상 유의하여야 함.

▶ 급성심근염의 위험구간의 발생률은 대조구간 대비 Pfizer백신 3.57배(95% 신뢰구간 2.48-5.14), Moderna백신 5.67배(95% 신뢰구간 2.38-13.50)로 통계적으로 유의한 발생률 증가가 관찰되었음. 급성심낭염의 위험구간의 발생률은 대조구간 대비 Pfizer백신 9.60배(95% 신뢰구간 5.01-18.41), Moderna백신 7.00배(95% 신뢰구간 2.74-17.41)로 통계적으로 유의한 발생률 증가가 관찰되었음. AstraZeneca백신과 Johnson에서는 발생률비의 유의한 증가는 관찰되지 않았음.

▶ 백신 접종 후 발생하는 심근염은 국내 자료에서 비뚤림의 발생가능성이 있으나 유의한 발생률 증가가 확인되었고, 해외의 위험률 증가와 유사한 경향을 보임. 또한 해외 연구결과 인과성의 기준을 충족한다고 볼 수 있음.

▶ 반면 심근염이 동반되지 않은 심낭염은 국내 자료에서의 발생률 증가가 관찰되었으나, 바이어스의 개입가능성이 있음. 연구자료의 한계로 진단의 정확성을 확보하기 어려운 점이 문제임. 또한 해외 연구결과에서도 인과성의 기준을 완전히 만족한다고 판단하기 어려움. 따라서 추가적인 연구가 요구됨.

가. 관찰발생률/기대발생률

(1) 분석방법

○ 심근염 및 심낭염의 백신 접종 이전 과거의 4년간의 발생률 추이를 분석하여 2021년 2월 이후 예상되는 발생률을 제시하고, 실제 관측된 발생률과의 차이를 통해 백신 접종이 질환 발생에 영향을 주는지 실마리정보를 확인한다.

① 심근염·심낭염의 조작적 정의

○ 심근염과 심낭염을 건강보험 청구자료 내에서 정의하기 위해 다음과 같은 KCD-7 질병분류코드와 진단에 활용되는 필수적 검사의 수가 코드 및 의료이용 형태를 정의하였다.

표 4-3-52. 심근염의 기댓값 대비 관측값 평가를 위한 조작적 정의

정의	생애 첫 번째 주상병으로 심근염 진단받은 환자로 Troponin I or T 또는 CK-MB 검사 이력이 있는 입원(응급실 입원 포함) 또는 응급실 내원, 외래환자
ICD-10	I40, I40.0, I40.1, I40.8, I40.9, I41, I41.0, I41.1, I41.2, I41.8, I51.4, A36.8, A52.0, B26.8
수가코드	(Troponin I, T) D4021, D4022, D4023 (CK-MB) D4040
제외기준	확인된 심근염 발생 5년 이전에 심근염 진단코드로 주상병으로 포함한 입원 또는 외래 청구 이력이 있는 환자

표 4-3-53. 심낭염의 기댓값 대비 관측값 평가를 위한 조작적 정의

정의	생애 첫 번째 주상병으로 심낭염 진단받은 환자로 ESR 또는 CRP 검사 이력이 있는 입원(응급실 입원 포함) 또는 응급실 내원, 외래환자
ICD-10	I30, I31.9, I32, I01.0
수가코드	(ESR) D010 (CRP) D011
제외기준	확인된 심낭염 발생 5년 이전에 심낭염 진단코드로 주상병으로 포함한 입원 또는 외래 청구 이력이 있는 환자

② 기댓값 예측

○ 기댓값 예측은 2018년 1월부터 2021년 2월까지의 월별 10만 명당 발생률을 측정하여 시계열을 구성하고, ARIMA (자기회귀통합이동평균) 모델을 활용하여 2021년 2월 이후 8월까지의 예상치를 산출하였다.[60)]

○ 또한 세부군의 예측발생률과 95% 신뢰구간을 산출하였다.

60) https://doi.org/10.3346/jkms.2021.36.e67

(2) 분석 결과

○ 2021년 3월부터 8월까지 6개월간 우리나라 전체 인구집단에서는 10만 명당 약 0.043건의 급성심근염이 발생할 것으로 예상되었다. 그러나 실제 6개월간 관찰건수는 10만 명당 약 0.367건으로 발생률비는 8.515 (95% 신뢰구간 7.123-10.247)로 평가되었다(표 4-3-54).

○ 2021년 3월부터 8월까지 6개월간 우리나라 전체 인구집단에서는 10만 명당 약 0.170건의 급성심낭염이 발생할 것으로 예상되었다. 그러나 실제 6개월간 관찰건수는 10만 명당 약 0.228건으로 발생률비는 1.341 (95% 신뢰구간 1.197-1.502)로 평가되었다(표 4-3-54).

표 4-3-54. 급성 심근염, 심낭염의 2021년 3–8월간 6개월 기댓값 대비 관측값

질환	10만 명당 실제 발생률	10만 명당 예상 발생률	발생률비	*p*-value
급성 심근염	0.367	0.043	8.515 (7.123, 10.247)	<0.001
급성 심낭염	0.228	0.17	1.341 (1.197, 1.502)	<0.001

○ 또한 대부분의 성별, 연령별 세부군에서 기댓값 대비 높은 관측값이 측정되었으며, 여성에서 발생률의 증가도 유의하게 관찰되었다. 그러나 여성에서의 기댓값 대비 관찰값의 증가가 남성보다 더 높은 것으로 나타나며 이는 해외 연구결과와 상반되는 결과로 접종 후 이상반응에 대한 우려로 인한 의료이용 증가의 가능성을 완전히 배제할 수 없음을 의미한다. 따라서 자기대조군을 활용한 연구에서 위험구간 경과 후 대조군을 활용한 평가가 요구된다.

표 4-3-55. 급성 심근염, 심낭염의 2021년 3–8월간 연령별, 성별 6개월 기댓값 대비 관측값(10만 명당)

		급성심근염				급성심낭염			
		관측값	기댓값	발생률비 (95%신뢰구간)	*p*-value	관측값	기댓값	발생률비 (95%신뢰구간)	*p*-value
여자	13-17	0.074	0.074	1 (0.23, 4.345)	1.000	0	0.059	0 (0, 1.515)	0.125
	18-29	0.850	0.076	11.235 (6.835, 19.69)	<0.001	0.174	0.080	2.167 (1.21, 4.024)	<0.001
	30-39	0.658	0.069	9.5 (5.467, 17.85)	<0.001	0.163	0.069	2.357 (1.227, 4.767)	<0.001
	40-49	0.454	0.057	7.929 (4.532, 14.974)	<0.001	0.164	0.090	1.818 (1.055, 3.212)	0.030
	50-64	0.405	0.062	6.542 (4.24, 10.515)	<0.001	0.162	0.124	1.312 (0.887, 1.952)	0.184
	65-74	0.141	<0.001	Inf (5.748, Inf)	<0.001	0.208	0.215	0.971 (0.588, 1.604)	1.000
	75+	0.120	0.106	1.133 (0.532, 2.437)	0.860	0.373	0.451	0.828 (0.564, 1.211)	0.355
남자	13-17	0.166	0.222	0.75 (0.324, 1.69)	0.572	0.305	0.208	1.467 (0.727, 3.04)	0.324
	18-29	0.894	0.149	6 (4.222, 8.745)	<0.001	0.415	0.205	2.02 (1.43, 2.883)	<0.001
	30-39	0.361	0.082	4.389 (2.606, 7.784)	<0.001	0.233	0.201	1.159 (0.759, 1.776)	0.538
	40-49	0.237	0.047	5 (2.662, 10.211)	<0.001	0.201	0.178	1.133 (0.744, 1.731)	0.610
	50-64	0.248	0.054	4.619 (2.86, 7.797)	<0.001	0.238	0.207	1.148 (0.843, 1.566)	0.404
	65-74	0.080	0.074	1.091 (0.441, 2.729)	1.000	0.402	0.355	1.132 (0.769, 1.67)	0.573
	75+	0.194	0.080	2.429 (0.957, 6.927)	0.064	0.869	0.709	1.226 (0.865, 1.743)	0.268

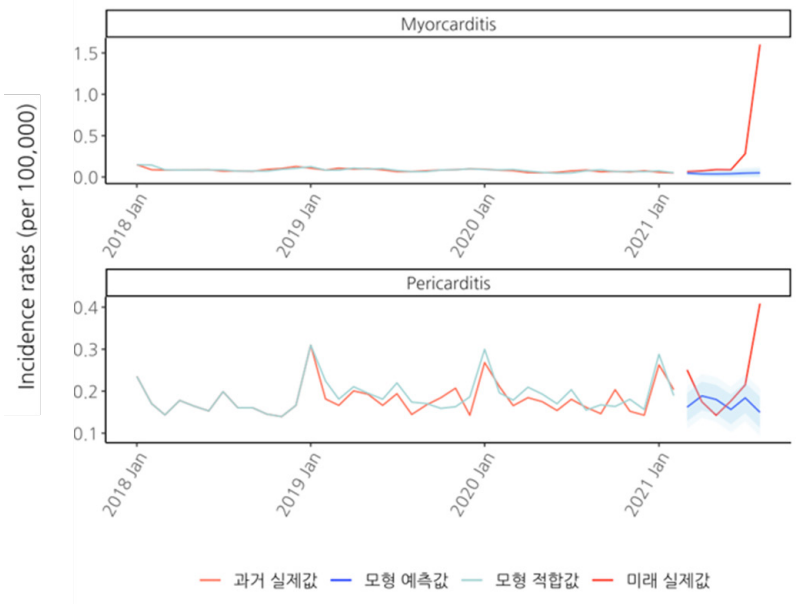


그림 4-3-14. 급성심근염과 급성심낭염의 기댓값 대비 관측값 월별 추이

나. 연관성 분석

○ 코로나19백신 접종은 드물지만 생명을 위협할 수 있는 중증이상반응의 발생가능성이 있다. 이미 위험성이 알려진 바이러스전달체 백신에서 혈소판 감소성 혈전증 등이 대표적이며, mRNA 백신 접종 후 급성 심근염 또는 심낭염이 발생할 수 있다는 해외의 다수의 보고가 있다.[61)62)]

○ 국내에서 코로나19 mRNA백신 접종 후 발생하는 심근염 또는 심낭염에 대한 감시 및 평가를 위해 질병관리청 및 예방접종 대응추진단은 전문가 자문단을 운영하고 있으며, 국내에서 신고되는 심근염·심낭염에 대해 인과성 평가를 진행하고 있다.

○ 그러나 현재까지 국내 자료를 바탕으로 mRNA 코로나19백신 접종 후 발생하는 심근염 및 심낭염에 대한 구체적인 역학적 평가는 수행되지 않았으며, 면밀한 인과성 평가가 요구된다.

(1) 연구방법

① 인구집단 및 자료원

○ 본 연구에서는 국민건강보험공단이 제공하는 건강보험 청구자료를 전국민의 백신 접종 전후 이상반응 감시를 위한 자료원으로 활용한다.

61) Witberg, G., Barda, N., Hoss, S., Richter, I., Wiessman, M., Aviv, Y., ... & Kornowski, R. (2021). Myocarditis after Covid-19 vaccination in a large health care organization. New England Journal of Medicine.
62) Mevorach, D., Anis, E., Cedar, N., Bromberg, M., Haas, E. J., Nadir, E., ... & Alroy-Preis, S. (2021). Myocarditis after BNT162b2 mRNA vaccine against Covid-19 in Israel. New England Journal of Medicine, 385 (23), 2140-2149.

○ 백신 접종력은 질병관리청이 제공하는 코로나19백신 접종력을 활용한다.

○ 코로나19백신 접종자의 관찰기간은 국내 백신 접종 시작일부터 2021년 11월 30일까지로 한다. 따라서 제시된 관찰기간을 충족하지 못한 대상은 연구 대상에서 제외된다.

② 연구방법론

○ 본 연구는 다음과 같은 두가지 방법론을 활용하여 우리나라에서 mRNA백신 접종 후 발생하는 심근염·심낭염과 백신 접종 사이의 관련성을 평가한다.

○ 특정 노출에 대해 가장 교란 편견이 적은 대조군은 자기 자신이다. 따라서 코로나19백신 접종의 영향이 발생할 것으로 추정되는 시기(Risk interval)와 영향이 감소한 시점(Post-vaccination Control interval) 사이의 발생률 비교는 동반상병 등의 교란 변수가 최소화될 수 있다.

○ 본 연구는 아래 제시된 것과 같은 연구방법론을 통해 접종 전 대조군과 접종 후 대조군을 모두 활용하여 백신 접종 1회 전후 심근염·심낭염 발생률비를 집중적으로 평가하였으며, 추가적 평가를 위해 2회 접종 전후 심근염·심낭염 발생률비도 평가하였다.

○ 자료원 : 질병관리청 코로나19 접종 등록 정보(2021.02.26.–2021.10.31)와 국민건강보험공단의 청구 데이터베이스 연계 자료원(2002.01.01.–2022.01.10.)

○ 연구기간 : 코로나19백신 긴급승인된 2021년 2월 26일부터 데이터 활용 가능 시기까지

○ 연구대상

선정기준	코로나19 접종등록 정보를 기준으로 2021년 2월 27일부터 10월 31일까지 접종이력이 있는 자
제외기준	• 접종일 기준, 19세 미만 • 백신 접종 이력이 2차만 있는 경우 • 외국인 • 동일차수 중복 • 관찰기간(observation period)이전 심근염 진단환자 • 관찰기간 내(2021.02.26.–2021.10.31.) 최종 백신투여일로부터 42일이 경과 되지 않은 자 • 접종이력에 따른 제외기준

○ 주요 노출 : 관찰기간 내 모든 코로나19백신 접종

○ 관심 질환

- 급성 심근염: 아래 주상병으로 진단받았으며, 진단검사 청구내역이 있는 입원 환자

Index	Definition
Acute myocarditis	(ICD-10) I40, I40.0, I40.1, I40.8, I40.9, I41, I41.0, I41.1, I41.2, I41.8, I51.4, A36.8, A52.0, B26.8
Troponin I, T	(수가코드) D4021, D4022, D4023
CK-MB	(수가코드)D4040

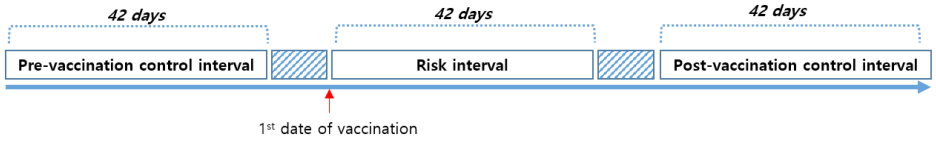
- 급성 심낭염: 아래 주상병으로 진단받았으며, 진단검사(혈액, 영상 검사) 청구내역이 있는 입원 환자

Index	Definition
Acute myocarditis	(ICD-10) I30, I319, I32, I010
ESR	(수가코드) D0100
CRP	(수가코드) D0111, D0112, D0113, D0114
심전도	(수가코드) E6541, E6544, E6545, E6546, E7261, EX871
심초음파	(수가코드) HE124, HE125, HE141, HE224, HE225, HE524, HE525
흉부/심장 CT	(수가코드) HA424, HA434, HA444, HA464, HA474, HA834
흉부/심장 MRI	(수가코드) EB431, EB432, EB433, EB611

(2) 분석 내용

○ 연구설계: 자기대조군 연구(Self-controlled risk interval design)

㉮ 설계 1) 1회 백신 접종 후 평가

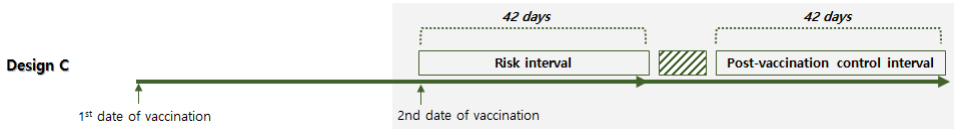


- 발생률비

1) (위험시기의 관찰 인년 중 급성심근염·심낭염 발생건수)/(접종 전 대조시기의 관찰 인년 중 급성심근염·심낭염 발생건수)

2) (위험시기의 관찰 인년 중 급성심근염·심낭염 발생건수)/(접종 후 대조시기의 관찰 인년 중 급성심근염·심낭염 발생건수)

㉯ 설계 2) 2회 백신 접종 후 평가



- 발생률비

1) (위험시기의 관찰 인년 중 급성심근염·심낭염 발생건수)/(접종 전 대조시기의 관찰 인년 중 급성심근염·심낭염 발생건수)

2) (위험시기의 관찰 인년 중 급성심근염·심낭염 발생건수)/(접종 후 대조시기의 관찰 인년 중 급성심근염·심낭염 발생건수)

○ 분석 방법

1	기술분석	• 연구대상자의 기본정보 기술 • 연구대상자 투여백신의 특성 기술 • 연구대상자 특성 및 투여백신의 종류에 따른 Time to event
2	발생률비 측정	• 백신의 종류(제조사)와 차수에 따라 분석수행
3	세부군별 분석	• 성별 • 연령(20세 단위, 19–39, 40–59. 60세 이상) • 최초 접종일 기준 접종 시기별(21.02.27.–04.30., 05.01.–07.30., 08.01.–10.31.) • 가입구분(건강보험/의료급여) • 최초 접종일 기준, 요양병원 입원여부

(3) 분석 결과

① 백신 1회 접종 후 급성 심근염·심낭염 발생률 비교

○ 본 연구는 백신 1회 접종 직후 위험구간(접종 후 42일까지)과 대조구간(접종 후 43-84일까지)의 ㉮ 급성 심근염, ㉯ 급성 심낭염의 발생률비를 비교하였다.

○ 접종 후 위험시기(접종 후 42일까지)와 위험 시기 후 대조구간(접종 후 50-92일)의 발생률비를 주요하게 평가하였으며, 접종 전 대조구간(접종 49일에서 7일 전)과의 비교는 참조적으로 활용되었다.

㉮ 급성 심근염

○ 접종 후 대조구간을 활용한 연구에서 발생률비는 심근염에서 전체 백신 2.56배(95% 신뢰구간 1.99-3.28배), Pfizer백신 3.57배(95% 신뢰구간 2.48-5.14배), Moderna백신 5.67배(95% 신뢰구간 2.38-13.50배)으로 통계적으로 유의한 발생률 증가가 관찰되었다.

○ 또한 40세 미만에서 더 높은 발생률비를 보였다.

○ AstraZeneca백신과 Johnson 1회 접종에서는 통계적으로 유의한 발생률 증가가 관찰되지 않았다.

㉯ 급성 심낭염

○ 접종 후 대조구간을 활용한 연구에서 발생률비는 심낭염에서 전체 백신 5.15배(95% 신뢰구간 3.39-7.84배), Pfizer백신 9.60배(95% 신뢰구간 5.01-18.41배), Moderna백신 7.00배(95% 신뢰구간 2.74-17.41배)의 발생률비를 보여 통계적으로 유의한 발생률 증가가 관찰되었다.

○ 또한 40세 미만에서 더 높은 발생률비를 보였다.

○ AstraZeneca백신과 Johnson 1회 접종에서는 통계적으로 유의한 발생률 증가가 관찰되지 않았다.

표 4-3-56. 자기대조군 연구대상자의 기초 특성(급성 심근염)

1회 접종자		N	% 또는 표준편차
계		11,592,284	100
성별	남성	6,239,502	53.82
	여성	5,352,782	46.18
연령	평균	40.12	12.42
	–29	2,711,537	23.39
	30–39	2,879,699	24.84
	40–49	3,386,573	29.21
	50–59	1,942,342	16.76
	60–60	479,832	4.14
	70세 이상	192,301	1.66
결과변수 ICD-10 코드 (심근염)	I40	16	
	I42	440	
	I514	4	
백신	AstraZeneca	710,373	6.13
	Pfizer	7,429,127	64.09
	Moderna	2,209,880	19.06
	Johnson	1,242,904	10.72

표 4-3-57. 자기대조군 연구대상자의 기초 특성(급성 심낭염)

1회 접종자		N	% 또는 표준편차
계		11,594,137	100
성별	남성	6,240,771	53.83
	여성	5,353,366	46.17
연령	평균	40.13	12.42
	-29	2,711,631	23.39
	30-39	2,879,867	24.84
	40-49	3,387,057	29.21
	50-59	1,942,849	16.76
	60-60	480,136	4.14
	70세 이상	192,597	1.66
결과변수 ICD-10코드 (심낭염)	I40	145	
	I42	30	
	I514	1	
백신	AstraZeneca	710,866	6.13
	Pfizer	7,430,111	64.09
	Moderna	2,210,141	19.06
	Johnson	1,243,019	10.72

표 4-3-58. 자기대조군 연구설계를 활용한 코로나19백신 1회 접종 직후와 대조구간의 심근염, 심낭염 발생률 비교

		백신 접종 전 대조구간 대비 접종 후 위험구간의 발생률비			백신 접종 후 대조구간 대비 위험구간의 발생률비		
		발생률비	95% 신뢰구간		발생률비	95% 신뢰구간	
심근염 발생	전체 백신	4.07	3.03	5.49	2.56	1.99	3.28
	AstraZeneca	4.27	2.22	8.24	1.21	0.79	1.84
	Pfizer	5.08	3.33	7.73	3.57	2.48	5.14
	Moderna	3.09	1.57	6.10	5.67	2.38	13.5
	Johnson	1.17	0.39	3.47	1.75	0.51	5.98
심낭염 발생	전체 백신	14.89	7.58	29.24	5.15	3.39	7.84
	AstraZeneca	1	0.14	7.10	0.29	0.06	1.38
	Pfizer	19.20	7.81	47.18	9.60	5.01	18.41
	Moderna	-	-	-	7	2.74	17.87
	Johnson	0.5	0.05	5.51	0.25	0.03	2.24

표 4-3-59. 자기대조군 연구설계를 활용한 코로나19백신 1회 접종 후 세부군별 급성 심근염 발생률 비교

			백신 접종 전 대조구간 대비 접종 후 위험구간의 발생률비				백신 접종 후 대조구간 대비 위험구간의 발생률비			
			발생률비	95% 신뢰구간		*p*-value	발생률비	95% 신뢰구간		*p*-value
전체 백신	성별	남성	3.88	2.65	5.69	<0.001	2.67	1.91	3.72	<0.001
		여성	4.38	2.73	7.04	<0.001	2.42	1.66	3.53	<0.001
	연령	40세 미만	4.54	2.49	8.27	<0.001	3.69	2.12	6.41	<0.001
		40-59세	3.63	2.31	5.70	<0.001	3.11	2.03	4.76	<0.001
		60세 이상	1.76	1.21	2.57	<0.001	5.25	2.46	11.18	<0.001
	접종 일자	2-5월	4.00	1.75	9.16	<0.001	2.00	1.05	3.80	0.03
		6-8월	4.78	3.16	7.23	<0.001	2.30	1.68	3.15	<0.001
		9월 이후	3.15	1.90	5.21	<0.001	3.94	2.27	6.82	<0.001
AstraZeneca	성별	남성	5.20	2.00	13.54	<0.001	1.30	0.73	2.33	0.38
		여성	3.50	1.41	8.67	0.01	1.11	0.59	2.06	0.75
	연령	40세 미만	-	-	-	-	0.50	0.05	5.51	0.57
		40-59세	1.33	0.30	5.96	0.71	0.80	0.21	2.98	0.74
		60세 이상	5.25	2.46	11.18	<0.001	1.31	0.83	2.08	0.25
	접종 일자	2-5월	5.50	1.22	24.81	0.03	1.00	0.43	2.31	1
		6-8월	4.25	1.97	9.18	<0.001	1.21	0.74	2.00	0.45
		9월 이후	2.00	0.18	22.06	0.57	-	-	-	-
Pfizer	성별	남성	4.73	2.71	8.26	<0.001	3.09	1.93	4.94	<0.001
		여성	5.55	2.92	10.54	<0.001	4.36	2.44	7.79	<0.001
	연령	40세 미만	5.13	2.40	10.93	<0.001	4.10	2.05	8.18	<0.001
		40-59세	5.33	2.88	9.88	<0.001	3.56	2.11	6.00	<0.001
		60세 이상	4.50	1.86	10.9	<0.001	3.00	1.41	6.38	<0.001
	접종 일자	2-5월	3.40	1.25	9.22	0.02	5.67	1.66	19.34	0.01
		6-8월	9.63	4.65	19.93	<0.001	3.67	2.26	5.94	<0.001
		9월 이후	2.92	1.56	5.49	<0.001	2.92	1.56	5.49	<0.001
Moderna	성별	남성	2.78	1.30	5.95	0.01	25.00	3.39	184.50	<0.001
		여성	4.50	0.97	20.83	0.05	1.80	0.60	5.37	0.29

			백신 접종 전 대조구간 대비 접종 후 위험구간의 발생률비				백신 접종 후 대조구간 대비 위험구간의 발생률비			
			발생률비	95% 신뢰구간		*p*-value	발생률비	95% 신뢰구간		*p*-value
	연령	40세 미만	8.00	1.84	34.79	0.01	8.00	1.84	34.79	0.01
		40-59세	2.13	0.92	4.92	0.08	4.35	2.57	7.37	<0.001
		60세 이상	1.00	0.06	15.99	1.00	-	-	-	-
	접종 일자	2-5월	-	-	-	-	-	-	-	-
		6-8월	2.40	0.85	6.81	0.10	4.00	1.13	14.17	0.03
		9월 이후	3.67	1.49	9.04	<0.001	7.33	2.19	24.50	<0.001
Johnson	성별	남성	1.50	0.42	5.32	0.53	1.50	0.42	5.32	0.53
		여성	0.50	0.05	5.51	0.57	-	-	-	-
	연령	40세 미만	0.33	0.03	3.20	0.34	0.50	0.05	5.51	0.57
		40-59세	2.00	0.18	22.06	0.57	2.00	0.18	22.06	0.57
		60세 이상	2.00	0.37	10.92	0.42	4.00	0.45	35.79	0.22
	접종 일자	2-5월	-	-	-	-	-	-	-	-
		6-8월	1.00	0.32	3.10	1.00	1.50	0.42	5.32	0.53
		9월 이후	-	-	-	-	-	-	-	-

표 4-3-60. 자기대조군 연구설계를 활용한 코로나19백신 1회 접종 후 세부군별 급성 심낭염 발생률 비교

			백신 접종 전 대조구간 대비 접종 후 위험구간의 발생률비				백신 접종 후 대조구간 대비 위험구간의 발생률비			
			발생률비	95% 신뢰구간		*p*-value	발생률비	95% 신뢰구간		*p*-value
전체 백신	성별	남성	12.00	5.22	27.60	<0.001	4.80	2.75	8.37	<0.001
		여성	20.67	6.49	65.84	<0.001	5.64	2.97	10.70	<0.001
	연령	40세 미만	92.00	12.82	660.08	<0.001	10.22	5.16	20.27	<0.001
		40-59세	9.25	3.30	25.95	<0.001	4.11	1.98	8.52	<0.001
		60세 이상	1.25	0.34	4.65	0.74	0.63	0.20	1.91	0.41
	접종 일자	2-5월	3.00	0.31	28.84	0.34	1.00	0.20	4.95	1.00
		6-8월	11.00	4.40	27.48	<0.001	3.93	2.18	7.06	<0.001
		9월 이후	25.33	7.99	80.30	<0.001	-	-	-	
AstraZeneca	성별	남성	1.00	0.06	15.99	1	0.25	0.03	2.24	0.22
		여성	1.00	0.06	15.99	1	0.33	0.03	3.20	0.34
	연령	60세 이상	0.50	0.05	5.51	0.57	0.14	0.02	1.16	0.07
	접종 일자	2-5월	1.00	0.06	15.99	1	0.33	0.03	3.20	0.34
		6-8월	-	-	-	-	-	-	-	-
		9월 이후	1.00	0.06	15.99	1	0.25	0.03	2.24	0.22
Pfizer	성별	남성	13.25	4.80	36.61	<0.001	13.25	4.80	36.61	<0.001
		여성	43.00	5.92	312.26	<0.001	7.17	3.05	16.84	<0.001
	연령	40세 미만	-	-	-	-	22.00	6.92	69.97	<0.001
		40-59세	6.75	2.36	19.29	<0.001	3.86	1.68	8.86	<0.001
		60세 이상	3.00	0.31	28.84	0.34	-	-	-	-
	접종 일자	2-5월	-	-	-	-	-	-	-	-
		6-8월	15.33	4.77	49.30	<0.001	9.20	3.66	23.15	<0.001
		9월 이후	24.00	5.83	98.74	<0.001	9.60	3.82	24.11	<0.001

*Moderna백신, Johnson은 N수 부족으로 의미있는 결과를 제시할 수 없음

② mRNA백신 2회 접종 후 급성 심근염·심낭염 발생률 비교

○ 본 연구는 백신 2회 접종 직후 위험구간(접종후 42일까지)과 대조구간(접종 후 43-84일까지)의 ㉮ 급성 심근염, ㉯ 급성 심낭염, ㉰ 급성 심근염 또는 심낭염의 발생률비를 비교하였다.

㉮ 급성 심근염

○ 접종 후 대조구간을 활용한 연구에서 발생률비는 심근염에서 mRNA백신 1.08배(95% 신뢰구간 0.87-1.35배), Pfizer백신 1.00배(95% 신뢰구간 0.80-1.25배), Moderna백신 4.25배(95% 신뢰구간 1.43-12.63배)으로 Moderna백신에서 통계적으로 유의한 발생률 증가가 관찰되었다.

○ 또한 40세 미만에서 더 높은 발생률비를 보였다.

○ AstraZeneca백신과 Johnson 2회 접종에서는 통계적으로 유의한 발생률 증가가 관찰되지 않았다.

㉯ 급성심낭염

○ 접종 후 대조구간을 활용한 연구에서 발생률비는 심낭염에서 mRNA백신 전체 1.59배(95% 신뢰구간 1.02-2.48배), Pfizer백신 1.40배(95% 신뢰구간 0.88-2.24배), Moderna백신 4.50배(95% 신뢰구간 0.97-20.83배)의 발생률비를 보여 전체 mRNA백신에서 통계적으로 유의한 발생률 증가가 관찰되었다.

○ 또한 40세 미만에서 더 높은 발생률비를 보였다.

○ AstraZeneca백신과 Johnson 2회 접종에서는 통계적으로 유의한 발생률 증가가 관찰되지 않았다.

표 4-3-61. 자기대조군 연구대상자의 기초 특성(급성 심근염)

2회 접종자		N	% 또는 표준편차
계		9,839,760	100
성별	남성	4,368,868	44.40
	여성	5,470,892	55.60
연령	29세 이하	1,610,835	16.37
	30-39세	791,427	8.04
	40-49세	1,151,841	11.71
	50-59세	2,848,449	28.95
	60-69세	328,448	3.34
	70세 이상	3,108,760	31.59
백신	Pfizer	8,846,809	89.90
	Moderna	992,783	10.10

표 4-3-62. 자기대조군 연구대상자의 기초 특성(급성 심낭염)

2회 접종자		N	% 또는 표준편차
계		9,843,460	100
성별	남성	4,370,599	44.40
	여성	5,472,861	55.60
연령	29세 이하	1,610,867	16.36
	30-39세	791,461	8.040
	40-49세	1,151,949	11.70
	50-59세	2,849,051	28.94
	60-69세	328,618	3.34
	70세 이상	3,111,514	31.61
결과변수 ICD-19 코드(심낭염)	I30	145	
	I319	30	
	I32	1	
백신	Pfizer	8,850,330	89.91
	Moderna	992,992	10.09

표 4-3-63. 자기대조군 연구설계를 활용한 코로나19백신 2회 접종 직후와 대조구간의 심근염, 심낭염 발생률 비교

		백신 접종 후 대조구간 대비 위험구간의 발생률비		
		발생률비	95% 신뢰구간	
심근염 발생	전체 mRNA백신	1.08	0.87	1.35
	Pfizer	1.00	0.80	1.25
	Moderna	4.25	1.43	12.63
심낭염 발생	전체 mRNA백신	1.59	1.02	2.48
	Pfizer	1.40	0.88	2.24
	Moderna	4.50	0.97	20.83

표 4-3-64. 자기대조군 연구설계를 활용한 코로나19백신 2회 접종 후 세부군별 급성 심근염 발생률 비교

			백신 접종 후 대조구간 대비 위험구간의 발생률비			
			발생률비	95% 신뢰구간		*p*-value
전체 mRNA 백신	성별	남성	1.07	0.77	1.48	0.678
		여성	1.09	0.82	1.46	0.551
	연령	40세 미만	9.00	2.09	38.79	0.003
		40-59세	2.38	1.32	4.26	0.004
		60세 이상	0.82	0.64	1.05	0.115
	접종일자	2-6월	0.83	0.64	1.06	0.139
		7월 이후	2.50	1.56	4.01	0.0001
Pfizer	성별	남성	0.97	0.69	1.36	0.862
		여성	1.02	0.76	1.38	0.879

			백신 접종 후 대조구간 대비 위험구간의 발생률비			
			발생률비	95% 신뢰구간		*p*-value
Pfizer	연령	40세 미만	6.50	1.47	28.80	0.014
		40-59세	2.08	1.07	4.03	0.030
		60세 이상	0.82	0.64	1.05	0.114
	접종일자	2-6월	0.83	0.64	1.06	0.139
		7월 이후	2.15	1.26	3.65	0.005
Moderna	성별	남성	3.33	0.92	12.11	0.067
		여성	7.00	0.86	56.89	0.069
	연령	40세 미만	-	-	-	-
		40-59세	3.67	1.02	13.14	0.0461
		60세 이상	1.00	0.06	15.99	1.000
	접종일자	2-6월	-	-	-	-
		7월 이후	4.25	1.43	12.63	0.009

표 4-3-65. 자기대조군 연구설계를 활용한 코로나19백신 2회 접종 후 세부군별 급성 심낭염 발생률 비교

			백신 접종 후 대조구간 대비 위험구간의 발생률비			
			발생률비	95% 신뢰구간		*p*-value
전체 mRNA 백신	성별	남성	1.67	0.93	2.99	0.087
		여성	1.50	0.76	2.95	0.240
	연령	40세 미만	6.00	1.77	20.37	0.004
		40-59세	2.71	1.14	6.46	0.024
		60세 이상	0.64	0.33	1.24	0.186
	접종일자	2-6월	0.59	0.32	1.10	0.097
		7월 이후	7.00	2.74	17.87	<0.001
Pfizer	성별	남성	1.56	0.83	2.93	0.163
		여성	1.21	0.60	2.46	0.591
	연령	40세 미만	7.00	1.59	30.80	0.010
		40-59세	2.33	0.9	6.07	0.083
		60세 이상	0.64	0.33	1.24	0.186
	접종일자	2-6월	0.58	0.31	1.09	0.090
		7월 이후	6.75	2.36	19.29	<0.001
Moderna	성별	남성	2.50	0.49	12.89	0.273
		여성	-	-	-	-
	연령	40세 미만	4.00	0.45	35.79	0.215
		40-59세	5.00	0.58	42.80	0.142
		60세 이상	-	-	-	-
	접종일자	2-6월	1.00	0.06	15.99	1.000
		7월 이후	8.00	1.00	63.96	0.050

다. 문헌고찰 및 인과성 검토

(1) 심근염

기준(Criterion)		증거(Evidence)	충족 여부
Hill	Committee of US Surgeon General		
관련성의 강도 (Strength of association)	관련성의 강도 (Strength of association)	• 일반적인 심근염, 특히 바이러스성 심근염은 연간 10만 명당 1-10명의 발생률을 보인다고 알려져 있고, mRNA 코로나19백신 접종 후 7-42일 내에 10만 명당 1.4-5.0명의 발생률이 보고되고 있다. • 덴마크에서 2020.10부터 2021.10까지 4,931,775명의 백신 접종자에서 접종 28일 내에 발생한 심근염과 심근심낭염을 분석한 population-based cohort study에서 Pfizer백신 접종 후 발생위험도는 1.34 (0.90-2.00), Moderna백신 접종 후 발생위험도는 3.92 (2.30-6.68)로 나타났고, self-controlled case series에서는 Pfizer백신 접종 후 rate ratio 1.48 (0.93-2.36), Moderna백신 접종 후 rate ratio 6.25 (2.83-13.82)로 나타났다.[63] • 이스라엘에서 가장 큰 Health Care Organization인 Clalit Health Service의 데이터를 분석한 결과 mRNA백신 1차 접종으로부터 42일까지 10만 명당 2.13건의 심근염 발생률이 확인되었다. 남성 10만 명당 4.12건, 여성 10만 명당 0.23건의 심근염이 발생하였고 16-29세의 남성에서는 10만 명당 10.69건으로 심근염의 발생률이 가장 높게 나타났다.[1] • 이스라엘에서 Ministry of Health data를 분석한 결과 Pfizer백신 접종 후 심근염의 발생은 2017-2019년 발생빈도를 기반으로 계산한 기대빈도보다 높게 나타났다. 1차 접종으로부터 21일, 2차 접종으로부터 30일간을 포함하여 분석할 때 백신 미접종자에서의 기대빈도에 비해 1차 접종 후 1.42배 (95% CI 0.92-2.10), 2차 접종 후 5.34배(95% CI 4.48-6.40) 높은 발생률을 보였다.[2] • 미국에서 national passive reporting system (VAERS)을 통해 보고된 데이터를 분석한 결과 2021.12부터 2021.08까지 mRNA백신 접종 후 1,626건의 심근염이 보고되었다. 접종 7일 이내의 심근염 발생률은 multiple age & sex strata에서 2017-2019 claims data 기반으로 계산된 기대빈도를 초과하였다. 백신 접종 후 발생하는 심근염의 빈도는 12-15세 남성에서 Pfizer백신 100만 접종당 70.7건, 16-17세 남성에서 Pfizer백신 100만 접종당 105.9건, 18-24세 남성에서 Pfizer백신 100만 접종당 52.4건, Moderna백신 100만 접종당 56.3건으로 나타났다.[64]	충족
일관성 (Consistency)	결과의 반복성 (Replication of the findings)	위의 4개 연구에서 비교적 일관된 결과가 보고되고 있다(2차 접종 후 발생률 증가, 젊은 남성에서 높은 발생률 보고, 백신 미접종자에서 기대되는 빈도보다 높은 발생률 보고). 덴마크의 보고에서는 adjusted hazard ratio가 Pfizer백신 접종 후에는 유의하게 높지 않았던 것이 타 연구와의 차이점이다.	충족
특이성 (Specificity)	연관성의 특이성 (Specificity of the association)	대부분 젊고 기저질환이 없는 연령대에서 백신 접종 이외의 위험요소가 없는 환자에서 발생하여 연관성의 특이성이 있다고 볼 수 있다.	충족
시간적 선후 관계 (Temporality)	시간적 선후 관계(Temporal relationship)	백신 접종으로부터 7일부터 42일까지 연구마다 risk interval을 다르게 설정하였으나 접종 후 위험구간 동안에 기대되는 발생빈도보다 높은 심근염의 발생률이 보고되었다.	충족

63) Husby, A., Hansen, J. V., Fosbøl, E., Thiesson, E. M., Madsen, M., Thomsen, R. W., ... & Hviid, A. (2021). SARS-CoV-2 vaccination and myocarditis or myopericarditis: population based cohort study. bmj, 375.

64) Oster, M. E., Shay, D. K., Su, J. R., Gee, J., Creech, C. B., Broder, K. R., ... & Shimabukuro, T. T. (2022). Myocarditis Cases Reported After mRNA-Based COVID-19 Vaccination in the US From December 2020 to August 2021. JAMA, 327 (4), 331-340.

기준(Criterion)		증거(Evidence)	충족 여부
Hill	Committee of US Surgeon General		
생물학적 용량-반응 관계 (Biologic gradient)	용량-반응관계 (Dose-response relationship)	위의 4개 연구에서 1차 접종 후보다 2차 접종 후에 심근염의 발생률이 증가하였다는 결과가 일관되게 보고되고 있으나 이를 용량-반응관계로 해석하기에는 무리가 있다. 3차 접종이 진행되면서 2차 접종 후의 발생률보다 더 높은 심근염의 발생빈도를 보이는지 연구가 필요하다. 그러나 그럴 가능성이 높지는 않으며, 그보다는 면역학적 감작으로 이를 설명해 볼 수 있다.	미충족
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 mRNA백신은 innate immunogenecity를 감소시키기 위해 nucleoside modification 과정을 거쳐 출시되었다. 그럼에도 불구하고 일부 genetic predisposition을 가진 사람에서는 mRNA 자체에 대한 immune response가 일어나 proinflammatory cascades가 촉발되고 이것이 심근염을 비롯한 전신반응을 일으키는 것으로 설명할 수 있다.[65]	충족
기존 지식과의 일치성 (Coherence to previous knowledge)	기존 지식과의 일치성 (Consistency of other knowledge)	천연두(smallpox) 백신 접종 후 부작용으로 발생하는 심근염과 심낭염이 기존에 알려져 있다. 이는 mRNA백신과는 작용기전이 다르나 면역반응 유발을 위해 투여한 백신에 의해 심근염과 심낭염이 발생 가능하다는 것은 알려진 사실이다.[66]	충족
실험 (Experiment)		동물시험 등 특별한 시험은 시행된 적이 없다.	미충족
유사성 (Analogy)		면역항암제라고 불리는 immune checkpoint inhibitor의 부작용으로 심근염이 발생할 수 있음이 알려져 있고, 이는 면역계의 항진에 따라 심근에 염증세포가 침윤하여 발생한다. 정확한 연관 면역세포의 종류나 면역반응의 자세한 기전은 다를 수 있으나 백신 또한 면역반응을 유도하는 의학적 조작이라는 측면에서 다소 유사하다고 볼 수 있다.	미충족
	가능한 다른 해석에 대한 고려 (Consideration of alternative explanations)		미충족
	노출의 중단 (Cessation of exposure)	아직은 백신접종이 지속되고 있는 시기로, 평가하기 어렵다. 현재는 백신도입 및 코로나19 팬데믹 이전 시기와 비교했을 때의 심근염 발생빈도보다는 백신 도입 이후 발생빈도가 높다는 것만 언급할 수 있다. 추후 백신접종이 끝나거나, 전혀 새로운 백신이 개발될 경우 노출의 중단에 대한 결과를 알 수 있을 것이다.	미충족

65) Bozkurt, B., Kamat, I., & Hotez, P. J. (2021). Myocarditis with COVID-19 mRNA vaccines. Circulation, 144 (6), 471-484.
66) Cassimatis, D. C., Atwood, J. E., Engler, R. M., Linz, P. E., Grabenstein, J. D., & Vernalis, M. N. (2004). Smallpox vaccination and myopericarditis: a clinical review. Journal of the American College of Cardiology, 43 (9), 1503-1510.

(2) 심낭염

기준(Criterion)		증거(Evidence)	충족 여부 (Met or not)
Hill	Committee of US Surgeon General		
관련성의 강도 (Strength of association)	관련성의 강도 (Strength of association)	• 미국의 40개 병원에서 의무기록을 통해 코로나19백신 접종 후 발생한 심낭염 증례를 분석한 연구에서 최소 1회 이상 코로나19백신을 접종받은 2,000,287명 중 총 37건(1차 접종 후 15건, 2차 접종 후 22건)의 심낭염이 확인되었고, 이는 접종 전 기간과 비교할 때 유의하게 높은 발생빈도인 것으로 보고하였다(접종전 동일 기간 심낭염의 평균 발생 건수 49.1건, 접종 후 해당 기간 심낭염의 평균 발생 건수 78.8건).[67] • 영국에서 시행한 self-controlled case series에서 2020.12부터 2021.08까지 총 1,574건의 심낭염이 보고되었고, 이 중 356건이 mRNA백신 접종 후 28일 내에 발생하였으며 188건은 코로나19 감염 환자에서, 154건은 백신 접종 전에 발생하였다. 코로나19 감염 후 14일까지 심낭염으로 인한 입원과 사망이 증가하였으나(IRR 3.81, 95% CI 1.90-7.63) 백신 접종 후 심낭염으로 인한 입원과 사망은 증가하지 않았고 오히려 더 낮은 위험도를 보였다 (AstraZeneca백신 1차 접종 후 7일간 IRR 0.59, 95% CI 0.37-0.94, Pfizer백신 1차 접종 후 14일간 IRR 0.46, 95% CI 0.24-0.90). 또한 코로나19 감염 후 28일간 심낭염의 발생위험도는 IRR 2.79 (95% CI 1.80-4.32)로 높았으나 AstraZeneca백신 1차 접종 후 28일간 심낭염의 발생위험도는 IRR 0.74 (95% CI 0.59-0.92)로 낮았다.[68] • 미국에서 national passive reporting system (VAERS)을 통해 보고된 데이터를 분석한 결과 2020.12부터 2021.08까지 mRNA백신 접종 후 684건의 심낭염이 보고되었다. 그러나 심근염이 동반되지 않은 심낭염의 발생위험도에 대해서는 분석을 시행하지 않았다.[7] • 홍콩에서 시행한 hospital control participant와 Pfizer백신 및 Sinovac 백신 접종 후 carditis로 입원한 환자들을 비교한 case-control study에서 Pfizer 백신 접종 후 14일간 carditis의 발생위험도는 7.78 (95% CI 3.76-16.13) 이었으나 이를 하위분석하면 심근염의 위험도가 9.29 (95% CI 3.94-21.91) 이고 심낭염의 위험도는 1.06 (95% CI 0.35-3.22)로 나타났다.[69]	미충족
일관성 (Consistency)	결과의 반복성 (Replication of the findings)	위의 3개 연구에서 연구결과들이 다소 상반된다. 미국의 40개 병원 의무기록 분석에서만 백신접종이 시작된 후 백신접종 이전 시기에 비해 심낭염의 발생 건수가 증가하여 연관성이 있을 수 있음을 시사하였고, 이외의 연구에서는 백신접종으로 인한 심낭염의 발생률 증가는 확인되지 않았다.	미충족
특이성 (Specificity)	연관성의 특이성 (Specificity of the association)	백신 접종 이외의 위험요소가 없는 환자에서 발생하므로 특이적인 연관성이 있다고 해석할 수도 있지만 심낭염 자체가 발생률이 낮은 질환이며 백신 접종과 연관되지 않은 일반적인 바이러스성 심낭염의 경우에도 젊고 기저질환이 없는 연령대에서 발생할 수 있어 해석에 주의를 요한다.	미충족
시간적 선후 관계 (Temporality)	시간적 선후 관계 (Temporal relationship)	백신 접종으로부터 수일 정도의 risk interval을 설정한 case control study는 접종 후 위험구간 동안의 심낭염 발생빈도가 기대 발생빈도보다 높지 않다고 하였으나 백신 접종이 시작되기 이전 시기와 백신 접종이 시작된 후의 crude incidence를 비교한 미국 연구에서는 심낭염의 발생이 증가하였다고 하였다. 그러나 이 연구는 미국 내 일부 40개 의료기관의 데이터만 수집한 것이기에 비뚤림(bias)이 작용했을 가능성이 있다.	미충족

67) Diaz, G. A., Parsons, G. T., Gering, S. K., Meier, A. R., Hutchinson, I. V., & Robicsek, A. (2021). Myocarditis and pericarditis after vaccination for COVID-19. Jama, 326 (12), 1210-1212.
68) Patone, M., Mei, X. W., Handunnetthi, L., Dixon, S., Zaccardi, F., Shankar-Hari, M., ... & Hippisley-Cox, J. (2021). Risks of myocarditis, pericarditis, and cardiac arrhythmias associated with COVID-19 vaccination or SARS-CoV-2 infection. Nature medicine, 1-13.
69) Tsun Lai, F. T., Li, X., Peng, K., Huang, L., Ip, P., Tong, X., ... & Kei Wong, I. C. (2022). Carditis After COVID-19 Vaccination With a Messenger RNA Vaccine and an Inactivated Virus Vaccine: A Case–Control Study. Annals of Internal Medicine.

기준(Criterion)		증거(Evidence)	충족 여부 (Met or not)
Hill	Committee of US Surgeon General		
생물학적 용량-반응 관계 (Biologic gradient)	용량-반응관계 (Dose-response relationship)	미국 연구에서 1차 접종 후 심낭염이 193건, 2차 접종 후 374건으로 2차 접종 후에 더 많이 발생하였다고 보고하였으나 이를 용량-반응관계로 해석하기는 어렵다. 심근염과 심낭염의 추정 발생기전을 고려할 때 이는 용량-반응관계 보다는 면역학적 감작에 의한 것으로 설명된다. 미국 외의 연구결과에서는 심낭염의 발생률 자체가 백신 접종 후에 증가하지 않는 결과를 보였다.	미충족
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 mRNA백신은 innate immunogenecity를 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 설명할 수 있다.[8]	충족
기존 지식과의 일치성 (Coherence to previous knowledge)	기존 지식과의 일치성 (Consistency of other knowledge)	천연두(smallpox) 백신 접종 후 부작용으로 발생하는 심근염과 심낭염이 기존에 알려져 있다. 이는 mRNA백신과는 작용기전이 다르나 면역반응 유발을 위해 투여한 백신에 의해 심근염과 심낭염이 발생 가능하다는 것은 알려진 사실이다.[9]	충족
실험 (Experiment)		동물시험 등 특별한 시험은 시행된 적이 없다.	미충족
유사성 (Analogy)		면역항암제라고 불리는 immune checkpoint inhibitor의 부작용으로 심낭염이 발생할 수 있음이 알려져 있고, 이는 면역계의 항진에 따라 심근에 염증세포가 침윤하여 발생한다. 정확한 연관 면역세포의 종류나 면역반응의 자세한 기전은 다를 수 있으나 백신 또한 면역반응을 유도하는 의학적 조작이라는 측면에서 다소 유사하다고 볼 수 있다.	충족
	가능한 다른 해석에 대한 고려 (Consideration of alternative explanations)		미충족
	노출의 중단 (Cessation of exposure)	아직은 백신접종이 지속되고 있는 시기로, 평가하기 어렵다. 현재는 백신도입 및 코로나19 팬데믹 이전 시기와 비교했을 때의 심근염 발생빈도보다는 백신 도입 이후 발생빈도가 높다는 것만 언급할 수 있다. 추후 백신접종이 끝나거나, 전혀 새로운 백신이 개발될 경우 노출의 중단에 대한 결과를 알 수 있을 것이다.	미충족

○ 대한민국 의학한림원 코로나19백신 안전성 위원회 역학 1분과는 코로나19백신 접종 후 심근염 또는 심낭염 발생과의 상관성을 평가하기 위한 연구를 수행하였다.

○ 코로나19백신 접종 후 국내 심근염 또는 심낭염 발생률은 기댓값 대비 심근염 8.5배, 심낭염 1.3배 증가하였다. 코로나19백신 1회 접종자는 대조구간 대비 위험구간의 심근염 발생률비가 전체 백신 2.56 (1.99-3.28), Pfizer백신 3.57 (2.48-5.14), Moderna백신 5.67 (2.38-13.50)으로 통계적으로 유의한 발생률 증가가 관찰되었다. 또한 심낭염에서 전체 백신 5.15 (3.39-7.84), Pfizer백신 9.60 (5.01-18.41), Moderna백신 7.00 (2.74-17.41)의 발생률비를 보여 통계적으로 유의한 발생률 증가가 관찰되었다.

○ AstraZeneca백신과 Johnson에서 급성 심근염 및 심낭염의 증가는 관찰되지 않았다.

○ 국내 자료를 활용한 연구는 급성 심낭염에서의 과다보고 문제, 2회 접종 후의 관찰 건수 부족의 문제 등이 있으나, 급성 심근염에 있어 통계적으로 유의할 발생률의 증가를 발견할 수 있었다.

○ 국외 자료를 활용한 인과성 평가에서도 급성 심근염은 인과성 충족을 위한 다수의 기준을 만족하고 있으며, 코로나19 mRNA백신 접종과의 인과성을 인정할 수 있는 다수의 근거를 찾을 수 있었다. 그러나 급성 심낭염의 경우 백신 접종과의 명백한 인과성을 인정하기에는 판단의 근거가 모자라다.

○ 따라서 국내·외 근거를 종합하여 급성 심근염과 mRNA백신 접종과는 인과성을 인정할만한 근거가 충분하다고 판단할 수 있다. 그러나 급성 심낭염은 추가적인 조사와 관찰기간이 필요하며 현재까지 인과성을 인정할 수 있는 충분한 근거가 존재하지 않는다. 특히 급성 심낭염의 경우 mRNA백신 접종 후 흉통으로 내원한 환자의 상당 수가 심낭염의 진단기준을 만족하지 않음에도 진료시의 진단명이 급성심낭염으로 되어 있을 가능성이 있어 과다보고 되었을 가능성이 높다. 이 문제의 해결을 위해 백신 접종 후 흉통으로 질병관리청에 보고된 6만여 명의 환자에 대해 얼마나 많은 환자에서 건강보험관리공단의 진단명이 급성심낭염으로 되어있는지 확인하는 과정이 필요하다.

4) 급성심낭염(보완 분석)

▣ 요약

▶ 급성심남염 추가 분석을 위하여 자기-대조군을 통해 접종 직후 6주의 위험구간과 위험구간 후 대조구간에서의 발생률을 비교하였음.

▶ 1차만 접종한 환자군에서 대조구간을 활용한 연구에서 발생률비는 Pfizer백신 6.87배(p-value <0.0001), Moderna백신 5.22배(p-value <0.0001)로 통계적으로 유의한 발생률 증가가 관찰되었음. 그러나 다른 백신에서는 통계적 유의성을 발견할 수 없었음.

▶ 2회 접종을 완료한 환자군에서 대조구간을 활용한 연구에서 발생률비는 Pfizer백신 2회 접종 군 6.50배(p-value= 0.0137) Moderna백신 2회 접종군 1.77배(p-value= 0.044), AstraZeneca 1회 접종 후 그 외 백신 접종 군 7.00배(p-value= 0.0100)로, 통계적으로 유의한 발생률 증가가 관찰되었음. 하지만, AstraZeneca백신 2회 접종군은 1.49배(p-value= 0.0623)로, 통계적 유의성을 발견할 수 없었음.

가. 연관성 분석

(1) 연구방법

① 인구집단 및 자료원

○ 본 연구에서는 국민건강보험공단이 제공하는 건강보험 청구자료를 전국민의 백신 접종 전후 이상반응 감시를 위한 자료원으로 활용한다.

○ 백신 접종력은 질병관리청이 제공하는 코로나19백신 접종력을 활용한다.

○ 코로나19백신 접종자의 관찰기간은 국내 백신 접종 시작일부터 2021년 12월 30일까지로 한다. 따라서 제시된 관찰기간을 충족하지 못한 대상은 연구대상에서 제외된다.

○ (보완 사항) 본 분석에서는 관찰 기간내 코로나19 이상반응 신고내역에 “흉통”이 보고된 자를 제외하였다.

② 연구방법론

○ 본 연구는 아래 제시된 것과 같은 연구방법론을 통해 접종 전 대조군과 접종 후 대조군을 모두 활용하여 백신 접종 1회 전후 급성심낭염 발생률비를 집중적으로 평가하였으며, 추가적 평가를 위해 2회 접종 전후 급성심낭염 발생률비도 평가하였다.

○ 자료원 : 질병관리청 코로나19 접종 등록 정보(2021.02.26.–2021.10.31.)와 국민건강보험공단의 청구 데이터베이스 연계 자료원(2002.01.01.–2022.04.01.)

○ 연구기간 : 코로나19백신 긴급승인된 2021년 2월 26일부터 데이터 활용 가능 시기까지

○ 연구대상

선정 기준	코로나19 접종등록 정보를 기준으로 2021년 2월 27일부터 12월 31일까지 접종이력이 있는 자
제외 기준	• 접종일 기준, 19세 미만 • 백신 접종 이력이 2차만 있는 경우 • 외국인 • 동일차수 중복 • 관찰기간(observation period) 이전 심근염 진단환자 • 관찰기간 내(2021.02.26.–2021.10.31.) 최종 백신투여일로부터 42일이 경과되지 않은 자 • 접종이력에 따른 제외기준 • 코로나19 이상반응 신고 “흉통”이 보고된 자(추가)

○ 주요 노출 : 관찰기간 내 모든 코로나19백신 접종

○ 발생률비 측정: Vaccine의 종류(제조사)와 차수에 따라 분석수행

○ 관심 질환: 아래 주상병으로 진단받았으며, 진단검사(혈액, 영상 검사) 청구내역이 있는 입원 환자

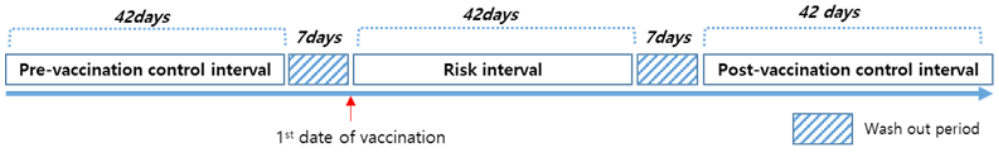
Index	Definition
Acute pericarditis	(ICD-10) I30, I319, I32, I010
ESR	(수가코드) D0100
CRP	(수가코드) D0111, D0112, D0113, D0114
심전도	(수가코드) E6541, E6544, E6545, E6546, E7261, EX871
심초음파	(수가코드) HE124, HE125, HE141, HE224, HE225, HE524, HE525
흉부/심장 CT	(수가코드) HA424, HA434, HA444, HA464, HA474, HA834
흉부/심장 MRI	(수가코드) EB431, EB432, EB433, EB611

(2) 분석 내용

○ 연구설계: 자기-대조환자군 연구(Self-controlled risk interval design)

* 발생률비(IRR:Incidence Rate Ratio) 산출방법(공통)
- IRR(a): (No of event/person-year at Risk interval)/(No of event/person-year at pre-vaccination control interval)
- IRR(b): (No of event/person-year at Risk interval)/(No of event/person-year at post-vaccination control interval)

㉮ 설계 1) 1회 백신 접종 후 평가

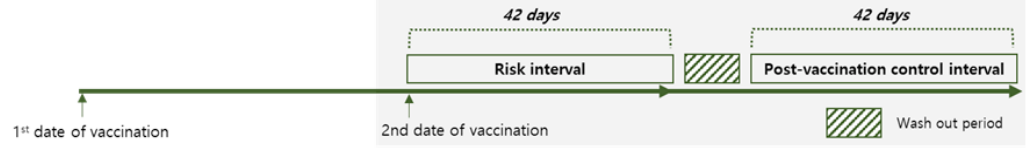


- 발생률비

1) (위험시기의 관찰 인년 중 급성심근염·심낭염 발생건수)/(접종 전 대조시기의 관찰 인년 중 급성심근염·심낭염 발생건수)

2) (위험시기의 관찰 인년 중 급성심근염·심낭염 발생건수)/(접종 후 대조시기의 관찰 인년 중 급성심근염·심낭염 발생건수)

㉯ 설계 2) 2회 백신 접종 후 평가



- 발생률비

1) (위험시기의 관찰 인년 중 급성심근염·심낭염 발생건수)/(접종 전 대조시기의 관찰 인년 중 급성심근염·심낭염 발생건수)

2) (위험시기의 관찰 인년 중 급성심근염·심낭염 발생건수)/(접종 후 대조시기의 관찰 인년 중 급성심근염·심낭염 발생건수)

○ 분석 방법

1	기술분석	• 연구대상자의 기본정보 기술 • 연구대상자 투여백신의 특성 기술 • 연구대상자 특성 및 투여백신의 종류에 따른 Time to event
2	발생률비 측정	• 백신의 종류(제조사)와 차수에 따라 분석수행
3	세부군별 분석	• 성별 • 연령(10세 단위, 19–30, 30–39, 40–49. 50–59. 60세 이상) • 최초 접종일 기준 접종 시기별(21.02.27.–04.30., 05.01.–07.30., 08.01.–10.31.) • 가입구분(건강보험/의료급여) • 최초 접종일 기준, 요양병원 입원여부

(3) 분석 결과

① 백신 1회 접종 후 급성 심낭염 발생률 비교

○ 본 연구는 백신 1회 접종 직후 위험구간(접종 후 21일까지)과 대조구간(ⓐ 접종 전 –8–28일, ⓑ 1차 접종 이후 28–49일)의 급성심낭염 발생률비를 비교하였다.

○ 1회 접종 전 대조구간을 활용한 연구에서 발생률비는 AstraZeneca백신 1.00배(95% CI 0.14-7.10), Pfizer백신 14.71배(95% CI 6.84-31.64), Johnson백신 0.50배(95% CI 0.05-5.51)의 발생률비를 보여, Pfizer백신에서만 통계적으로 유의한 발생률 증가가 관찰되었다. Moderna 백신은 접종전 대조구간 발생자수가 0명으로 발생률비가 산출되지 않았다.

○ 1회 접종 후 대조구간을 활용한 연구에서 발생률비는 AstraZeneca백신 0.29배(95% CI 0.06-1.38), Pfizer백신 6.87배(95% CI 3.99-11.80), Moderna백신 5.22 (95% CI 2.56-10.66), Johnson백신 0.25배(95% CI 0.05-5.51)의 발생률비를 보여, Pfizer백신과 Moderna백신에서 통계적으로 유의한 발생률 증가가 관찰되었다.

○ 세부그룹별 발생위험비 분석 결과, Pfizer백신 모든 그룹에서, Moderna백신은 60세 이상에서 통계적으로 유의한 발생률 증가가 확인되었다.

표 4-3-66. 자기-대조환자군 연구대상자의 기초 특성

1회 접종자			N	% 또는 SD
계			14,206,789	100.00
성별		남자	7,718,584	54.33
		여자	6,488,205	45.67
연령	평균(표준편차)	전체	39.28	12.10
		AstraZeneca	59.68	12.53
		Pfizer	38.33	11.51

1회 접종자			N	% 또는 SD
		Moderna	37.40	10.56
		Johnson	39.63	9.15
	–29		3,578,698	25.19
	30–39		3,596,475	25.32
	40–49		4,360,382	30.69
	50–59		1,975,751	13.91
	60세 이상		695,483	4.90
가입구분		건강보험	13,857,113	3.48
		의료급여	349,676	1.42
요양병원 입원 여부		Yes	57,766	0.41
		No	14,149,023	99.59
백신종류		AstraZeneca	712,632	5.02
		Pfizer	1,251,884	8.81
		Moderna	3,626,077	25.52
		Johnson	8,616,196	60.65
	Time to event (within risk interval)	AstraZeneca	15.00	7.07
		Pfizer	15.52	11.97
		Moderna	16.38	12.89
		Johnson	12	-
급성심낭염 발생	AstraZeneca	pre-vaccination control interval	2	0.00001
		Risk interval	2	0.00001
		post-vaccination control interval	7	0.00005
	Pfizer	pre-vaccination control interval	7	0.00005
		Risk interval	103	0.00073
		post-vaccination control interval	15	0.00011
	Moderna	pre-vaccination control interval	0	-
		Risk interval	9	0.00006
		post-vaccination control interval	2	0.00001
	Johnson	pre-vaccination control interval	2	0.00001
		Risk interval	1	0.00001
		post-vaccination control interval	4	0.00003

표 4-3-67. 자기-대조환자군 연구설계를 활용한 코로나19백신 1회 접종 후 급성심낭염 발생률 비교

	Risk interval vs. pre-vaccination control interval				Risk interval vs. post-vaccination control interval			
	IRR	95% CI		*p*-value	IRR	95% CI		*p*-value
전체 백신	13.91	7.54	25.65	<0.0001	4.37	3.03	6.31	<0.0001
AstraZeneca	1.00	0.14	7.10	1.0000	0.29	0.06	1.38	0.1182
Pfizer	14.71	6.84	31.64	<0.0001	6.87	3.99	11.80	<0.0001
Moderna	-	-	-	-	5.22	2.56	10.66	<0.0001
Johnson	0.50	0.05	5.51	0.5714	0.25	0.03	2.240	0.2150

표 4-3-68. 자기-대조환자군 연구설계를 활용한 코로나19백신 1회 접종 후 세부군별 급성심낭염 발생률 비교

			Risk interval vs. pre-vaccination control interval				Risk interval vs. post-vaccination control interval			
			IRR	95% CI		*p*-value	IRR	95% CI		*p*-value
전체백신	성별	남자	11.00	5.33	22.68	<0.0001	4.19	2.60	6.75	<0.0001
		여자	21.67	6.81	68.94	<0.0001	4.64	2.61	8.27	<0.0001
	연령	-29	-	-	-	-	7.50	3.59	15.68	<0.0001
		30-39	14.33	4.45	46.20	<0.0001	4.78	2.33	9.80	<0.0001
		40-49	13.50	3.21	56.77	0.000	3.86	1.68	8.86	0.002
		50-59	18.00	2.40	134.83	0.005	9.00	2.09	38.79	0.003
		60세 이상	1.00	0.14	7.10	1.000	0.25	0.05	1.18	0.080
	접종일자	Feb.–Apr.	1.00	0.06	15.99	1.000	0.33	0.03	3.20	0.341
		May–Jul.	4.50	0.97	20.83	0.054	1.29	0.48	3.45	0.618
		Aug.–	17.75	8.71	36.18	<0.0001	13.36	7.24	24.66	<0.0001
	가입구분	건강보험	13.36	7.24	24.66	<0.0001	4.32	2.98	6.28	<0.0001
		의료급여	-	-	-	-	6.00	0.72	49.84	0.097
	요양병원입원	Yes	-	-	-	-	-	-	-	-
		No	13.82	7.49	25.48	<0.0001	4.34	3.01	6.27	<0.0001
AstraZeneca	성별	남자	1.00	0.06	15.99	1.000	0.25	0.03	2.24	0.215
		여자	1.00	0.06	15.99	1.000	0.33	0.03	3.20	0.341
	연령	-29	-	-	-	-	-	-	-	-
		30-39	-	-	-	-	-	-	-	-
		40-49	-	-	-	-	-	-	-	-
		50-59	-	-	-	-	-	-	-	-
		60세 이상	-	-	-	-	0.17	0.02	1.38	0.097
	접종일자	Feb.–Apr.	1.00	0.06	15.99	1.000	0.33	0.03	3.20	0.341
		May–Jul.	-	-	-	-	-	-	-	-
		Aug.–	-	-	-	-	1.00	0.06	15.99	1.000
	가입구분	건강보험	1.00	0.14	7.10	1.000	0.33	0.07	1.65	0.179
		의료급여	-	-	-	-	-	-	-	-
	요양병원입원	Yes	-	-	-	-	-	-	-	-
		No	1	0.14	7.10	1.000	0.29	0.06	1.38	0.118
Pfizer	성별	남자	9.83	4.25	22.77	<0.0001	7.38	3.52	15.43	<0.0001
		여자	44	6.06	319.35	0.000	6.29	2.83	13.95	<0.0001
	연령	-29	-	-	-	-	6.50	2.75	15.35	<0.0001
		30-39	14.5	3.46	60.76	0.000	9.67	2.94	31.73	0.000
		40-49	8.5	1.96	36.79	0.004	4.25	1.43	12.63	0.009
		50-59	15	1.98	113.56	0.009	15.00	1.98	113.56	0.009
		60세 이상	-	-	-	-	-	-	-	-
	접종일자	Feb.–Apr.	-	-	-	-	-	-	-	-
		May–Jul.	-	-	-	-	-	-	-	-
		Aug.–	13.86	6.43	29.84	<0.0001	6.93	3.96	12.13	<0.0001
	가입구분	건강보험	14.00	6.50	30.14	<0.0001	6.53	3.79	11.25	<0.0001
		의료급여	-	-	-	-	-	-	-	-
	요양병원입원	Yes	-	-	-	-	-	-	-	-
		No	14.57	6.78	31.34	<0.0001	6.80	3.95	11.69	<0.0001

			Risk interval vs. pre-vaccination control interval				Risk interval vs. post-vaccination control interval			
			IRR	95% CI		*p*-value	IRR	95% CI		*p*-value
Moderna	성별	남자	-	-	-	-	5.60	2.16	14.50	0.000
		여자	-	-	-	-	4.75	1.62	13.96	0.005
	연령	–29	-	-	-	-	10.00	2.34	42.78	0.002
		30–39	-	-	-	-	4.67	1.34	16.24	0.016
		40–49	-	-	-	-	5.00	1.10	22.82	0.038
		50–59	-	-	-	-	3.00	0.31	28.84	0.341
		60세 이상	-	-	-	-	-	-	-	-
	접종일자	Feb.–Apr.	-	-	-	-	-	-	-	-
		May–Jul.	-	-	-	-	-	-	-	-
		Aug.–	4.78	2.33	9.8	<0.0001	-	-	-	-
	가입구분	건강보험	-	-	-	-	5.11	2.50	10.44	<0.0001
		의료급여	-	-	-	-	-	-	-	-
	요양병원입원	Yes	-	-	-	-	-	-	-	-
		No	-	-	-	-	5.22	2.56	10.66	<0.0001
Johnson	성별	남자	-	-	-	-	-	-	-	-
		여자	1.00	0.06	15.99	1.000	-	-	-	-
	연령	–29	-	-	-	-	-	-	-	-
		30–39	-	-	-	-	-	-	-	-
		40–49	-	-	-	-	-	-	-	-
		50–59	-	-	-	-	-	-	-	-
		60세 이상	1.00	0.06	15.99	1.000	-	-	-	-
	접종일자	Feb.–Apr.	-	-	-	-	-	-	-	-
		May–Jul.	-	-	-	-	-	-	-	-
		Aug.–	1.00	0.06	15.99	1.000	-	-	-	-
	가입구분	건강보험	0.50	0.05	5.51	0.571	0.25	0.03	2.24	0.215
		의료급여	-	-	-	-	-	-	-	-
	요양병원입원	Yes	-	-	-	-	-	-	-	-
		No	0.50	0.05	5.51	0.571	0.25	0.03	2.24	0.215

② 백신 2회 접종 후 급성심낭염 발생률 비교

○ 본 연구는 백신 2회 접종 직후 위험구간(접종후 42일까지)과 대조구간(접종 후 49–91일까지)의 급성심낭염의 발생률비를 비교하였다.

○ 2차 접종 후 대조구간을 활용한 연구에서 발생률비는 Pfizer 백신 2회 접종 군 6.50배(95% CI 1.47-28.80), Moderna백신 2회 접종군 1.77배(95% CI 1.19-2.62), AstraZeneca 2회 접종 군 1.49배(95% CI 0.98-2.26), AstraZeneca 1회 접종 후 그 외 백신 접종 군 7.00 (95% CI 7.00-30.80)으로 Pfizer백신 2회 접종군과 Moderna백신 2회 접종군 그리고 AstraZeneca 1회 접종 후 그 외 백신 접종 군에서 통계적으로 유의한 발생률 증가가 관찰되었다.

○ 세부그룹별 발생위험비 분석은 일부 세부그룹의 급성심낭염 발생자수의 부족으로 각각의 백신 종류에 따라 의미 있는 결과를 찾아내기 어려웠다.

표 4-3-69. 자기-대조환자군 연구대상자의 기초 특성

2회 접종자			N	% 또는 SD
계			23,413,898	100.00
성별		남자	10,793,020	46.10
		여자	12,620,878	53.90
연령	평균(표준편차)	Pfizer+Pfizer	53.89	20.22
		Moderna+Moderna	50.52	10.46
		AstraZeneca+AstraZeneca	64.08	9.05
		AstraZeneca+etc	46.34	9.79
	-29		2,215,851	9.46
	30-39		1,620,935	6.92
	40-49		2,558,572	10.93
	50-59		5,805,187	24.79
	60세 이상		11,213,353	48.00
가입구분		건강보험	22,709,604	96.99
		의료급여	704,294	3.01
요양병원입원 여부		Yes	154,634	0.66
		No	23,259,264	99.34
백신종류		Pfizer+Pfizer	11,244,483	48.02
		Moderna+Moderna	1,952,026	8.34
		AstraZeneca+AstraZeneca	8,633,577	36.87
		AstraZeneca+etc	1,583,403	6.76
	Time to event (within risk interval#1)	Pfizer+Pfizer	12.05	10.58
		Moderna+Moderna	15.86	14.34
		AstraZeneca+AstraZeneca	20.48	13.03
		AstraZeneca+etc	17.31	13.04
급성심낭염 발생	Pfizer+Pfizer	Risk interval	55	0.000235
		post-vaccination control interval	37	0.000158
	Moderna+Moderna	Risk interval	14	0.000060
		post-vaccination control interval	2	0.000009
	AstraZeneca+AstraZeneca	Risk interval	21	0.000090
		post-vaccination control interval	19	0.000081
	AstraZeneca+Etc	Risk interval	13	0.000056
		post-vaccination control interval	2	0.000009

표 4-3-70. 자기-대조환자군 연구설계를 활용한 코로나19백신 2회 접종 후 발생률 비교

	Risk interval(B) vs. post-vaccination control interval			
	IRR	95% CI		*p*-value
Pfizer+Pfzer	6.50	1.47	28.80	0.0137
Moderna+Moderna	1.77	1.19	2.62	0.0044
AstraZeneca+AstraZeneca	1.49	0.98	2.26	0.0623
AstraZeneca+Etc	7.00	1.59	30.80	0.0100

표 4-3-71. 자기대조군 연구설계를 활용한 코로나19백신 2회 접종 후 세부군별 급성심낭염 발생률 비교

			Risk interval(B) vs. post-vaccination control interval			
			IRR	95% CI		*p*-value
Pfizer +Pfzer	성별	남자	1.64	0.96	2.78	0.069
		여자	1.27	0.64	2.49	0.494
	연령	–29	4.50	1.52	13.30	0.007
		30–39	-	-	-	-
		40–49	1.17	0.39	3.47	0.782
		50–59	1.60	0.52	4.89	0.410
		60세 이상	-	-	-	-
	접종일자	Feb.–Apr.	-	-	-	-
		May–Jul.	0.71	0.37	1.39	0.320
		Aug.–	3.33	1.75	6.35	0.000
	가입구분	건강보험	1.49	0.97	2.28	0.070
		의료급여	1.50	0.25	8.98	0.657
	요양병원입원	Yes	-	-	-	-
		No	1.49	0.98	2.26	0.062
Moderna +Moderna	성별	남자	3.50	0.73	16.85	0.118
		여자	-	-	-	
	연령	–29	4.00	0.45	35.79	0.215
		30–39	-	-	-	-
		40–49	-	-	-	-
		50–59	9.00	1.14	71.04	0.037
		60세 이상	-	-	-	-
	접종일자	Feb.–Apr.	-	-	-	-
		May–Jul.	1.00	0.06	15.99	1.000
		Aug.–	13.00	1.70	99.37	0.013
	가입구분	건강보험	7.00	1.59	30.80	0.010
		의료급여	-	-	-	-
	요양병원입원	Yes	-	-	-	-
		No	7.00	1.59	30.80	0.010
AstraZeneca +AstraZeneca	성별	남자	1.00	0.48	2.10	1.000
		여자	1.40	0.44	4.41	0.566
	연령	–29	-	-	-	-
		30–39	-	-	-	-
		40–49	-	-	-	-
		50–59	2.00	0.37	10.92	0.424
		60세 이상	0.69	0.30	1.62	0.396
	접종일자	Feb.–Apr.	-	-	-	-
		May–Jul.	-	-	-	-
		Aug.–	1.24	0.65	2.34	0.517
	가입구분	건강보험	1.11	0.59	2.06	0.752
		의료급여	-	-	-	-
	요양병원입원	Yes	-	-	-	-
		No	1.11	0.59	2.06	0.752

			Risk interval(B) vs. post-vaccination control interval			
			IRR	95% CI		*p*-value
AstraZeneca+etc	성별	남자	4.00	0.85	18.84	0.080
		여자	-	-	-	-
	연령	-29	-	-	-	-
		30-39	-	-	-	-
		40-49	4.00	0.45	35.79	0.215
		50-59	2.00	0.18	22.06	0.571
		60세 이상	-	-	-	-
	접종일자	Feb.–Apr.	-	-	-	-
		May–Jul.	4.00	0.85	18.84	0.080
		Aug.–	-	-	-	-
	가입구분	건강보험	6.00	1.34	26.81	0.019
		의료급여	-	-	-	-
	요양병원입원	Yes	-	-	-	-
		No	6.50	1.47	28.80	0.014

5) 뇌졸중

▣ 요약

▶ 코로나19백신과 뇌졸중 간의 연관성을 평가하기 위하여 뇌졸중의 코로나19백신 접종 시행 이전 10년간의 발생 추이로 접종 시행 이후 6개월간의 예측발생률을 계산하고, 코로나19백신 접종 후 관측된 발생률을 비교함.

▶ 코로나19백신 접종이 처음 시작된 2021년 2월 26일부터 4월 30일까지 코로나19백신을 1차 접종 후 90일 이내에 뇌졸중이 발생한 총 환자는 3,609명을 대상으로 예방접종 안전성 평가를 위하여 개발된 자기-대조 환자군 연구(Self-Controlled Case Series, SCCS) 설계를 이용하여 코로나19백신을 접종 후 28일이내(위험구간)의 뇌졸중 발생위험이 그 이후(대조구간)에 비하여 더 높은지를 확인하였음. 또한 뇌졸중이 발생환 환자에서 백신 접종이 지연되거나 중단되어 발생하는 비뚤림의 가능성과, 뇌졸중 발생 직후 사망이 관찰기간에 미치는 영향을 고려하기 위해 modified Self-Controlled Case Series 설계를 이용한 분석을 추가로 수행하였음.

▶ 예측발생률 대비 관찰발생률비는 1.011배(95% 신뢰구간 0.998, 1.024)로, 코로나19 예방접종 이전에 비하여 접종 이후의 뇌졸중 발생률이 증가하였다고 판단할 근거를 찾을 수 없었음.

▶ 자기-대조환자군연구에서 위험구간의 뇌졸중 발생은 대조구간에서의 발생률에 비하여 1.18배 높았고, 이 차이는 통계적으로 유의하였음. 하지만, 위험의 증가는 1회 예방접종을 받은 사람에게서만 관찰되었으며, 특히 화이자백신을 1회만 맞은 사람에게 높았음. 한편, 화이자백신을 2차까지 모두 맞은 사람은 0.81배로 뇌졸중 발생위험이 감소하는 것이 관찰되었음.

▶ 백신 미접종자 및 뇌졸중 관련 사망을 고려한 modified SCCS 설계를 이용한 연관성 분석 결과 백신 접종 후 위험구간에서의 뇌내출혈 발생은 IRR 0.84 (95% CI, 0.74-0.95)로 유의하게 감소하는 것으로 나타났으며, 18-29세 연령에서는 IRR 6.21 (95% CI, 2.12-18.22)로 위험이 유의하게 증가하는 것으로 나타남. 지주막하출혈과 허혈성 뇌졸중의 경우에는 백신접종과 뇌졸중 발생 간에 유의한 관련성을 보이지 않았음.

▶ 비뚤림의 가능성: 관찰발생률/예측발생률 비교에서 일부 연령층에서 IRR 1.05 또는 1.06의 통계적으로 유의한 연관성이 관찰되었는데, 최근의 보장성 강화정책으로 인한 case identification algorithm의 문제에서 기인한 비뚤림의 가능성이 있음. 자기-대조 환자군 연구에서는 앞서 언급한 환자 정의의 타당성의 이슈가 존재함.

▶ 해당 연구결과와 문헌고찰, 인과성의 근거 평가를 실시한 결과, 관련성의 강도가 낮으며, 생물학적 개연성이 낮음. 기존 지식과의 일치성까지 낮음을 고려한다면 코로나19백신 접종과 뇌졸중 발생의 연관성은 뚜렷하지 않은 것으로 판단됨.

가. 관찰발생률/기대발생률

(1) 분석 방법

○ 코로나19백신 접종과 뇌졸중의 관련 가능성을 평가하기 위하여, 뇌졸중의 약 10년간 발생률 추세를 분석하여 2021년의 예상 발생률을 제시하고, 실 관측된 발생률과의 비를 통해 백신 접종이 뇌졸중 발생에 영향을 주는지에 대해 평가하고자 2011년부터 2021년의 국민건강보험공단의 청구데이터베이스를 조사하였음.

○ 연구에 포함된 대상자는 2011년 1월부터 2021년 8월까지의 월별 건강보험 청구자료 내에 뇌졸중으로 입원력이 있는 경우로 자세한 내용은 아래와 같음.

뇌졸중	
정의	입원(응급실 입원 포함) 환경에서 주상병 또는 모든 부상병에 뇌졸중(ICD-10: 허혈성뇌졸중(I63), 지주막하 출혈(I60), 뇌내출혈(I61))으로 진단받은 환자로 입원 진료에 대한 청구가 있고, CT나 MRI 영상검사를 시행한 경우
ICD-10	I60, I61, I63
수가코드	(CT) HA441 HA451 HA461 HA471 HA511 HA521 HA531 HA551 HA561 HA851
	(MRI) HI101 HI201 HI301 HJ401 HI501 HI535 HJ101 HJ201 HJ301 HJ401 HJ501 HJ535 HF101 HF102 HF201 HF202 HE101 HE201 HE301 HE401 HE501 HE135 HE235 HE535
제외기준	확인된 뇌졸중 발생 5년 이전에 뇌졸중을 주상병 또는 모든 부상병으로 입원 또는 외래 청구 이력이 있는 환자

○ 뇌졸중의 월간 발생 수를 월별 건강보험적용인구로 나누어 인구 10만 명당 월간 발생률을 계산하였음. 계절성을 고려한 ARIMA (자기 회귀 통합 이동 평균)를 사용하여 관찰된 발생률로 예측한 2021년 3월부터 8월까지의 발생률과 95% 신뢰구간을 산출하였음. 또한 성별, 연령별 월간 발생률을 산출하였음.

(2) 분석 결과

○ 2021년의 전반적인 뇌졸중 발생률 예측치는 100,000명당 14.78명이었으며, 실제 발생률 관측치는 14,98명당 4.41명으로 나타남. 따라서 예측값 대비 실제 관찰값의 발생률비는 1.011 (95% CI: 0.998, 1.024)로, 예년의 발생추세로 예측한 금년의 발생추세와 다르다고 판단할 근거를 찾을 수 없었음.

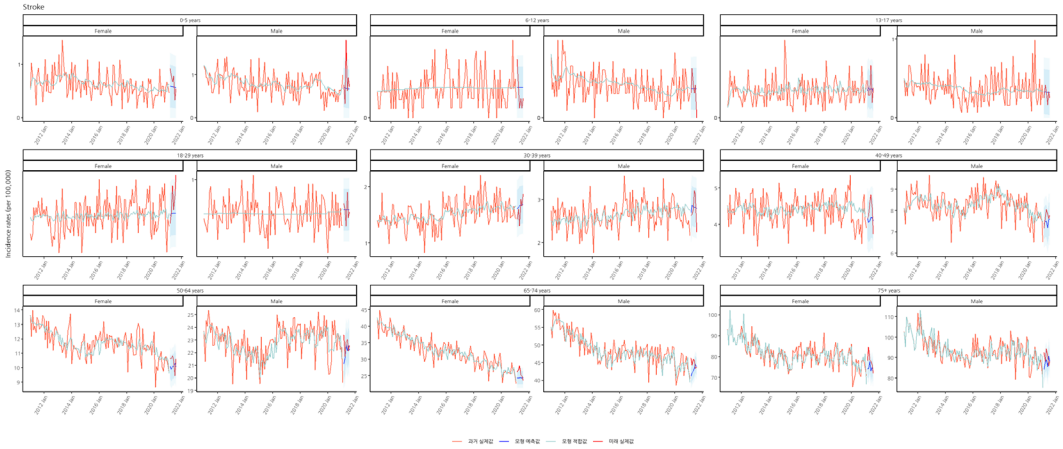


그림 4-3-15. Observed and predicted incidences of stroke by sex and age groups

○ 2021년의 전반적인 뇌졸중 발생률 예측치를 성별 및 연령군별로 구하고, 관찰된 발생률과 비교한 결과 65세 이상 연령대에서 유의한 증가가 확인되었음. 여성 65-74세에서 발생률비는 1.059 (1.014, 1.106), 여성 75세 이상에서 발생률비는 1.047 (1.019, 1.075)로 통계적으로 유의하였음. 남성 65-74세에서 발생률비는 1.045 (1.009, 1.081)로 통계적으로 유의하였고, 남성 75세 이상에서는 1.029 (0.997, 1.062)의 발생률비를 보여 증가의 경향은 있었으나 통계적으로 유의하지는 않았음.

나. 연관성 분석

(1) 연구방법

○ 본 연구에서는 코로나19백신 접종 후 뇌졸중의 발생위험 평가를 위하여 자기-대조 환자군 연구(Self-Controlled Case Series, SCCS)를 수행하였음.

○ 역학 2분과에서 코로나19백신 뇌졸중 위험평가 분석 프로토콜을 개발하였고, 임상위원회(홍승봉 교수, 나정호 교수, 장준영 교수, 안상준 교수)의 검토 후 최종 프로토콜을 개발하였음.

○ 프로토콜 내용

① 연구대상

• 다음 조건을 모두 만족하는 환자를 연구대상으로 선정하였음.

- 제1차 코로나19백신 접종 당일 행정연령(출생연도 기준) 기준 19세 이상
- 2021년 2월 26일부터 4월 30일까지 코로나19백신 접종자
- 2021년 2월 27일부터 7월 31일까지 뇌졸중으로 인한 입원 환자

• 연구대상 가운데 다음 기준에 해당하는 사람은 제외하였음.

- 외국인
- 코로나19백신 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

② 노출

• 본 연구에서는 관찰기간 내 모든 종류 및 차수의 코로나19백신 접종을 노출로 정의하였음.

• 이때 분석대상 백신의 종류 및 권장 접종 간격은 표 4-3-72와 같음.

표 4-3-72. 코로나19백신 종류별 권장 접종 차수 및 접종 간격

제조회사	접종 차수	권장 접종 간격
모더나(Moderna)	2회	28일
옥스퍼드 대학-아스트라제네카(Oxford University- AstraZeneca)	2회	4-12주
얀센(Johnson&Johnson's Janssen)	1회	-
화이자-바이오엔테크(Pfizer-BioNTech)	2회	21일(-42일)

③ 관심 질환

• 본 연구에서는 뇌졸중 발생 환자를 1차 코로나19백신 접종 후 주상병 또는 모든 부상병에서 뇌졸중(ICD-10 code: I60, I61, I63)으로 청구가 있는 환자로, CT 또는 MRI로 뇌영상검사를 시행받고, 2일 이상 입원진료를 받은 경우로 정의하였음.

표 4-3-73. 뇌졸중 진단 ICD-10 code

Haemorrhagic stroke	
	I61 - Intracerebral haemorrhage
	I610 - Intracerebral haemorrhage in hemisphere, subcortical
	I611 - Intracerebral haemorrhage in hemisphere, cortical
	I612 - Intracerebral haemorrhage in hemisphere, unspecified
	I613 - Intracerebral haemorrhage in brain stem
	I614 - Intracerebral haemorrhage in cerebellum
	I615 - Intracerebral haemorrhage, intraventricular
	I616 - Intracerebral haemorrhage, multiple localized
	I618 - Other intracerebral haemorrhage
	I619 - Intracerebral haemorrhage, unspecified
Subarachnoid haemorrhage	
	I60 - Subarachnoid haemorrhage

	I600 - Subarachnoid haemorrhage from carotid siphon and bifurcation
	I601 - Subarachnoid haemorrhage from middle cerebral artery
	I602 - Subarachnoid haemorrhage from anterior communicating artery
	I603 - Subarachnoid haemorrhage from posterior communicating artery
	I604 - Subarachnoid haemorrhage from basilar artery
	I605 - Subarachnoid haemorrhage from vertebral artery
	I606 - Subarachnoid haemorrhage from other intracranial arteries
	I607 - Subarachnoid haemorrhage from intracranial artery, unspecified
	I608 - Other subarachnoid haemorrhage
	I609 - Subarachnoid haemorrhage, unspecified
Ischaemic stroke	
	I63 - Cerebral infarction
	I630 - Cerebral infarction due to thrombosis of precerebral arteries
	I631 - Cerebral infarction due to embolism of precerebral arteries
	I632 - Cerebral infarction due to unspecified occlusion or stenosis of precerebral arteries
	I633 - Cerebral infarction due to thrombosis of cerebral arteries
	I634 - Cerebral infarction due to embolism of cerebral arteries
	I635 - Cerebral infarction due to unspecified occlusion or stenosis of cerebral arteries
	I636 - Cerebral infarction due to cerebral venous thrombosis, nonpyogenic
	I638 - Other cerebral infarction
	I639 - Cerebral infarction, unspecified

표 4-3-74. 뇌졸중 관련 영상검사 청구코드

검사	코드
CT	HA441 HA451 HA461 HA471 HA511 HA521 HA531 HA551 HA561 HA851
MRI	HI101 HI201 HI301 HJ401 HI501 HI535 HJ101 HJ201 HJ301 HJ401 HJ501 HJ535 HF101 HF102 HF201 HF202 HE101 HE201 HE301 HE401 HE501 HE135 HE235 HE535

- 관심질환 발생 환자 가운데 다음 기준에 해당하는 사람은 제외하였음.
  - 확인된 뇌졸중 발생 365일 이전에 뇌졸중의 이력이 있는 환자
  - 확인된 뇌졸중 발생 7일 이전에 뇌졸중 발생의 원인으로 알려진 질병이환 및 사망의 외인(ICD-10: V00-Y99<질병이환 및 사망의 외인) 이력이 있는 환자
  - 확인된 뇌졸중 발생 28일 이내 코로나19 확진 환자

○ 데이터 클렌징 및 데이터셋 구축

- 본 연구에서는 질병관리청 코로나19 접종 등록 정보(2021.02.26.–2021.10.31)와 국민건강보험공단의 청구 데이터베이스 연계 자료원(2002.01.01.–2021.10.31.)을 활용하였음.

- 국민건강보험공단에서 연구대상자 선정 기준에 따라 연구대상자를 추출하였으며, 이를 바탕으로 분석에 필요한 정보를 포함한 데이터셋을 구축하였음.

(2) 분석 내용

○ 본 연구에서는 자기-대조환자군(Self-controlled case series, SCCS) 연구설계를 적용하여 코로나19백신 접종 이후 90일 동안을 관찰기간으로 두고, 접종 후 위험구간과 관찰기간 내 위험구간을 제외한 나머지 대조구간에서의 뇌졸중 발생위험을 비교하였음.

○ 기술분석

- 분석에 포함된 뇌졸중 환자의 연령, 성별 등 인구사회학적 특성에 따른 기술분석을 수행하였음.
- 관찰기간 내 뇌졸중이 발생한 환자 수 및 접종으로부터 뇌졸중 발생까지의 기간 분포를 확인하였음.

○ 일차 분석(Primary analysis)

- SCCS 연구설계를 기반으로 조건부 포아송 회귀분석을 이용하여 예방접종 후 위험구간에서 뇌졸중의 위험을 관찰기간 내 대조구간에서의 뇌졸중 발생률과 비교함으로써 incidence rate ratio (IRR)를 산출하였음. 이때 위험구간은 1차, 2차 접종 모두 접종 후 1–28일로 동일하게 설정하였음.

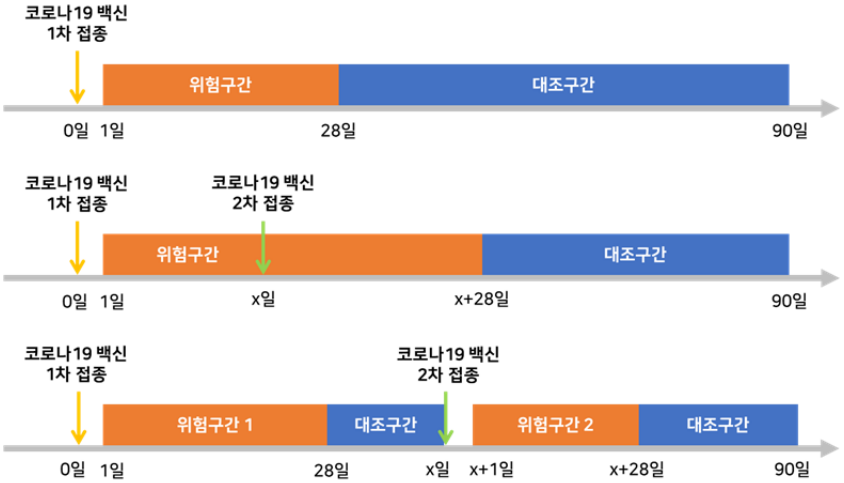


그림 4-3-16. Primary analysis 분석 상황별 도식

○ Sensitivity risk window analysis

• 일차 분석에서 위험구간의 길이를 접종 후 1–7일, 1–14일, 1–21, 1–35일, 그리고 1–42일로 각각 설정하여 예방접종 후 위험구간에서 뇌졸중의 위험을 관찰기간 내 대조구간에서의 뇌졸중 발생률과 비교함으로써 IRR을 산출하였음.

○ 소그룹 분석(Subgroup analysis)

• 인구학적 특성 및 뇌졸중 발생에 영향을 미칠 수 있는 특성에 따라 군을 나누어 소그룹분석을 실시하였음. 이때 소그룹 분석에 이용된 특성은 다음과 같음.

① 연령군: 18–29세 / 30–49세 / 50–64세 / 65–74세 / 75세 이상

② 성별: 여성 / 남성

③ 뇌졸중: 지주막하출혈 / 뇌내출혈 / 뇌경색, 뇌출혈 / 뇌경색

④ 기저질환(1차 접종 이전 365일 내에 해당 질환으로 입원 또는 외래 청구가 있는 사람으로 정의함): 당뇨병(ICD-10, E10-E14), 고혈압(ICD-10, I10-I15), 고지혈증(ICD-10, E78), 심방세동(ICD-10, I48), 동반상병지수(Charlson comorbidity index) 5점 이상과 미만

⑤ 백신 종류: 아스트라제네카(AstraZeneca; AZ) 백신 / 화이자(Pfizer; PF) 백신

⑥ 백신 접종 조합: AZ-AZ / AZ-PF / PF-PF / AZ 1차 접종만 / PF 1차 접종만

⑦ 의료기관: 상급종합병원 / 종합병원

○ modified SCCS (mSCCS) 연구설계

• 코로나19백신 접종 후 뇌졸중의 발생위험 평가를 위하여, 뇌졸중이 발생한 환자에서 백신 접종이 지연되거나 중단되어 발생하는 비뚤림의 가능성과 뇌졸중으로 인한 사망이 발생할 경우 관찰기간이 짧아짐으로써 일어날 수 있는 비뚤림을 함께 고려한 modified self-controlled case series study를 수행하였음. 이 모델에서는 백신 접종과 관계없이 관찰기간 내에 결과변수가 발생한 환자들을 대상자로 선정하고 연관성 분석을 수행함. 2021년 1월부터 10월까지 관찰기간으로 두고, 코로나19백신 접종 후 위험구간과 관찰기간 내 위험구간을 제외한 나머지 대조구간에서의 뇌졸중 발생위험을 비교함.

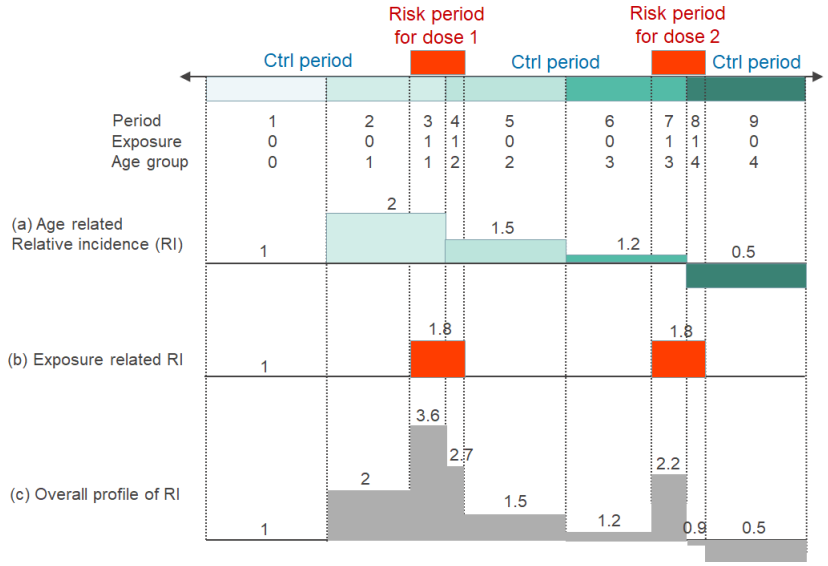


그림 4-3-17. mSCCS를 적용한 Primary analysis 분석 도식
(a): 연령에 따른 상대위험도(b): 노출(백신접종)에 따른 상대위험도(c): 보정 상대위험도(a*b)

- mSCCS 연구설계를 이용한 추가분석에서 사용된 조작적 정의와 관찰기간을 적용한 선정제외 기준은 아래와 같음.

(선정기준)

- 2021년 1월 1일부터 10월 31일까지 주상병 또는 모든 부상병에서 뇌졸중(ICD-10 code: I60, I61, I63)으로 청구된 환자로 CT 또는 MRI로 뇌영상검사를 시행받고, 2일 이상 입원진료를 받은 경우
- 뇌졸중으로 인한 입원 당시 행정연령(출생년도 기준) 기준 19세 이상

(제외기준)

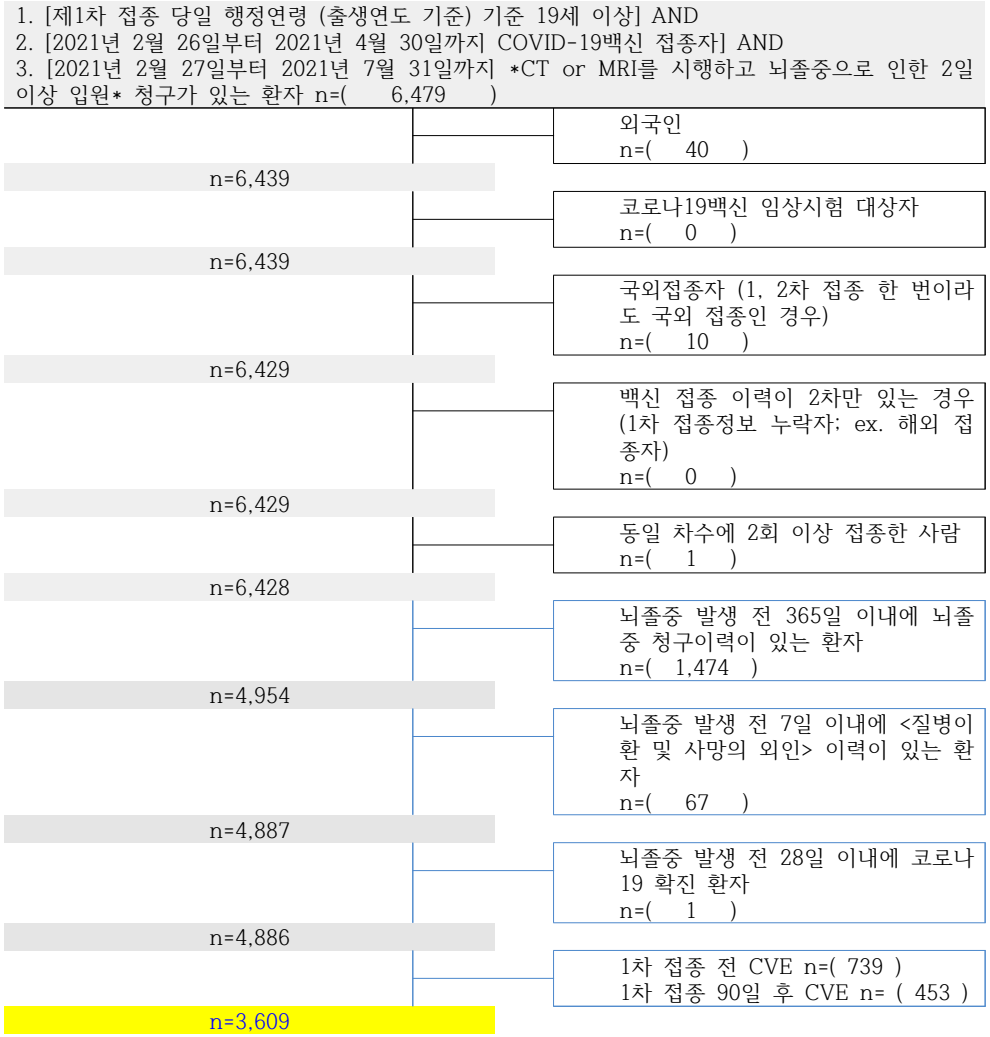
- 이전 1년간 뇌졸중 병력 있었던 환자
- 뇌졸중 발생 이전 7일 이내 질병이환 및 사망의 외인(ICD-10, V00-Y99) 이력이 있었던 환자
- 관찰기간 내 코로나19로 확진된 환자
- 외국인
- 코로나19백신 임상시험 대상자 및 국외접종자 (1, 2차 접종 한 번이라도 국외 접종인 경우)
- 백신 접종 이력이 2차만 있는 경우(1차 접종정보 누락자; ex. 해외 접종자)
- 동일 차수에 2회 이상 접종한 환자
- 관찰기간 내 3차 접종한 환자

- mSCCS 연구설계를 적용하여 일차 분석과 함께 기술분석, 소그룹분석, 민감도분석을 수행하였음.
- 아울러 관찰기간을 일정 간격으로 나누어 기간에 따른 결과변수 발생위험도 변화를 보정한 결과를 산출하였음.

(3) 분석 결과

○ 연구대상자 선정

- 2021년 2월 26일부터 4월 30일까지 코로나19백신 1차를 접종받은 전체 접종자 수는 3,422,281명이었음.
- 전체 접종자 중 선정기준을 만족한 환자는 6,479명이었음.
- 배제기준을 모두 적용하여 연구 기간 동안 코로나19백신 1차 접종 후 90일 이내에 뇌졸중이 발생한 총 환자로 분석대상자는 3,609명이었음.
- Cerebral venous thrombosis를 배제하지 않았으며, ICD-10 code 로 확인되는 case는 전체 대상자 중 1명이었음.



○ 인구학적 특성

- 전체 3,609명 환자의 평균연령은 80.6세 표준편차 9.1이었고, 75세 이상이 3,201명(88.7%)으로 대부분 75세 이상 고령이었음. 남성이 2,080명(57.6%)으로 확인되었음.

- 지주막하출혈 162명, 뇌내출혈 408명이 발생하였고 대부분이 허혈성 뇌졸중이었음.
- 당뇨병 38.2%, 고혈압 70.9%, 고지혈증 53.0%, 심방세동 8.9%이었고, 동반상병지수가 5점 이상인 경우가 14.7%이었음.
- 예방접종을 1회만 실시한 경우는 783명(21.7%)이었고, 대다수 환자에서 2회의 접종을 실시하였음.
- 화이자백신-화이자백신 접종을 실시한 사람이 2,446명(67.8%)으로 다수를 차지하였음.

표 4-3-75. 코로나19백신 접종 후 뇌졸중 발생 환자의 인구학적 특성

Characteristics	N	(%)
Total	**3,609**	**(100%)**
Age (Mean 80.6, SD 9.1)		
18-29	3	0.08
30-49	44	1.22
50-64	201	5.57
65-74	160	4.43
Over 75	3,201	88.69
Gender		
Male	1,529	42.37
Female	2,080	57.63
Type of stroke		
Subarachnoid hemorrhage	162	4.49
Intracerebral hemorrhage	408	11.31
Ischemic stroke	3,039	84.21
Comorbidities		
Diabetes mellitus	1,378	38.18
Hypertension	2,560	70.93
Hyperlipidemia	1,914	53.03
Atrial fibrillation	320	8.87
Charlson comorbidity index <5	3,080	85.34
Charlson comorbidity index ≥5	529	14.66
Vaccine doses		
Only 1 dose	783	21.70
2 doses	2,826	78.31
Types of vaccination		
AstraZeneca-AstraZeneca	284	7.87
AstraZeneca-Pfizer	96	2.66
Pfizer-Pfizer	2,446	67.78
AstraZeneca (Only 1st dose)	351	9.73
Pfizer (Only 1st dose)	432	11.97
Types of institution		
General hospital	2,568	71.16
Teaching hospital	1,041	28.84

○ 뇌졸중별 인구학적 특성

- 뇌졸중별로 인구학적 특성을 확인하면, 가장 많은 환자를 차지하는 뇌경색에서의 특성이 전체 환자 특성에 많이 반영되어 있음.
- SAH와 ICH는 기저특성에 있어서 뇌경색과 차이를 보이며, 그 정도는 SAH에서 더 큰 경향을 보임.

표 4-3-76. 코로나19백신 접종 후 뇌졸중 환자의 뇌졸중 별 인구학적 특성

Characteristics	SAH		ICH		Infarction	
	N	(%)	N	(%)	N	(%)
Total	162	(100%)	408	(100%)	3,039	(100%)
Age (Mean 80.6, SD 9.1)						
18-29	2	1.23	0	0	1	0.03
30-49	10	6.17	10	2.45	24	0.79
50-64	27	16.67	46	11.27	128	4.21
65-74	14	8.64	30	7.35	116	3.82
Over 75	109	67.28	322	78.92	2,770	91.15
Gender						
Male	32	19.75	166	40.69	1,331	43.80
Female	130	80.25	242	59.31	1,708	56.20
Comorbidities						
Diabetes mellitus	50	30.86	134	32.84	1,194	39.29
Hypertension	96	59.26	263	64.46	2,201	72.43
Hyperlipidemia	88	54.32	224	54.90	1,602	52.71
Atrial fibrillation	8	4.94	40	9.80	272	8.95
Charlson comorbidity index <5	149	91.98	349	85.54	2,582	84.96
Charlson comorbidity index ≥5	13	8.02	59	14.46	457	15.04
Vaccine doses						
Only 1 dose	65	40.12	153	37.50	565	18.59
2 doses	97	59.88	255	62.50	2,474	81.41
Types of vaccination						
AstraZeneca-AstraZeneca	9	5.56	35	8.58	240	7.90
AstraZeneca-Pfizer	8	4.94	11	2.70	77	2.53
Pfizer-Pfizer	80	49.38	209	51.23	2,157	70.98
AstraZeneca (Only 1st dose)	40	24.69	82	20.10	229	7.54
Pfizer (Only 1st dose)	25	15.43	71	17.40	336	11.06
Types of institution						
General hospital	114	70.37	294	72.06	2,160	71.08
Teaching hospital	48	29.63	114	27.94	879	28.92

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

- 일차 분석 결과 대조구간 내 뇌졸중이 처음 발생한 환자는 1,664명, 나머지 위험구간 내 뇌졸중이 발생한 환자는 1,945명이었음.
- 위험구간에 뇌졸중은 고령층에서 빈번하였으며, 이러한 경향은 카이제곱 검정에서 통계적으로 유의하였음. 지주막하출혈과 허혈성 뇌졸중은 위험구간에 빈도가 낮으며 뇌내출혈은 위험

구간에 빈도가 높았음. 동반상병 유무에 따라 위험구간 대조구간에 빈도가 다르지는 않았음.

- 1회만 접종한 사람의 경우 뇌졸중 발생이 위험구간에 더 빈번하였고, 2회 이상 맞은 경우는 위험구간에 뇌졸중 발생이 더 드물었음.
- 백신 종류별로 보았을 때, 화이자백신을 2회 맞은 경우 위험구간의 발생이 대조구간 발생에 비하여 더 드물었던 반면, 화이자백신을 1회만 맞은 경우 위험구간 발생이 월등이 빈번하였음.

표 4-3-77. 코로나19백신 접종 후 뇌졸중 발생 환자에서 위험구간(접종 후 1-28일) 내에 발생한 경우와 대조구간 내에 발생한 경우의 인구학적 특성

Characteristics	Cases in control interval		Cases in risk interval		*p*-value
	N	(%)	N	(%)	
Total	1,664	(100%)	1,945	(100%)	
Age group					0.0113
18-29	0	0	3	0.15	
30-49	22	1.32	22	1.13	
50-64	108	6.49	93	4.78	
65-74	87	5.23	73	3.75	
Over 75	1,447	86.96	1,754	90.18	
Gender					0.6374
Male	698	41.95	831	42.72	
Female	966	58.05	1,114	57.28	
Type of stroke					0.0118
Subarachnoid hemorrhage	88	5.29	74	3.80	
Intracerebral hemorrhage	167	10.04	241	12.39	
Ischemic stroke	1,409	84.68	1,630	83.80	
Comorbidities					
Diabetes mellitus	635	38.16	743	38.20	0.9806
Hypertension	1,171	70.37	1,389	71.41	0.4922
Hyperlipidemia	884	53.13	1,030	52.96	0.9194
Atrial fibrillation	135	8.11	185	9.51	0.1407
Charlson comorbidity index <5	1,419	85.28	1,661	85.40	0.9177
Charlson comorbidity index ≥5	245	14.72	284	14.60	
Vaccine doses					<0.0001
Only 1 dose	246	14.78	537	27.61	
2 doses	1,418	85.22	1,408	72.39	
Types of vaccination					<0.0001
AstraZeneca-AstraZeneca	136	8.17	148	7.61	
AstraZeneca-Pfizer	40	2.40	56	2.88	
Pfizer-Pfizer	1,242	74.64	1,204	61.90	
AstraZeneca (Only 1st dose)	217	13.04	134	6.89	
Pfizer (Only 1st dose)	29	1.74	403	20.72	
Types of institution					0.2697
General hospital	1,199	72.06	1,369	70.39	
Teaching hospital	465	27.94	576	29.61	

○ 코로나19백신 접종 후 지주막하출혈의 발생기간별 인구학적 특성

- 코로나19백신 1차 접종일로부터 28일 이내의 위험구간 내 지주막하출혈이 처음 발생한 환자는 74명, 대조구간 내 지주막하출혈이 발생한 환자는 88명이었음.
- 위험구간에서 발생한 환자 가운데 화이자백신 1회만 접종한 경우가 많았고(위험구간 31.08%, 대조구간 2.27%), 화이자백신 2회 모두를 접종한 환자는 적은 경향이 있었음(위험구간 40.54%, 대조구간 56.82%).
- 위험구간 및 대조구간에서의 지주막하출혈 발생 환자의 분포 차이를 확인한 결과 유의 수준 0.05에서 1차 접종만 시행한 환자가 위험구간 내 많은 경향은 있었지만 통계적으로 유의하지는 않았음.

표 4-3-78. 코로나19백신 접종 후 지주막하출혈이 발생 환자에서 위험구간(접종 후 1-28일) 내에 발생한 경우와 대조구간 내에 발생한 경우의 인구학적 특성

Characteristics	Cases in control interval		Cases in risk interval		*p*-value
	N	(%)	N	(%)	
Total	88	(100%)	74	(100%)	
Age group					
18-29	0	0	2	2.7	0.236
30-49	5	5.68	5	6.76	
50-64	19	21.59	8	10.81	
65-74	7	7.95	7	9.46	
Over 75	57	64.77	52	70.27	
Gender					
Male	16	18.18	16	21.62	0.5838
Female	72	81.82	58	78.38	
Comorbidities					
Diabetes mellitus	25	28.41	25	33.78	0.4607
Hypertension	50	56.82	46	62.16	0.4905
Hyperlipidemia	47	53.41	41	55.41	0.7994
Atrial fibrillation	5	5.68	3	4.05	0.6338
Charlson comorbidity index <5	81	92.05	68	91.89	0.9714
Charlson comorbidity index ≥5	7	7.95	6	8.11	
Vaccine doses					
Only 1 dose	31	35.23	34	45.95	0.1656
2 doses	57	64.77	40	54.05	
Types of vaccination					
AstraZeneca-AstraZeneca	4	4.55	5	6.76	
AstraZeneca-Pfizer	3	3.41	5	6.76	
Pfizer-Pfizer	50	56.82	30	40.54	<0.0001
AstraZeneca (Only 1st dose)	29	32.95	11	14.86	
Pfizer (Only 1st dose)	2	2.27	23	31.08	
Types of institution					
General hospital	62	70.45	52	70.27	0.9796
Teaching hospital	26	29.55	22	29.73	

○ 코로나19백신 접종 후 뇌내출혈의 발생기간별 인구학적 특성

- 코로나19백신 1차 접종일로부터 28일 이내의 위험구간 내 뇌내출혈이 처음 발생한 환자는 241명, 대조구간 내 뇌내출혈이 발생한 환자는 167명이었음.
- 위험구간에 발생한 환자는 연령이 높은 경향이 있었으나 통계적으로 유의하지는 않았음.
- 위험구간에서 발생한 환자 가운데 화이자백신 1회만 접종한 경우가 많았고, 화이자백신 2회 모두를 접종한 환자는 적은 경향이 있었음.
- 위험구간 및 대조구간에서의 뇌내출혈 발생 환자의 분포 차이를 확인한 결과 유의수준 0.05에서 1차 접종만 시행한 환자가 위험구간 내 유의하게 많았음.

표 4-3-79. 코로나19백신 접종 후 뇌내출혈 환자에서 위험구간(접종 후 1-28일) 내에 발생한 경우와 대조구간 내에 발생한 경우의 인구학적 특성

Characteristics	Cases in control interval		Cases in risk interval		*p*-value
	N	(%)	N	(%)	
Total	167	(100%)	241	(100%)	
Age group					
18-29	0	0	0	0	0.0931
30-49	4	2.4	6	2.49	
50-64	22	13.17	24	9.96	
65-74	18	10.78	12	4.98	
Over 75	123	73.65	199	82.57	
Gender					
Male	64	38.32	102	42.32	0.4186
Female	103	61.68	139	57.68	
Comorbidities					
Diabetes mellitus	54	32.34	80	33.20	0.8557
Hypertension	107	64.07	156	64.73	0.8913
Hyperlipidemia	92	55.09	132	54.77	0.9494
Atrial fibrillation	20	11.98	20	8.30	0.2194
Charlson comorbidity index <5	143	85.63	206	85.48	0.9659
Charlson comorbidity index ≥5	24	14.37	35	14.52	
Vaccine doses					
Only 1 dose	49	29.34	104	43.15	0.0046
2 doses	118	70.66	137	56.85	
Types of vaccination					
AstraZeneca-AstraZeneca	15	8.98	20	8.30	
AstraZeneca-Pfizer	3	1.80	8	3.32	
Pfizer-Pfizer	100	59.88	109	45.23	<0.0001
AstraZeneca (Only 1st dose)	49	29.34	33	13.69	
Pfizer (Only 1st dose)	0	0	71	29.46	
Types of institution					
General hospital	118	70.66	176	73.03	0.5998
Teaching hospital	49	29.34	65	26.97	

○ 코로나19백신 접종 후 출혈성 뇌졸중의 발생기간별 인구학적 특성

- 코로나19백신 1차 접종일로부터 28일 이내의 위험구간 내 출혈성 뇌졸중이 처음 발생한 환자는 315명, 대조구간 내 출혈성 뇌졸중이 발생한 환자는 255명이었음.
- 위험구간에 발생한 환자는 연령이 유의하게 높았음.
- 위험구간에서 발생한 환자 가운데 화이자백신 1회만 접종한 경우가 많았고, 화이자백신 2회 모두를 접종한 환자는 적은 경향이 있었음.
- 위험구간 및 대조구간에서의 출혈성 뇌졸중 발생 환자의 분포 차이를 확인한 결과 유의 수준 0.05에서 1차 접종만 시행한 환자가 위험구간 내 유의하게 많았음.

표 4-3-80. 코로나19백신 접종 후 출혈성 뇌졸중 환자에서 위험구간(접종 후 1-28일) 내에 발생한 경우와 대조구간 내에 발생한 경우의 인구학적 특성

Characteristics	Cases in control interval		Cases in risk interval		*p*-value
	N	(%)	N	(%)	
Total	255	(100%)	315	(100%)	
Age group					
18-29	0	0	2	0.63	0.0474
30-49	9	3.53	11	3.49	
50-64	41	16.08	32	10.16	
65-74	25	9.80	19	6.03	
Over 75	180	70.59	251	79.68	
Gender					
Male	80	31.37	118	37.46	0.1291
Female	175	68.63	197	62.54	
Comorbidities					
Diabetes mellitus	79	30.98	105	33.33	0.5502
Hypertension	157	61.57	202	64.13	0.5294
Hyperlipidemia	139	54.51	173	54.92	0.9219
Atrial fibrillation	25	9.80	23	7.30	0.2848
Charlson comorbidity index <5	224	87.84	274	86.98	0.7589
Charlson comorbidity index ≥5	31	12.16	41	13.02	
Vaccine doses					
Only 1 dose	80	31.37	138	43.81	0.0024
2 doses	175	68.63	177	56.19	
Types of vaccination					
AstraZeneca-AstraZeneca	6	2.35	13	4.13	<0.0001
AstraZeneca-Pfizer	19	7.45	25	7.94	
Pfizer-Pfizer	150	58.82	139	44.13	
AstraZeneca (Only 1st dose)	78	30.59	44	13.97	
Pfizer (Only 1st dose)	2	0.78	94	29.84	
Types of institution					
General hospital	180	70.59	228	72.38	0.637
Teaching hospital	75	29.41	87	27.62	

표 4-3-81. 코로나19백신 접종 후 허혈성 뇌졸중 환자에서 위험구간(접종 후 1-28일) 내에 발생한 경우와 대조구간 내에 발생한 경우의 인구학적 특성

Characteristics	Cases in control interval		Cases in risk interval		*p*-value
	N	(%)	N	(%)	
Total	1,409	(100%)	1,630	(100%)	
Age group					
18-29	0	0		0.06	0.1942
30-49	13	0.92	11	0.67	
50-64	67	4.76	61	3.74	
65-74	62	4.40	54	3.31	
Over 75	1,267	89.92	1,503	92.21	
Gender					
Male	618	43.86	713	43.74	0.9476
Female	791	56.14	917	56.26	
Comorbidities					
Diabetes mellitus	556	39.46	638	39.14	0.8573
Hypertension	1,014	71.97	1,187	72.82	0.5984
Hyperlipidemia	745	52.87	857	52.58	0.8698
Atrial fibrillation	110	7.81	162	9.94	0.0401
Charlson comorbidity index <5	1,195	84.81	1,387	85.09	0.8294
Charlson comorbidity index ≥5	214	15.19	243	14.91	
Vaccine doses					
Only 1 dose	166	11.78	399	24.48	<0.0001
2 doses	1,243	88.22	1,231	75.52	
Types of vaccination					
AstraZeneca-AstraZeneca	117	8.30	123	7.55	
AstraZeneca-Pfizer	34	2.41	43	2.64	
Pfizer-Pfizer	1,092	77.5	1,065	65.34	<0.0001
AstraZeneca (Only 1st dose)	139	9.87	90	5.52	
Pfizer (Only 1st dose)	27	1.92	309	18.96	
Types of institution					
General hospital	1,019	72.32	1,141	70.00	0.1594
Teaching hospital	390	27.68	489	30.00	

○ 코로나19백신 접종 후 허혈성 뇌졸중의 발생기간별 인구학적 특성

- 코로나19백신 1차 접종일로부터 28일 이내의 위험구간 내 허혈성뇌졸중이 처음 발생한 환자는 1,630명, 대조구간 내 뇌졸중이 발생한 환자는 1,409명이었음.
- 위험구간에서 발생한 환자 가운데 화이자백신 1회만 접종한 경우가 많았고, 화이자백신 2회 모두를 접종한 환자는 적은 경향이 있었음.
- 위험구간 및 대조구간에서의 허혈성 뇌졸중 발생 환자의 분포 차이를 확인한 결과 유의 수준 0.05에서 1차 접종만 시행한 환자가 위험구간 내 유의하게 많았음.

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

- 뇌내출혈의 발생률은 위험구간에 5.57건/인년, 3.56건/인년으로 통계적으로 유의하게 위험구간의 발생이 높았음. 지주막하 출혈은 1에 가까운 IRR을 보였으며, 허혈성 뇌졸중은 1.20 (1.11-1.29)의 IRR을 보였음.
- 코로나19백신 접종 후 위험구간에서의 전체 뇌졸중 발생위험을 대조구간에서의 발생위험과 비교한 결과 작지만 통계적으로 유의한 위험의 증가가 관찰되었음(IRR: 1.18, 95% CI: 1.10-1.26).

표 4-3-82. 코로나19백신 접종 후 뇌졸중 발생위험에 대한 분석 결과(위험구간: 접종 후 1-28일)

Subgroup	No. of cases		Incidence rate per person-year		IRR (95% CI)
	Control interval	Risk interval	Control interval	Risk interval	
Type of stroke					
Subarachnoid hemorrhage	88	74	4.81	4.50	0.94 (0.68-1.29)
Intracerebral hemorrhage	167	241	3.56	5.57	1.57 (1.28-1.92)
Ischemic stroke	1,409	1,630	3.78	4.52	1.20 (1.11-1.29)
All stroke	1,664	1,945	3.95	4.65	1.18 (1.10-1.26)

○ 소그룹분석 결과 – 일차 분석

■ 지주막하출혈

- 기저특성에 따른 소그룹분석 결과 예방접종을 1회만 실시한 환자에서 IRR이 2.01 (1.24-3.28)로 유의하게 높았으며, 백신 종류별로 보자면 화이자백신 1회 접종자에서 매우 높은 IRR을 보였음(18.49: 4.17-82.05).
- 그러나 화이자백신 접종을 2회 접종한 사람에서는 위험이 오히려 유의하게 낮게 나타남(IRR 0.42, 95% CI: 0.27-0.64). 이는 지주막하출혈의 위험이 백신자체에서 기인한다기 보다는 지주막하출혈로 인하여 2차 접종이 차단되거나 지연된 결과로 보는 것이 타당할 가능성을 시사함.

표 4-3-83. 코로나19백신 접종 후 지주막하출혈 발생위험에 대한 소그룹분석(위험구간: 접종 후 1-28일)

Subgroup	No. of cases		Incidence rate per person-year		IRR (95% CI)
	Control interval	Risk interval	Control interval	Risk interval	
Age group					
18-29	0	2	0	11.23	NA
30-49	5	5	3.39	6.27	1.85 (0.59-5.77)
50-64	19	8	4.48	3.72	0.83 (0.37-1.85)
65-74	7	7	4.03	6.20	1.54 (0.62-3.84)
Over 75	57	52	5.70	4.29	0.75 (0.50-1.13)
Gender					
Male	16	16	4.25	4.97	1.17 (0.58-2.36)
Female	72	58	5.15	4.41	0.86 (0.6-1.23)
Comorbidities					
Diabetes mellitus	25	25	4.92	4.65	0.94 (0.53-1.68)
Hypertension	50	46	5.26	4.43	0.84 (0.55-1.30)
Hyperlipidemia	47	41	5.29	4.53	0.85 (0.56-1.31)
Atrial fibrillation	5	3	6.19	3.41	0.55 (0.12-2.62)
Charlson comorbidity index <5	81	68	4.91	4.54	0.92 (0.66-1.29)
Charlson comorbidity index ≥5	7	6	5.65	4.35	0.77 (0.25-2.33)
Vaccine doses					
Only 1 dose	31	34	3.72	7.49	2.01 (1.24-3.28)
2 doses	57	40	6.06	3.38	0.56 (0.37-0.83)
Types of vaccination					
AstraZeneca-AstraZeneca	4	5	3.33	6.10	1.83 (0.62-5.40)
AstraZeneca-Pfizer	3	5	2.66	6.38	2.40 (0.62-9.30)
Pfizer-Pfizer	50	30	7.05	2.93	0.42 (0.27-0.64)
AstraZeneca (Only 1st dose)	29	11	5.08	3.79	0.75 (0.37-1.51)
Pfizer (Only 1st dose)	2	23	0.76	14.06	18.49 (4.17-82.05)
Types of vaccination					
General hospital	62	52	5.25	4.50	0.86 (0.59-1.26)
Teaching hospital	26	22	4.37	4.56	1.04 (0.58-1.87)

- 연령별로 보았을 때, 30세 미만 연령에서는 대조구간 뇌졸중 발생이 없어서 IRR이 추정되지 않았음. 한편, 30–40대, 50–64세, 그리고 65–74세 연령에서 위험구간 중 예방접종이 지주막하출혈 간의 연관성은 일관된 경향이 없었음. 이에 연령 증감에 따른 경향성을 논하기도 어려웠음.
- 남성에서는 위험을 높이는 방향, 여성에서는 낮추는 방향이지만 둘다 유의하지 않고 넓은 신뢰구간을 보였음.
- 기관종별에 따른 차이도 뚜렷하지 않았음.
- 동반질환에 따른 IRR의 변화는 미미하였음.

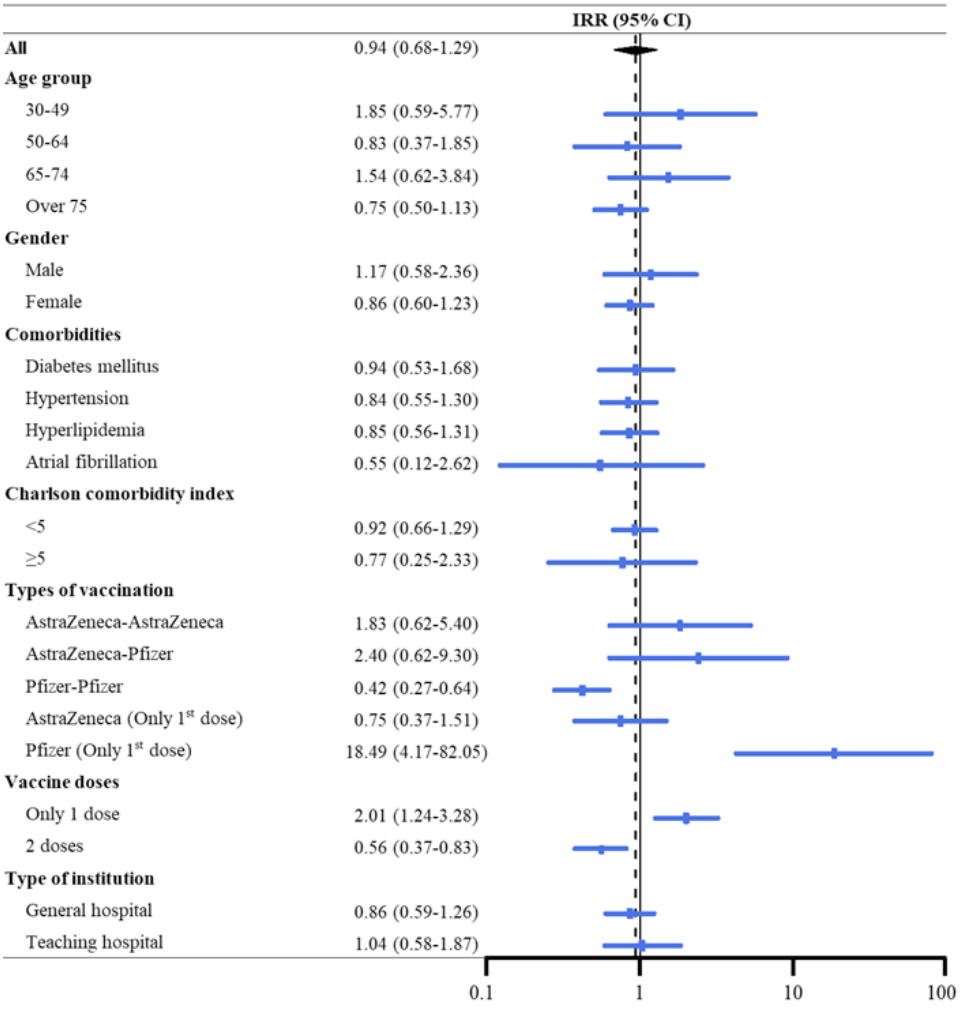


그림 4-3-18. 코로나19백신 접종에 따른 지주막하출혈 IRR의 숲그림

■ 뇌내출혈

- 기저특성에 따른 소그룹분석 결과 예방접종을 1회만 실시한 환자에서 IRR 3.75 (2.68-5.25)로 유의한 위험의 증가를 보였고, 백신 종류별로 보자면 화이자백신 1회 접종자에서 대조구간에 발생례가 없어서 IRR이 계산되지 않았음.
- 그러나 화이자백신을 2회 접종한 사람에서는 위험이 감소하는 경향이 나타남. 이는 뇌내출혈의 위험이 백신 자체에서 기인한다기 보다는 뇌내출혈로 인하여 2차 접종이 차단된 결과일 가능성을 시사함.

표 4-3-84. 코로나19백신 접종 후 뇌내출혈 발생위험에 대한 소그룹분석(위험구간: 접종 후 1-28일)

Subgroup	No. of cases		Incidence rate per person-year		IRR (95% CI)
	Control interval	Risk interval	Control interval	Risk interval	
Age group					
18-29	0	0	0	0	NA
30-49	4	6	2.48	7.58	3.06 (0.83-11.22)
50-64	22	24	3.35	6.24	1.86 (1.06-3.26)
65-74	18	12	4.48	4.64	1.04 (0.52-2.08)
Over 75	123	199	3.71	5.56	1.50 (1.19-1.90)
Gender					
Male	64	102	3.60	5.71	1.58 (1.15-2.18)
Female	103	139	3.73	5.53	1.48 (1.14-1.93)
Comorbidities					
Diabetes mellitus	54	80	3.69	5.57	1.51 (1.04-2.19)
Hypertension	107	156	3.65	5.62	1.54 (1.19-1.99)
Hyperlipidemia	92	132	3.66	5.48	1.50 (1.13-1.98)
Atrial fibrillation	20	20	4.63	4.80	1.04 (0.53-2.02)
Charlson comorbidity index <5	143	206	3.64	5.56	1.53 (1.23-1.90)
Charlson comorbidity index ≥5	24	35	3.95	5.88	1.49 (0.85-2.62)
Vaccine doses					
Only 1 dose	49	104	2.57	9.65	3.75 (2.68-5.25)
2 doses	118	137	4.49	4.25	0.95 (0.74-1.21)
Types of vaccination					
AstraZeneca-AstraZeneca	15	20	3.24	5.40	1.67 (0.88-3.15)
AstraZeneca-Pfizer	3	8	2.07	6.82	3.30 (0.87-12.44)
Pfizer-Pfizer	100	109	4.95	3.99	0.81 (0.62-1.05)
AstraZeneca (Only 1st dose)	49	33	4.40	5.53	1.26 (0.81-1.95)
Pfizer (Only 1st dose)	0	71	0	14.77	NA
Types of vaccination					
General hospital	118	176	3.69	5.63	1.53 (1.20-1.94)
Teaching hospital	49	65	3.67	5.54	1.51 (1.02-2.23)

- 연령별로 보았을 때, 30세 미만 연령에서는 대조구간 뇌졸중 발생이 없어서 IRR이 추정되지 않았음. 한편, 50–64세, 그리고 75세 이상 연령에서 위험이 증가하였음. 하지만, 연령 증가에 따라 일관된 경향을 보인다고 할 수는 없었음.
- 성별에 따른 상대위험비는 유사하였고, 남자 1.58, 여자 1.48의 IRR로 통계적으로 유의한 위험의 증가를 보였음.
- 기관종별에 따른 차이도 없었고 유의한 위험을 보였음.
- 동반질환에 따른 IRR의 변화는 미미하였음. 심방세동이 있는 환자에서만 통계적으로 유의한 위험이 관찰되지 않았음. 전통적인 뇌혈관사건의 위험인자들이 있는 경우 위험이 높았음.

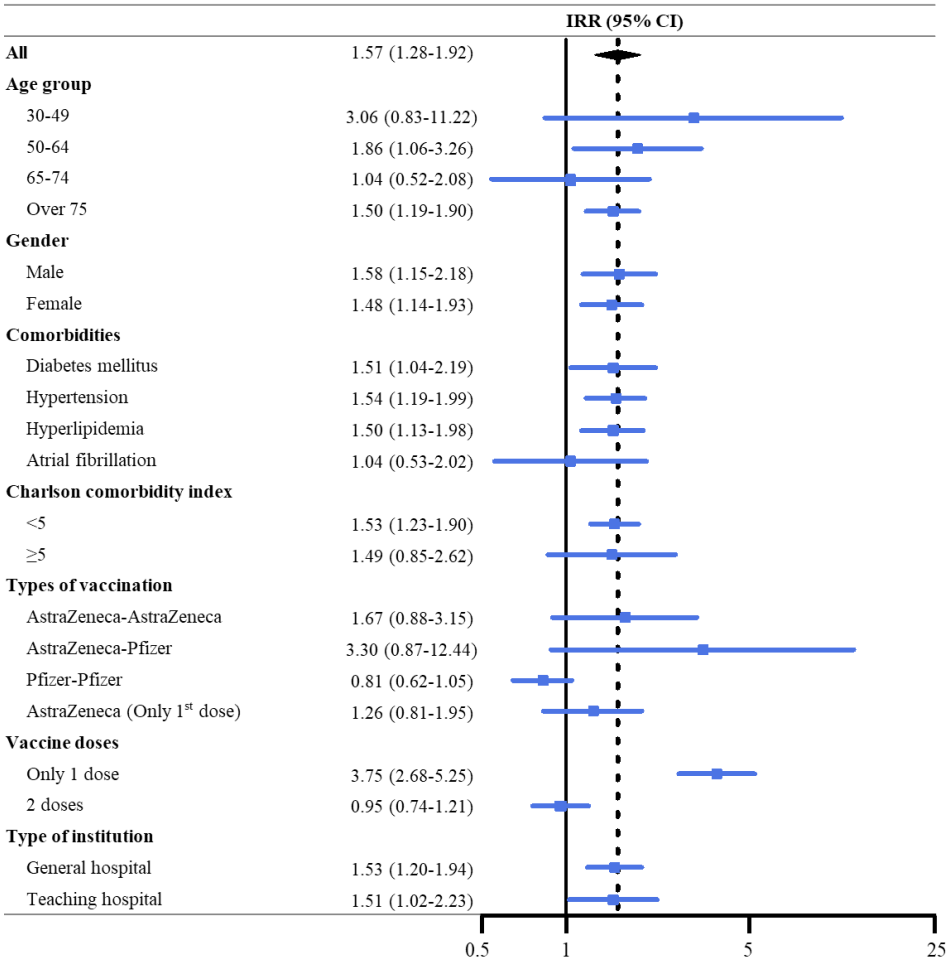


그림 4-3-19. 코로나19백신 접종에 따른 뇌내출혈 IRR의 숲그림

■ 뇌경색

- 기저특성에 따른 소그룹분석 결과 예방접종을 1회만 실시한 환자에서 IRR의 추정치가 5.08 (4.24-6.09)로 유의하였으며, 백신 종류별로 보자면 화이자백신 1회 접종자에서 IRR 24.58 (16.57-36.46)을 보임.
- 그러나 화이자백신을 2회 접종한 사람에서는 IRR 0.78 (0.72-0.85)로 위험이 오히려 유의하게 낮게 나타남. 이는 뇌졸중의 위험이 백신 자체에서 기인한다기 보다는 백신접종 후 발생한 뇌경색으로 인하여 2차 접종이 차단된 결과로 보는 것이 타당할 가능성을 시사함.

표 4-3-85. 코로나19백신 접종 후 뇌경색 위험에 대한 소그룹분석(위험구간: 접종 후 1-28일)

Subgroup	No. of cases		Incidence rate per person-year		IRR (95% CI)
	Control interval	Risk interval	Control interval	Risk interval	
Age group					
18-29	0	1	0	9.30	NA
30-49	13	11	3.68	4.97	1.35 (0.63-2.92)
50-64	67	61	3.62	5.11	1.41 (1.00-2.00)
65-74	62	54	3.84	4.71	1.23 (0.85-1.76)
Over 75	1,267	1,503	3.96	4.51	1.14 (1.05-1.23)
Gender					
Male	618	713	3.97	4.47	1.13 (1.01-1.26)
Female	791	917	3.90	4.59	1.18 (1.07-1.30)
Comorbidities					
Diabetes mellitus	556	638	3.94	4.50	1.14 (1.01-1.28)
Hypertension	1,014	1,187	3.92	4.55	1.16 (1.06-1.27)
Hyperlipidemia	745	857	3.98	4.48	1.12 (1.01-1.24)
Atrial fibrillation	110	162	3.40	5.09	1.50 (1.16-1.93)
Charlson comorbidity index <5	1,195	1,387	3.94	4.54	1.15 (1.07-1.25)
Charlson comorbidity index ≥5	214	243	3.90	4.51	1.16 (0.96-1.40)
Vaccine doses					
Only 1 dose	166	399	1.90	9.67	5.08 (4.24-6.09)
2 doses	1,243	1,231	4.58	3.87	0.84 (0.78-0.91)
Types of vaccination					
AstraZeneca-AstraZeneca	117	123	3.60	4.97	1.38 (1.08-1.77)
AstraZeneca-Pfizer	34	43	3.26	5.42	1.66 (1.06-2.61)
Pfizer-Pfizer	1,092	1,065	4.78	3.73	0.78 (0.72-0.85)
AstraZeneca (Only 1st dose)	139	90	4.02	5.37	1.34 (1.03-1.74)
Pfizer (Only 1st dose)	27	309	0.51	12.6	24.58 (16.57-36.46)
Types of vaccination					
General hospital	1,019	1,141	3.97	4.49	1.13 (1.04-1.23)
Teaching hospital	390	489	3.82	4.64	1.21 (1.06-1.40)

- 연령별로 보았을 때, 30세 미만 연령에서는 대조구간 뇌졸중 발생이 없어서 IRR이 추정되지 않았음. 한편, 50–64세, 그리고 75세 이상 연령에서 유의하게 위험구간 중 예방접종이 뇌경색 발생위험을 높이는 것으로 나타남. 유의하지 않은 연령대가 있었으나, IRR값은 연령이 증가하며 감소하는 경향을 보임.
- 성별에 따른 상대위험비는 유사하였고 남녀 모두 유의한 발생위험을 보임.
- 기관종별로 보았을 때 종합병원에서 IRR이 1에 좀 더 가까운 경향이 있었음.
- 동반질환에 따른 IRR의 변화는 미미하였음. 심방세동이 있는 경우 IRR 1.50으로 뇌경색의 위험이 약간 상승하는 경향을 보임.

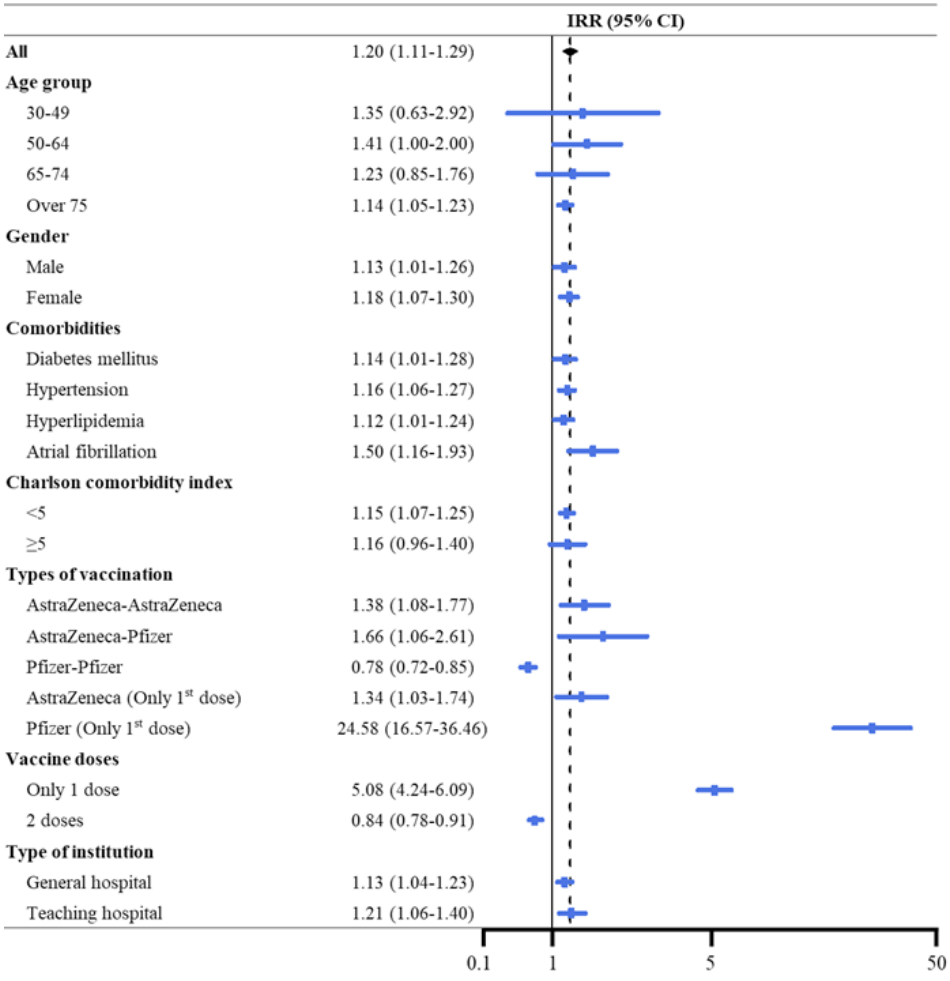


그림 4-3-20. 코로나19백신 접종에 따른 뇌경색 IRR의 숲그림

■ 전체 뇌졸중

- 기저특성에 따른 소그룹분석 결과 예방접종을 1회만 실시한 환자에서 IRR의 추정치가 매우 큰 값을 보였으며, 백신 종류별로 보자면 화이자백신 1회 접종자에서 매우 높은 IRR을 보임(IRR 29.27, 95% CI: 20.06-42.70)
- 그러나 화이자백신을 2회 접종한 사람에서는 위험이 오히려 유의하게 낮게 나타남. 이는 뇌졸중의 위험이 백신 자체에서 기인한다기보다 백신접종 후 발생한 뇌졸중으로 인하여 2차 접종이 차단된 결과로 보는 것이 타당할 가능성을 시사함.

표 4-3-86. 코로나19백신 접종 후 전체 뇌졸중 발생위험에 대한 소그룹분석(위험구간: 접종 후 1-28일)

Subgroup	No. of cases		Incidence rate per person-year		IRR (95% CI)
	Control interval	Risk interval	Control interval	Risk interval	
Age group					
18-29	0	3	0	10.14	NA
30-49	22	22	3.25	5.66	1.74 (0.98-3.10)
50-64	108	93	3.60	5.06	1.40 (1.07-1.85)
65-74	87	73	3.90	4.68	1.20 (0.89-1.63)
Over 75	1,447	1,754	3.82	4.59	1.20 (1.12-1.29)
Gender					
Male	698	831	3.79	4.58	1.21 (1.09-1.34)
Female	966	1,114	3.80	4.66	1.22 (1.12-1.34)
Type of stroke					
Subarachnoid hemorrhage	88	74	4.81	4.50	0.94 (0.68-1.29)
Intracerebral hemorrhage	167	241	3.56	5.57	1.57 (1.28-1.92)
Ischemic stroke	1,409	1,630	3.78	4.52	1.20 (1.11-1.29)
Comorbidities					
Diabetes mellitus	635	743	3.80	4.58	1.21 (1.08-1.35)
Hypertension	1,171	1,389	3.78	4.63	1.22 (1.13-1.33)
Hyperlipidemia	884	1,030	3.85	4.57	1.19 (1.08-1.30)
Atrial fibrillation	135	185	3.45	5.00	1.45 (1.15-1.83)
Charlson comorbidity index <5	1,419	1,661	3.80	4.63	1.22 (1.13-1.31)
Charlson comorbidity index ≥5	245	284	3.80	4.61	1.21 (1.02-1.45)
Vaccine doses					
Only 1 dose	246	537	2.08	9.49	4.56 (3.92-5.30)
2 doses	1,418	1,408	4.43	3.87	0.87 (0.81-0.94)
Types of vaccination					
AstraZeneca-AstraZeneca	136	148	3.51	4.84	1.38 (1.10-1.73)
AstraZeneca-Pfizer	40	56	3.07	5.38	1.75 (1.17-2.63)
Pfizer-Pfizer	1,242	1,204	4.62	3.73	0.81 (0.75-0.87)
AstraZeneca (Only 1st dose)	217	134	4.10	5.23	1.28 (1.03-1.58)
Pfizer (Only 1st dose)	29	403	0.44	13.02	29.27 (20.06-42.70)
Types of vaccination					
General hospital	1,199	1,369	3.99	4.61	1.16 (1.07-1.25)
Teaching hospital	465	576	3.84	4.73	1.23 (1.09-1.40)

- 연령별로 보았을 때, 30세 미만 연령에서는 대조구간 뇌졸중 발생이 없어서 IRR이 추정되지 않았음. 한편, 30–40대, 50–64세, 그리고 65–74세 연령에서 일관되게 위험구간 중 예방접종이 뇌졸중 위험을 높이는 경향을 보임. 하지만, IRR값은 연령이 증가하며 감소하는 경향을 보임.
- 성별에 따른 상대위험비는 유사하였음.
- 기관종별에 따른 차이도 없었음.
- 동반질환에 따른 IRR의 변화는 미미하였음. 심방세동이 있는 경우 1.45로 약간 상승하는 경향을 보임.

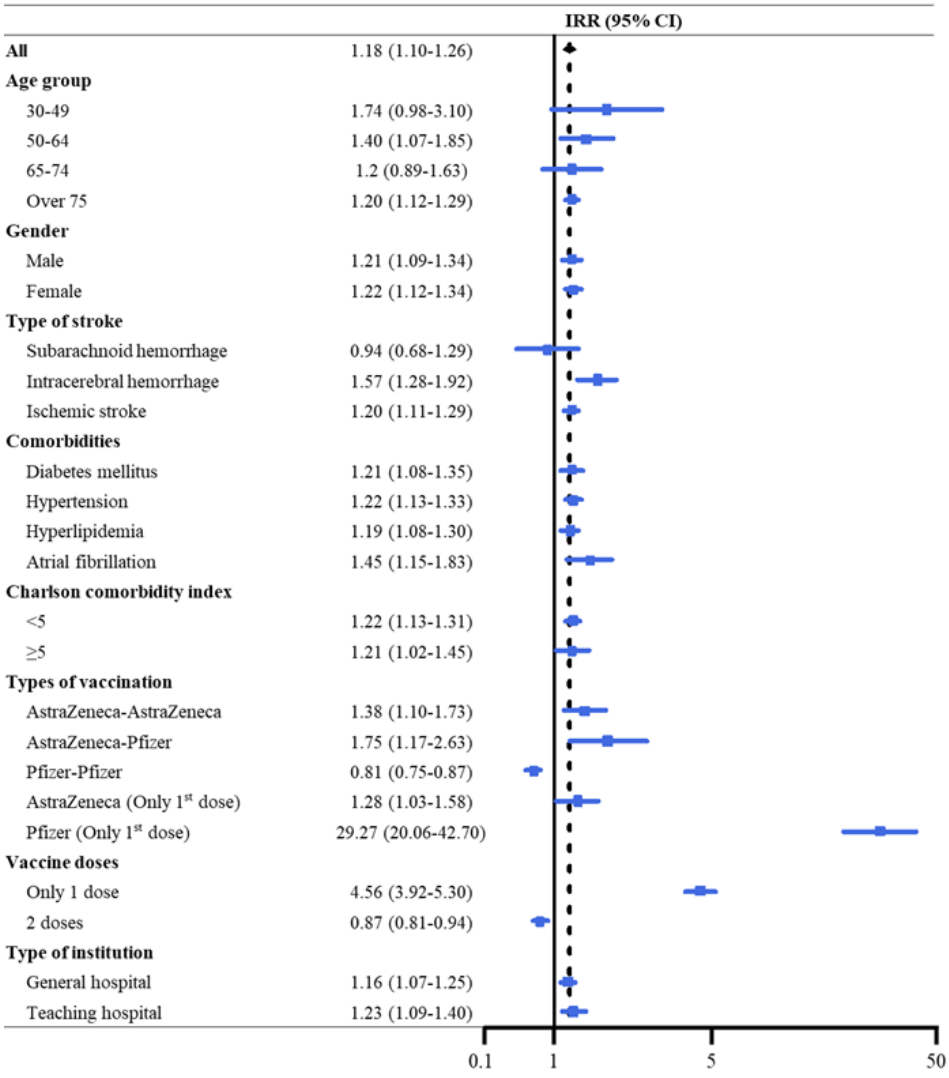


그림 4-3-21. 코로나19백신 접종에 따른 전체 뇌졸중 IRR의 숲그림

○ 민감도 분석 결과

- Risk window를 점점 늘려감에 따라 risk interval이 길어지고, 그 결과 risk interval에 발생하는 뇌졸중의 수도 많아짐. 이에 따라 대조구간 발생한 뇌졸중의 수는 줄어들었음.
- Risk window를 점점 늘려감에 따라 발생률은 위험구간과 대조구간에서 공통적으로 감소함. 하지만, 그 비는 비슷하게 유지되었음.
- 위험구간을 조정하여 7일, 14일, 21일, 35일 그리고 42일에 대해서 IRR 값을 확인하였음. 14일에 IRR 추정치가 1에 가까워지기는 하였으나 전체적으로 비슷한 수준이었고, 통계적 유의성은 모든 구간에서 확인됨.

표 4-3-87. 코로나19백신 접종 후 뇌졸중 발생위험에 대한 Sensitivity risk window analysis 결과

Risk window	No. of cases		Incidence rate per person-year		IRR (95% CI)
	Control interval	Risk interval	Control interval	Risk interval	
7 days	3,069	540	4.25	5.15	1.21 (1.10-1.33)
14 days	2,568	1,041	4.26	4.63	1.09 (1.01-1.17)
21 days	1,983	1,626	4.02	4.70	1.17 (1.09-1.25)
28 days	1,664	1,945	3.95	4.65	1.18 (1.10-1.26)
35 days	1,384	2,225	3.92	4.56	1.16 (1.08-1.24)
42 days	1,090	2,519	3.82	4.53	1.19 (1.10-1.28)

○ 추가 분석 결과

- 1회 접종자에서 유의하게 높은 뇌졸중 발생률을 보여 코로나19백신 접종의 회수가 1회인 경우와 2회인 경우의 기초특성의 분포를 비교함.
- Primary analysis에서 백신접종 1회인 경우 783명, 2회 접종자는 2,826명이었음(표 4-3-88).
- 1회 접종자의 경우 2회 접종자에 비하여 평균연령이 작고, 여성이 더 많았음.

표 4-3-88. 코로나19백신 접종회수별 기초특성 분포

Characteristics	1회 접종자		2회 접종자		*p*-value
	N	(%)	N	(%)	
Total	783	21.70	2,826	78.30	
Age group (mean, sd)	78.5	11.90	81.2	8.00	<0.0001
18-29	1	0.13	2	0.07	
30-49	22	2.81	22	0.78	
50-64	94	12.01	107	3.79	
65-74	61	7.79	99	3.50	
Over 75	605	77.27	2,596	91.86	
Gender					0.0020
Male	294	37.55	1,235	43.70	
Female	489	62.45	1,591	56.30	
Type of stroke					<0.0001
Subarachnoid hemorrhage	65	8.30	97	3.43	
Intracerebral hemorrhage	153	19.54	255	9.02	
Ischemic stroke	565	72.16	2,474	87.54	
Comorbidities					
Diabetes mellitus	280	35.76	1,098	38.85	0.1149
Hypertension	539	68.84	2,021	71.51	0.1444
Hyperlipidemia	388	49.55	1,526	54.00	0.0274
Atrial fibrillation	80	10.22	240	8.49	0.1330
Charlson comorbidity index <5	668	85.31	2,412	85.35	0.9791
Charlson comorbidity index ≥5	115	14.69	414	14.65	
Death					<0.0001
No	563	71.90	2,475	87.58	
Yes	220	28.10	351	12.42	

- 당뇨병, 고혈압은 더 적은 경향은 있었으나 유의하지 않았고, 이상지질혈증은 유의하게 적었음. 동반상병지수는 비슷한 수준이었음.
- 발생한 뇌졸중은 출혈성 뇌졸중이 많고 허혈성 뇌졸중이 적었음.
- 사망자는 1회 접종자에서 유의하게 더 많았음.

■ 1회 접종자에서 위험구간에서 뇌졸중이 발생한 환자와 대조구간에 뇌졸중이 발생한 환자의 기저특성을 비교함.

- 위험구간에서 뇌졸중이 발생한 경우는 537명, 대조구간에서 뇌졸중이 빌생한 경우는 246명이었음.
- 위험구간 중 뇌졸중이 발생한 군에서 유의하게 나이가 많았으며, 남성이 유의하게 많았음.
- 위험구간에 발생한 뇌졸중은 허혈성 뇌졸중이 많았으며, 대조구간 발생한 뇌졸중은 지주막하출혈이 많았음. 한편, 뇌내출혈은 대조구간과 위험구간에 발생정도가 비슷하였음.

표 4-3-89. 1회 접종자에서 코로나19 예방접종 후 뇌졸중 발생 기간에 따른 기초특성 분포

Characteristics	대조구간 뇌졸중 발생		위험구간 뇌졸중 발생		*p*-value
	N	(%)	N	(%)	
Total	246	31.42	537	68.58	
Age group (mean, sd)	74.1	14.9	80.5	9.70	<0.0001
18-29	0	0	1	0.19	
30-49	13	5.28	9	1.68	
50-64	57	23.17	37	6.89	
65-74	40	16.26	21	3.91	
Over 75	136	55.28	469	87.34	
Gender					0.0224
Male	78	31.71	216	40.22	
Female	168	68.29	321	59.78	
Type of stroke					0.0105
Subarachnoid hemorrhage	31	12.60	34	6.33	
Intracerebral hemorrhage	49	19.92	104	19.37	
Ischemic stroke	166	67.48	399	74.30	
Comorbidities					
Diabetes mellitus	77	31.30	203	37.80	0.0781
Hypertension	149	60.57	390	72.63	0.0007
Hyperlipidemia	111	45.12	277	51.58	0.0933
Atrial fibrillation	19	7.72	61	11.36	0.1189
Charlson comorbidity index <5	210	85.37	458	85.29	0.9774
Charlson comorbidity index ≥5	36	14.63	79	14.71	
Death					0.5062
No	173	70.33	390	72.63	
Yes	73	29.67	147	27.37	

- 동반질환지수에 있어서는 두 군에서 차이가 없었으나, 당뇨병, 고혈압, 이상지질혈증, 그리고 심방세동 모두 위험구간 중 뇌졸중이 발생한 환자에서 빈도가 높은 경향이 있었고, 고혈압은 통계적으로 유의하게 많았음.
- 양군에서 사망의 빈도는 위험구간 발생군에서 147건, 대조구간 발생군에서 73건으로 양군 간 분율에 있어서 유의한 차이가 없었음.

○ 코로나19 백신 접종 이후 뇌졸중 발생 추이

- 관찰기간 중 일일 뇌졸중 발생자의 수는 평균 40.1명, 중위수 39명(최소 19명에서 최대 58명)이었음(그림 4-3-22).
- 코로나19 백신 접종 이후 관찰기간인 90일 내에서 특정 시기에 뇌졸중 발생이 치우쳐 있는 양상은 아니었으며, 관찰기간 전반에 걸쳐 고루 퍼져 있었음.
- 또한 점진적인 증가 또는 감소의 추세도 관찰되지 않음.

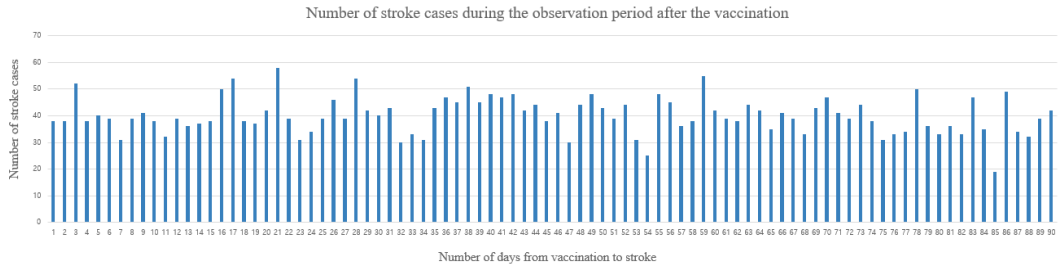


그림 4-3-22. 코로나19백신 접종 이후 뇌졸중 발생 추이

○ 코로나19백신 1차 접종 이후 관찰기간(90일) 동안 백신 접종일로부터 뇌졸중 발생일까지의 분포를 1차 접종만 시행한 군과 2차 접종까지 시행한 군에서 빈도를 파악하여 막대그래프로 제시함.

- 2회 접종이 이루어진 경우(주황색) 뇌졸중 케이스가 접종 후 초기에는 뇌졸중 빈도가 낮다가 점차 많아지는 양상이었음.
- 1회만 접종한 환자의 경우(초록색) 뇌졸중이 관찰기간 초기에 집중되어 있으며 뒤쪽으로 갈수록 드물어지는 양상이었음.

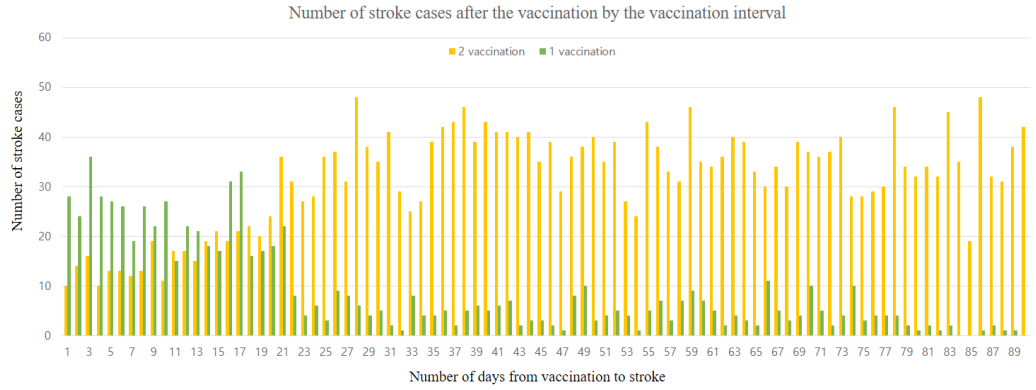


그림 4-3-23. 코로나19백신 1차 접종만 시행한 환자, 2회 접종을 시행한 환자의 일자별 뇌졸중 발생 추이

표 4-3-90. 2020년 대조군과 코로나19백신 2회 접종 이후 사망률 연령별 비교

구분		대상인구	접종자		대조군		사망률비		*p*-value (Mid-*p* exact)	
			14일 이내 사망	28일 이내 사망	14일 이내 사망	28일 이내 사망	14일	28일		
남성	18-29세	1,022,937	17	30	19	29	0.895	1.034	0.743	0.897
	30-39세	639,409	11	21	11	25	1.000	0.840	1.000	0.560
	40-49세	1,029,814	21	49	50	115	0.420	0.426	<0.001	<0.001
	50-59세	1,185,687	51	103	128	254	0.398	0.406	<0.001	<0.001
	60+	1,537,313	223	552	484	1,103	0.461	0.500	<0.001	<0.001
여성	18-29세	961,799	7	15	7	12	1.000	1.250	1.000	0.572
	30-39세	754,329	5	14	11	21	0.455	0.667	0.144	0.243
	40-49세	1,045,140	9	20	27	52	0.333	0.385	0.003	<0.001
	50-59세	1,187,819	14	28	36	67	0.389	0.418	<0.001	<0.001
	60+	1,799,403	149	363	399	883	0.373	0.411	<0.001	<0.001

(4) modified SCCS 분석 결과

▣ 뇌내출혈

○ 연구대상자 선정

- 2021년 1월 1일부터 10월 31일까지 뇌내출혈로 2일 이상 입원하여 입원기간 내 CT 또는 MRI 검사를 시행한 환자는 6,379명이었음.
- 대상자 중 입원 이전 1년간 뇌졸중으로 진단받은 환자, 뇌내출혈 발생 이전 7일 이내에 질병이환 및 사망의 외인 이력이 있었던 환자, 관찰기간 내 코로나19 확진 환자를 제외한 관찰기간 내 뇌내출혈이 처음 발생한 환자는 4,704명이었으며, 이중 외국인, 코로나19백신 임상시험 참가자, 코로나19백신 1차 접종정보 누락자, 동일 차수에 2회 이상 접종자, 코로나19백신 3차 접종 완료자를 제외한 4,617명을 뇌내출혈 분석대상자로 포함하였음. 이 중 코로나19백신 백신접종자는 2,933명, 비접종자는 1,684명이었음.

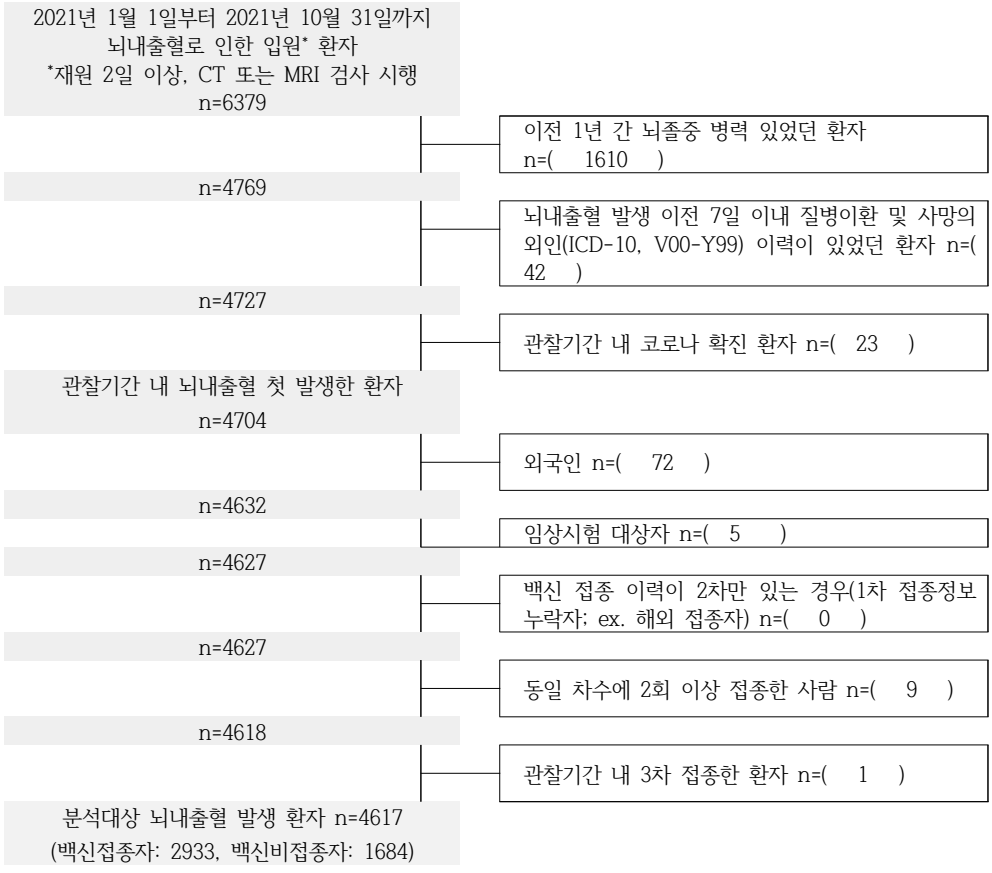


그림 4-3-24. 뇌내 출혈 연구대상자 선정 Flow chart

○ 뇌내출혈 발생 환자의 인구학적 특성

• 2021년 1월부터 10월까지 뇌내출혈이 발생한 환자 4,617명의 인구학적 특성은 표 4-3-91과 같았음.

표 4-3-91. 뇌내출혈 발생 환자에서 코로나19백신 접종한 경우와 접종하지 않은 경우의 인구학적 특성

Characteristics	Total (%)	Vaccinated case (%)	Non-Vaccinated case (%)
Total	4,617	2,933	1,684
Age			
18-29	62 (1.34)	40 (1.36)	22 (1.31)
30-49	957 (20.73)	543 (18.51)	414 (24.58)
50-64	1,826 (39.55)	1,187 (40.47)	639 (37.95)
65-74	855 (18.52)	570 (19.43)	285 (16.92)
Over 75	917 (19.86)	593 (20.22)	324 (19.24)
Gender			
Male	1,673 (36.24)	1,047 (35.70)	626 (37.17)
Female	2,944 (63.76)	1,886 (64.30)	1,058 (62.83)
Comorbidities			
Hypertension	1,869 (40.48)	1,237 (42.18)	632 (37.53)
Diabetes mellitus	851 (18.43)	573 (19.54)	278 (16.51)
Hyperlipidemia	1,796 (38.90)	1,198 (40.85)	598 (35.51)
Atrial fibrillation	81 (1.75)	47 (1.60)	34 (2.02)
Charlson comorbidity index			
0-4	4,343 (94.07)	2,775 (94.61)	1,568 (93.11)
5 +	274 (5.93)	158 (5.39)	116 (6.89)
Type of vaccination			
AstraZeneca	255 (5.52)	255 (8.69)	-
AstraZeneca-AstraZeneca	740 (16.03)	740 (25.23)	-
AstraZeneca-Pfizer	74 (1.60)	74 (2.52)	-
Janssen	51 (1.10)	51 (1.74)	-
Moderna	126 (2.73)	126 (4.30)	-
Moderna-Moderna	272 (5.89)	272 (9.27)	-
Pfizer	200 (4.33)	200 (6.82)	-
Pfizer-AstraZeneca	1 (0.02)	1 (0.03)	-
Pfizer-Pfizer	1,214 (26.29)	1,214 (41.39)	-
Vaccine doses			
1st dose only	632 (13.69)	632 (21.55)	-
2nd dose	2,301 (49.84)	2,301 (78.45)	-

• 뇌내출혈 발생 환자의 연령 분포는 백신접종군에서 50–64세가 1,187명(40.47)으로 가장 많았으며, 75세 이상이 593명(20.22), 65–74세가 570명(19.43) 순으로 나타남. 백신비접종군에서는 50–64세가 639명(37.95), 30–49세가 414명(24.58), 75세 이상이 324명(19.24) 순으로 나타나 백신접종군에서 50세 이상 연령층의 분율이 더 높았음.

• 뇌내출혈 발생 환자의 성별 분포는 백신접종군에서 여성이 64.30%, 백신비접종군에서 62.83%로, 두 군 모두 여성의 분율이 높게 나타남.

- 동반질환에 따라 보았을 때, 두 군 간 큰 차이는 없었으나 고혈압, 당뇨병, 고지혈증의 유병률은 백신비접종군에 비해 백신접종군에서 다소 높았으며, 심방세동의 유병률은 백신비접종군에서 근소하게 더 높았음. 찰슨동반질환지수에서는 5점 이상인 환자가 백신접종군과 비접종군에서 각각 5.39%, 6.89%로 나타남.
- 백신 종류별로 보았을 때, 백신접종군의 경우 화이자백신-화이자백신 접종을 실시한 사람이 1,214명(41.39)으로 가장 많았고, 아스트라제네카백신-아스트라제네카백신 접종을 실시한 사람이 740명(25.23)으로 그 뒤를 이었음.

표 4-3-92. 뇌내출혈 발생 환자에서 위험구간(접종 후 1-28일) 내에 발생한 경우와 대조구간 내에 발생한 경우의 인구학적 특성

Characteristics	Total (%)	Events in risk period (%)	Events in control period (%)
Total	4,617	598	4,019
Age			
18-29	62 (1.34)	15 (2.51)	47 (1.17)
30-49	957 (20.73)	107 (17.89)	850 (21.15)
50-64	1,826 (39.55)	247 (41.30)	1,579 (39.29)
65-74	855 (18.52)	118 (19.73)	737 (18.34)
Over 75	917 (19.86)	111 (18.56)	806 (20.05)
Gender			
Male	1,673 (36.24)	194 (32.44)	1,479 (36.80)
Female	2,944 (63.76)	404 (67.56)	2,540 (63.20)
Comorbidities			
Hypertension	1,869 (40.48)	248 (41.47)	1,621 (40.33)
Diabetes mellitus	851 (18.43)	111 (18.56)	740 (18.41)
Hyperlipidemia	1,796 (38.90)	237 (39.63)	1,559 (38.79)
Atrial fibrillation	81 (1.75)	10 (1.67)	71 (1.77)
Charlson comorbidity index			
0-4	4,343 (94.07)	564 (94.31)	3,779 (94.03)
5 +	274 (5.93)	34 (5.69)	240 (5.97)
Type of vaccination			
AstraZeneca	255 (5.52)	77 (12.88)	178 (4.43)
AstraZeneca-AstraZeneca	740 (16.03)	139 (23.24)	601 (14.95)
AstraZeneca-Pfizer	74 (1.60)	20 (3.34)	54 (1.34)
Janssen	51 (1.10)	6 (1.00)	45 (1.12)
Moderna	126 (2.73)	34 (5.69)	92 (2.29)
Moderna-Moderna	272 (5.89)	41 (6.86)	231 (5.75)
Pfizer	200 (4.33)	118 (19.73)	82 (2.04)
Pfizer-AstraZeneca	1 (0.02)	1 (0.17)	-
Pfizer-Pfizer	1,214 (26.29)	162 (27.09)	1,052 (26.18)
Vaccine doses			
1st dose only	2,316 (50.16)	235 (39.30)	2,081 (51.78)
2nd dose	2301 (49.84)	363 (60.70)	1,938 (48.22)

- 뇌내출혈 발생 환자의 연령 분포는 위험구간 내 발생한 경우와 대조구간 내 발생한 경우 모두 50–64세가 각각 247명(41.30%), 1,579명(39.29%)로 가장 많았으며, 나머지 연령대의 분포에서도 두 구간 간에 뚜렷한 차이를 보이지는 않았음.
- 뇌내출혈 발생 환자의 성별 분포는 위험구간에 발생한 경우 여성의 분율이 67.56%, 대조구간에 발생한 경우 63.20%로 나타남.
- 고혈압, 당뇨병, 고지혈증, 심방세동의 유병률은 위험구간에 뇌내출혈이 발생한 경우와 대조구간에 발생한 경우에서 비슷하였음. 찰슨동반질환지수에서도 두 구간에서 비슷한 분포를 보임.
- 백신 종류별로 보았을 때, 위험구간에 뇌내출혈이 발생한 경우에는 화이자백신-화이자백신 접종을 실시한 사람이 162명(27.09%)으로 가장 많았고, 아스트라제네카백신-아스트라제네카백신 접종을 실시한 사람이 139명(23.24%), 화이자백신 1회 접종만 실시한 사람이 118명(19.73%)으로 그 뒤를 이었음. 대조구간에 뇌내출혈이 발생한 경우에는 화이자백신-화이자백신 접종을 실시한 사람이 1,052명(26.18%)으로 마찬가지로 가장 많았으며 아스트라제네카-아스트라제네카백신 접종을 실시한 사람이 601명(14.95%), 모더나-모더나백신 접종을 실시한 사람이 231명(5.75%) 순으로 나타남.

○ 코로나19백신 접종 및 뇌내출혈 발생 시기 분포

- 2021년 1월 1일을 0일로 하여 10월 31일까지의 코로나19백신 접종 및 뇌내출혈 발생 시기의 분포는 아래와 같았음.

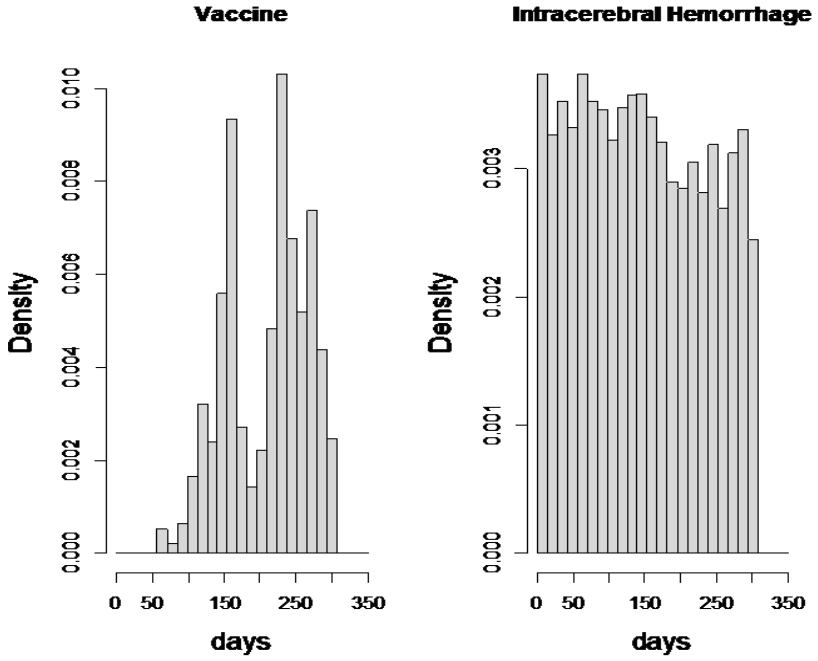


그림 4-3-25. 코로나19백신 접종 및 뇌내출혈 발생 시기 분포

• 코로나19백신 1차 및 2차 접종 시기를 기준으로 뇌내출혈 발생까지의 시간간격을 확인하였을 때 백신 접종 직전 기간에는 뇌내출혈 발생이 급격히 감소하는 양상을 보였음.

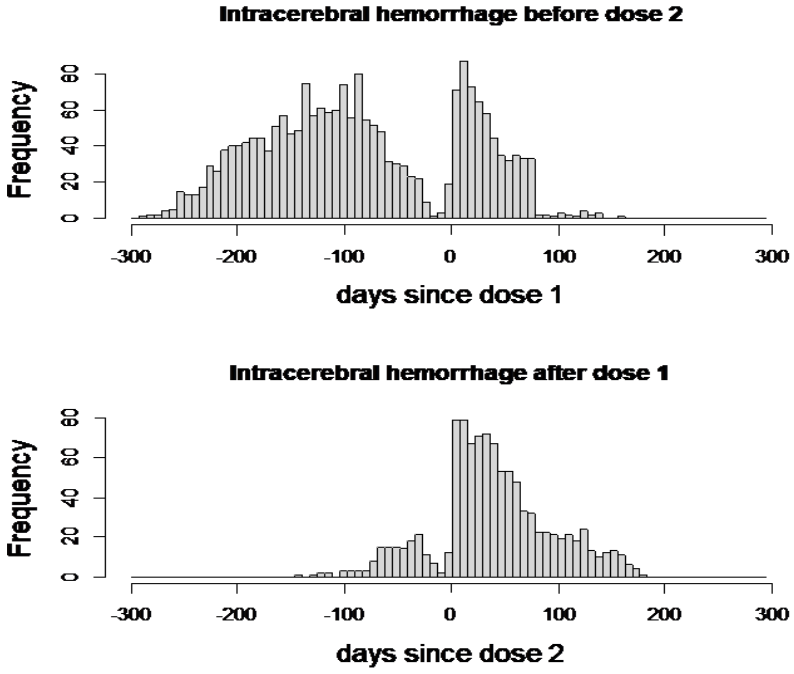


그림 4-3-26. 코로나19백신 접종과 뇌내출혈 발생 간 시간간격

○ 뇌내출혈 발생 후 시간에 따른 사망

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

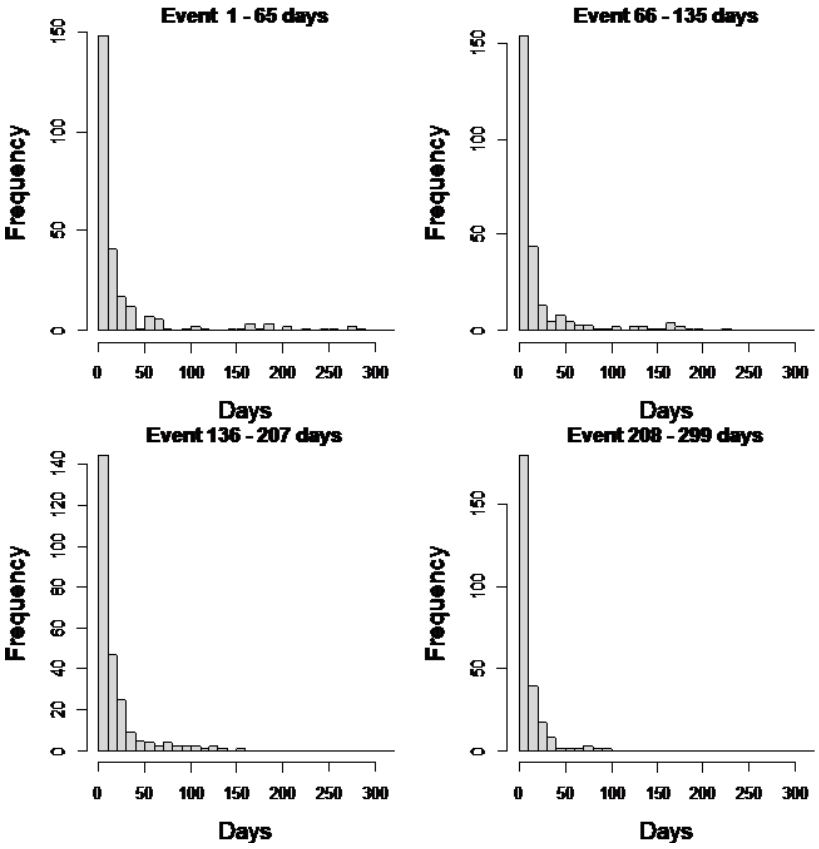


그림 4-3-27. 뇌내출혈 발생으로부터 사망까지의 간격

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

표 4-3-93. 뇌내출혈 발생으로부터 시간 간격에 따른 사망발생

Risk period (days)	Events	Relative Incidence (95% CI)
control period	154	-
0 to 7 days	535	47.86 (23.00-99.60)
8 to 14 days	189	20.05 (9.82-40.94)
15 to 28 days	157	8.67 (4.39-17.12)
29 to 60 days	89	2.42 (1.31-4.48)
61 to 90 days	38	1.21 (0.67-2.18)

○ 뇌내출혈 관련 사망을 고려한 modified SCCS 분석결과

- 위의 결과를 바탕으로 뇌내출혈 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), 뇌내출혈 발생일로부터 60일까지의 뇌내출혈 관련 사망에 대해서는 사망을 무시하고 연구기간종료시점까지 추적관찰을 지속하는 분석(Model 3)을 수행하였음.
- 이때 백신접종 당일에 발생한 뇌내출혈의 경우 백신 접종과의 전후관계를 확인하기 어려우므로 위험구간 및 대조구간으로 포함하지 않고 따로 확인하였음.

표 4-3-94. 뇌내출혈 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	4,016	1 (ref)	1 (ref)	1 (ref)
Dose 1:				
Day 0	2	0.14 (0.04-0.57)	0.08 (0.02-0.34)	0.14 (0.04-0.57)
Days 1 to 28	303	0.82 (0.72-0.94)	0.55 (0.46-0.65)	0.83 (0.72-0.95)
Dose 2:				
Day 0	2	0.15 (0.04-0.61)	0.10 (0.03-0.41)	0.15 (0.04-0.61)
Day 1 to 28	294	0.87 (0.75-1.02)	0.66 (0.55-0.78)	0.88 (0.75-1.02)
Both doses:				
Day 0	4	0.14 (0.05-0.39)	0.09 (0.03-0.23)	0.15 (0.05-0.39)
Days 1 to 28	597	0.83 (0.74-0.94)	0.56 (0.48-0.66)	0.84 (0.74-0.95)

- Model 1에서는 코로나19백신 1차 접종과 뇌내출혈 발생 간의 관련성은 IRR 0.82 (95% CI, 0.72-0.94)로 유의한 위험의 감소를 보였고, 2차 접종과의 관련성은 IRR 0.87 (95% CI, 0.75-1.02)로 유의하지 않았음. 1차 접종과 2차 접종의 효과 간에 유의한 차이가 없어(p-value=0.49) 통합된 효과를 평가하였을 때 IRR 0.83 (95% CI, 0.74-0.94)로 유의한 위험의 감소가 나타남. 사망 시점에 추적관찰을 종료한 Model 2에서는 코로나19백신과 뇌내출혈 간의 관련성이 IRR 0.56 (95%CI 0.48-0.66)로 보호효과를 갖는 것으로 나타남. 뇌내출혈과 관련있는 것으로 보이는 60일 내 사망은 무시하고 그 이후 발생한 사망에 대해서만 사망시점에 추적관찰을 종료한 Model 3에서는 IRR 0.84 (95% CI, 0.74-0.95)로 보호효과를 가지는 것으로 나타남.
- 최종 모형인 Model 3을 이용하여 연령군, 성별, 동반질환(고혈압, 당뇨병, 고지혈증, 심방세동) 유무, 찰슨동반질환지수, 접종백신 종류에 따라 소그룹분석을 수행하였음.

○ 소그룹분석 결과

표 4-3-95. 뇌내출혈 관련 사망을 고려한 modified SCCS 소그룹분석 결과

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	15	47	5.92 (1.96-17.87)	8.91 (1.01-78.32)	6.21 (2.12-18.22)
30-49	107	850	0.79 (0.54-1.16)	0.76 (0.45-1.28)	0.80 (0.54-1.17)
50-64	247	1,579	0.85 (0.68-1.05)	0.84 (0.64-1.09)	0.85 (0.70-1.03)
65-74	118	737	0.80 (0.55-1.15)	0.95 (0.67-1.36)	0.87 (0.67-1.13)
Over 75	111	806	0.75 (0.54-1.05)	0.86 (0.63-1.18)	0.79 (0.60-1.04)
Gender					
Male	194	1,479	0.77 (0.60-0.99)	0.79 (0.59-1.06)	0.76 (0.61-0.96)
Female	404	2,540	0.85 (0.72-1.01)	0.92 (0.77-1.10)	0.87 (0.76-1.01)
Comorbidities					
Hypertension	248	1,621	0.72 (0.58-0.90)	0.83 (0.67-1.04)	0.75 (0.63-0.89)
Diabetes mellitus	111	740	0.62 (0.44-0.87)	0.96 (0.71-1.31)	0.75 (0.58-0.96)
Hyperlipidemia	237	1,559	0.66 (0.53-0.83)	0.86 (0.69-1.08)	0.73 (0.60-0.87)
Atrial fibirllation	10	71	1.26 (0.44-3.63)	1.16 (0.43-3.15)	1.21 (0.54-2.70)
Charlson comorbidity index					
0-4	564	3,779	0.82 (0.71-0.95)	0.85 (0.73-1.00)	0.83 (0.73-0.94)
5 +	34	240	0.91 (0.49-1.67)	1.21 (0.71-2.04)	1.05 (0.68-1.61)
Type of vaccination					
AstraZeneca	216	779	0.68 (0.54-0.85)	0.71 (0.55-0.92)	0.69 (0.57-0.83)
Pfizer	280	1,134	0.71 (0.58-0.87)	0.75 (0.60-0.93)	0.72 (0.61-0.86)

* 백신접종 당일은 위험구간 및 대조구간에서 제외

- 기저특성에 따른 소그룹분석 결과, 18-29세 연령에서는 1차접종과 2차접종 후 각각의 위험구간에서의 뇌내출혈 발생위험이 모두 유의하게 높아지는 것으로 나타났으며, 1차접종과 2차접종을 통합하여 확인하였을 때에도 위험구간에서의 위험이 대조구간 대비 6.21배(95% CI, 2.12-18.22)로 유의한 위험 증가가 나타남. 이외에 다른 연령군에서는 위험구간에서의 위험 증가가 나타나지 않았으며, 다른 특성별로 보았을 때 남성, 고혈압 동반, 당뇨병 동반, 고지혈증 동반, 찰슨 동반질환지수 4 미만, 아스트라제네카 백신 접종, 화이자 백신 접종 등의 소그룹에서는 대조구간 대비 위험구간에서의 뇌내출혈 발생 위험이 유의하게 낮아지는 것으로 나타남.
- 이후 위험구간의 길이를 조정하면서 위험구간 내 뇌내출혈의 발생위험을 확인하는 민감도 분석을 수행하였음.

○ 민감도 분석 결과

표 4-3-96. 뇌내출혈에 대한 modified SCCS의 Sensitivity risk window analysis 결과

Risk window	Events		Relative incidence (95% CI)	
	Control interval	Risk interval	Control interval	Risk interval
35 days	3,879	734	1 (ref)	0.86 (0.76-0.97)
28 days	4,016	597	1 (ref)	0.84 (0.74-0.95)
21 days	4,154	459	1 (ref)	0.84 (0.74-0.95)
14 days	4,294	319	1 (ref)	0.89 (0.78-1.02)
7 days	4,455	158	1 (ref)	0.89 (0.75-1.06)

백신접종 당일은 위험구간 및 대조구간에서 제외
* 1,2차 접종에 대한 Combined effect 결과임

- 위험구간을 조정하면서 각각의 대조구간 대비 위험구간 내 뇌내출혈 발생위험을 확인한 결과 전체적으로 비슷한 수준에서 위험이 감소하는 경향이 나타남. Risk interval을 35일, 21일로 설정했을 때에는 28일 Risk interval에서와 마찬가지로 위험 감소의 통계적 유의성이 확인됨.

▣ 지주막하출혈

○ 연구대상자 선정

- 2021년 1월 1일부터 10월 31일까지 지주막하출혈로 2일 이상 입원하여 입원기간 내 CT 또는 MRI 검사를 시행한 환자는 12,973명이었음.
- 대상자 중 입원 이전 1년간 뇌졸중으로 진단받은 환자, 지주막하출혈 발생 이전 7일 이내에 질병이환 및 사망의 외인 이력이 있었던 환자, 관찰기간 내 코로나19 확진 환자를 제외한 관찰기간 내 지주막하출혈이 처음 발생한 환자는 8,680명이었으며, 이중 외국인, 코로나19백신 임상시험 참가자, 코로나19백신 1차 접종정보 누락자, 동일 차수에 2회 이상 접종자, 코로나19백신 3차 접종 완료자를 제외한 8,519명을 지주막하출혈 분석대상자로 포함하였음. 이 중 코로나19 백신접종자는 5,217명, 비접종자는 3,302명이었음.

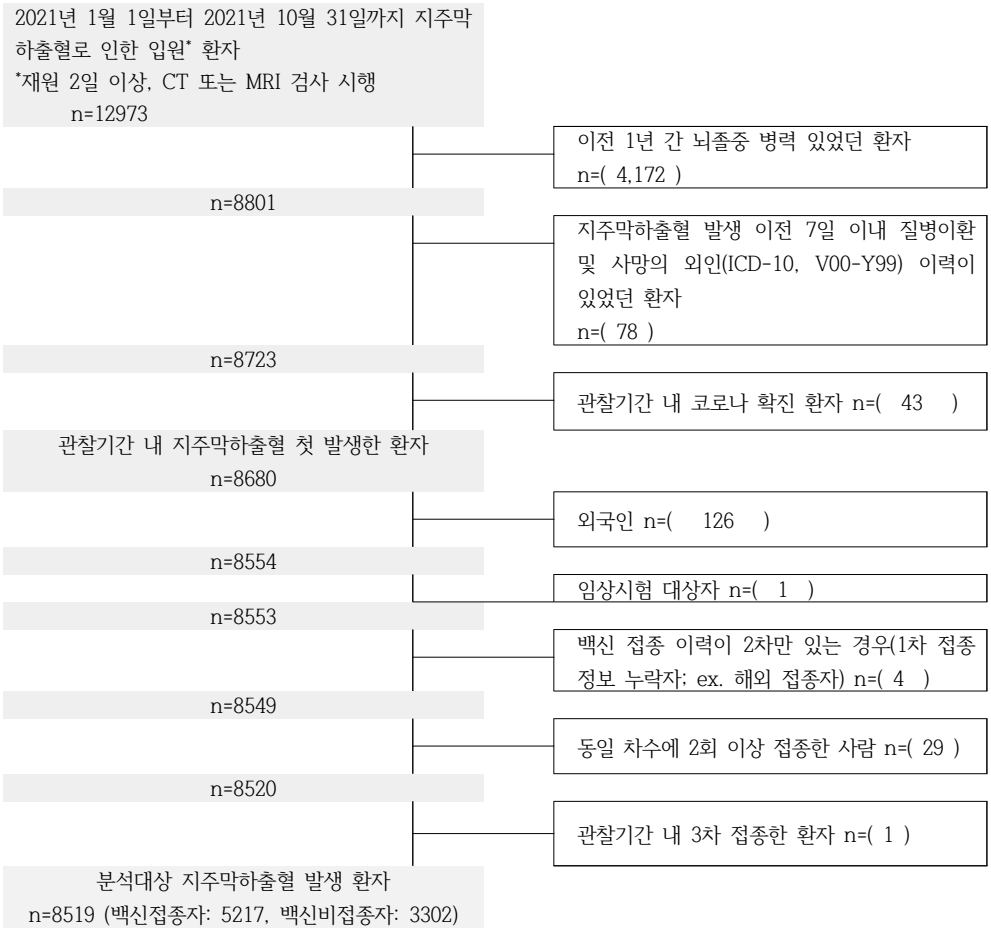


그림 4-3-28. 지주막하출혈 연구대상자 선정 Flow chart

○ 지주막하출혈 발생 환자의 인구학적 특성

• 2021년 1월부터 10월까지 지주막하출혈이 발생한 환자 8,519명의 인구학적 특성은 표 4-3-97과 같았음.

표 4-3-97. 지주막하출혈 발생 환자에서 코로나19백신 접종한 경우와 접종하지 않은 경우의 인구학적 특성

Characteristics	Total (%)	Vaccinated case (%)	Non-Vaccinated case (%)
Total	8,519	5,217	3,302
Age			
18-29	103 (1.21)	57 (1.09)	46 (1.39)
30-49	1,206 (14.16)	639 (12.25)	567 (17.17)
50-64	2,799 (32.86)	1,730 (33.16)	1,069 (32.37)
65-74	1,626 (19.09)	1,056 (20.24)	5,70 (17.26)
Over 75	2,785 (32.69)	1,735 (33.26)	1,050 (31.80)
Gender			
Male	4,612 (54.14)	2,865 (54.92)	1747 (52.91)
Female	3,907 (45.86)	2,352 (45.08)	1,,555 (47.09)
Comorbidities			
Hypertension	3,998 (46.93)	2,504 (48.00)	1,494 (45.25)
Diabetes mellitus	2,337 (27.43)	1,451 (27.81)	886 (26.83)
Hyperlipidemia	3,574 (41.95)	2,329 (44.64)	1,245 (37.70)
Atrial fibrillation	462 (5.42)	279 (5.35)	183 (5.54)
Charlson comorbidity index			
0-4	7,543 (88.54)	4,652 (89.17)	2,891 (87.55)
5 +	976 (11.46)	565 (10.83)	411 (12.45)
Type of vaccination			
AstraZeneca	443 (5.20)	443 (8.49)	-
AstraZeneca-AstraZeneca	1,533 (18.00)	1,533 (29.38)	-
AstraZeneca-Pfizer	127 (1.49)	127 (2.43)	-
Janssen	77 (0.90)	77 (1.48)	-
Moderna	215 (2.52)	215 (4.12)	-
Moderna-Moderna	343 (4.03)	343 (6.57)	-
Pfizer	358 (4.20)	358 (6.86)	-
Pfizer-AstraZeneca	1 (0.01)	1 (0.02)	-
Pfizer-Pfizer	2,120 (24.89)	2,120 (40.64)	-
Vaccine doses			
1st dose only	1,093 (12.83)	1,093 (20.95)	-
2nd dose	4,124 (48.41)	4,124 (79.05)	-

• 지주막하출혈 발생 환자의 연령 분포는 백신접종군에서 75세 이상이 1,735명(33.26)로 가장 많았으며, 50–64세가 1,730명(33.16), 65–74세가 1,056명(20.24) 순으로 나타남. 백신비접종군에서는 50–64세가 1,069명(32.37), 75세 이상이 1,050명(31.80), 65–74세가 570명(17.26) 순으로 나타나 백신비접종군에 비해 접종군에서 50세 이상 연령층의 분율이 다소 높았으나 전체적으로 두 군 간 연령 분포는 유사하였음.

- 지주막하출혈 발생 환자의 성별 분포는 백신접종군에서 남성이 54.92%, 백신비접종군에서 52.91%로 나타남.
- 동반질환의 유병률은 대부분 두 군 간에 유사하였으나, 고지혈증의 유병률은 백신접종군에서 44.64%로 비접종군의 37.70%에 비해 다소 높았음. 찰슨동반질환지수에서도 두 군 간 큰 차이는 없었으며 5점 이상인 환자의 분율이 백신접종군과 비접종군에서 각각 10.83%, 12.45%로 나타남.
- 백신 종류별로 보았을 때, 백신접종군의 경우 화이자백신-화이자백신 접종을 실시한 사람이 2,120명(40.64)으로 가장 많았고, 아스트라제네카백신-아스트라제네카백신 접종을 실시한 사람이 1,533명(29.38)으로 그 뒤를 이었음.

표 4-3-98. 지주막하출혈 발생 환자에서 위험구간(접종 후 1-28일) 내에 발생한 경우와 대조구간 내에 발생한 경우의 인구학적 특성

Characteristics	Total (%)	Events in risk period (%)	Events in control period (%)
Total	8,519	1,068	7,451
Age			
18-29	103 (1.21)	18 (1.69)	85 (1.14)
30-49	1,206 (14.16)	129 (12.08)	1,077 (14.45)
50-64	2,799 (32.86)	348 (32.58)	2,451 (32.89)
65-74	1,626 (19.09)	228 (21.35)	1,398 (18.76)
Over 75	2,785 (32.69)	345 (32.30)	2,440 (32.75)
Gender			
Male	4,612 (54.14)	578 (54.12)	4,034 (54.14)
Female	3,907 (45.86)	490 (45.88)	3,417 (45.86)
Comorbidities			
Hypertension	3,998 (46.93)	510 (47.75)	3,488 (46.81)
Diabetes mellitus	2,337 (27.43)	311 (29.12)	2,026 (27.19)
Hyperlipidemia	,574 (41.95)	506 (47.38)	3,068 (41.18)
Atrial fibrillation	462 (5.42)	65 (6.09)	397 (5.33)
Charlson comorbidity index			
0-4	7,543 (88.54)	941 (88.11)	6,602 (88.61)
5 +	976 (11.46)	127 (11.89)	849 (11.39)
Type of vaccination			
AstraZeneca	443 (5.20)	134 (12.55)	309 (4.15)
AstraZeneca-AstraZeneca	1,533 (18.00)	241 (22.57)	1,292 (17.34)
AstraZeneca-Pfizer	127 (1.49)	35 (3.28)	92 (1.23)
Janssen	77 (0.90)	10 (0.94)	67 (0.90)
Moderna	215 (2.52)	55 (5.15)	160 (2.15)
Moderna-Moderna	343 (4.03)	42 (3.93)	301 (4.04)
Pfizer	358 (4.20)	211 (19.76)	147 (1.97)
Pfizer-AstraZeneca	1 (0.01)	1 (0.09)	-
Pfizer-Pfizer	2,120 (24.89)	339 (31.74)	1,781 (23.90)
Vaccine doses			
1st dose only	4,395 (51.59)	410 (38.39)	3,985 (53.48)
2nd dose	4,124 (48.41)	658 (61.61)	3,466 (46.52)

- 지주막하출혈 발생 환자의 연령 분포는 위험구간 내 발생한 경우 50–64세가 348명(32.58%)로 가장 많았고, 75세 이상이 345명(32.30%), 65–74세가 228명(21.35%) 순으로 나타남. 대조구간에서 지주막하출혈이 발생한 경우에는 50–64세가 2,451명(32.89%)으로 가장 많았으며, 75세 이상이 2,440명(32.75%), 65–74세가 1,398명(18.76%) 순으로 나타남.
- 지주막하출혈 발생 환자의 성별 분포는 위험구간에 발생한 경우 남성의 분율이 54.12%, 대조구간에 발생한 경우 54.14%로 두 구간에서 비슷하였음.
- 고혈압, 당뇨병, 고지혈증, 심방세동의 유병률은 두 구간 간에 큰 차이는 없었으나 위험구간에 지주막하출혈이 발생한 경우에서 대조구간에 발생한 경우보다 다소 높았음. 찰슨동반질환지수에서도 두 구간 간에 큰 차이는 없었으며 5점 이상인 환자의 분율이 위험구간과 대조구간에 지주막하 출혈이 발생한 경우에서 각각 11.89%, 11.39%로 나타남.
- 백신 종류별로 보았을 때, 위험구간에 지주막하출혈이 발생한 경우에는 화이자백신-화이자백신 접종을 실시한 사람이 339명(31.74%)으로 가장 많았고, 아스트라제네카백신-아스트라제네카백신 접종을 실시한 사람이 241명(22.57%), 화이자백신 1회 접종만 실시한 사람이 211명(19.76%) 순으로 나타남. 대조구간에 지주막하출혈이 발생한 경우에는 화이자백신-화이자백신 접종을 실시한 사람이 1,781명(23.90%)으로 마찬가지로 가장 많았으며 아스트라제네카-아스트라제네카백신 접종을 실시한 사람이 1,292명(17.34%), 아스트라제네카백신 1회 접종만 실시한 사람이 309명(4.15%) 순으로 나타남.

○ 코로나19백신 접종 및 지주막하출혈 발생 시기 분포

- 2021년 1월 1일을 0일로 하여 10월 31일까지의 코로나19백신 접종 및 신지주막하출혈 발생 시기의 분포는 아래와 같았음.

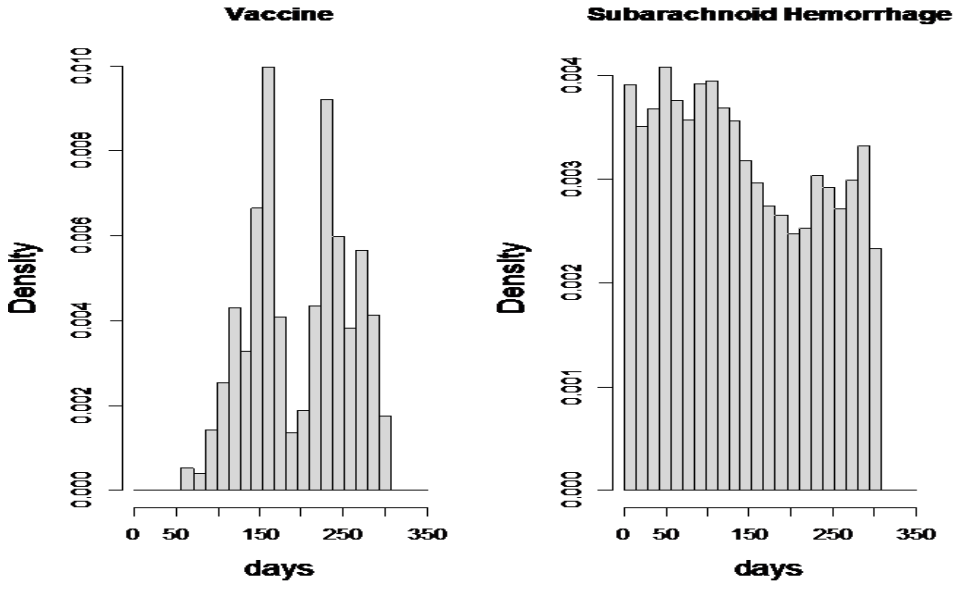


그림 4-3-29. 코로나19백신 접종 및 지주막하출혈 발생 시기 분포

• 코로나19백신 1차 및 2차 접종 시기를 기준으로 지주막하출혈 발생까지의 시간간격을 확인하였을 때 백신 접종 직전 기간에는 지주막하출혈 발생이 급격히 감소하는 양상을 보였음.

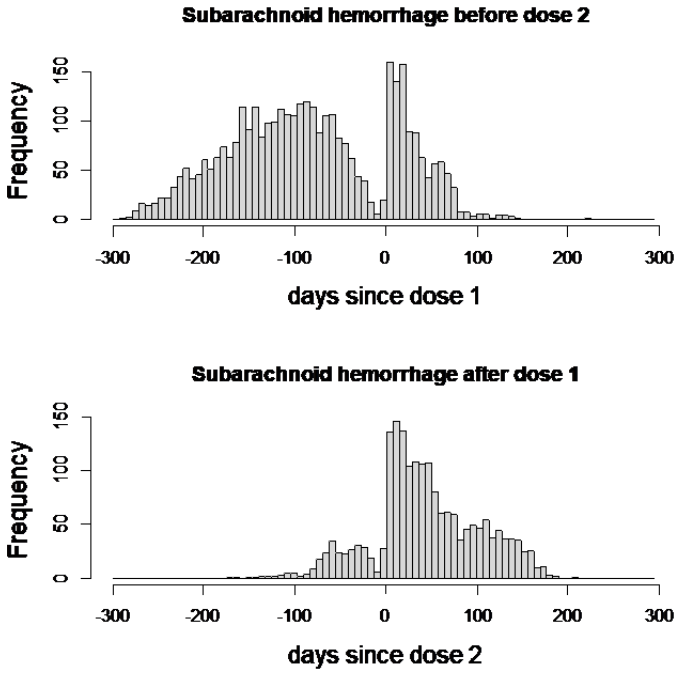


그림 4-3-30. 코로나19백신 접종과 지주막하출혈 발생 간 시간간격

○ 지주막하출혈 발생 후 시간에 따른 사망

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

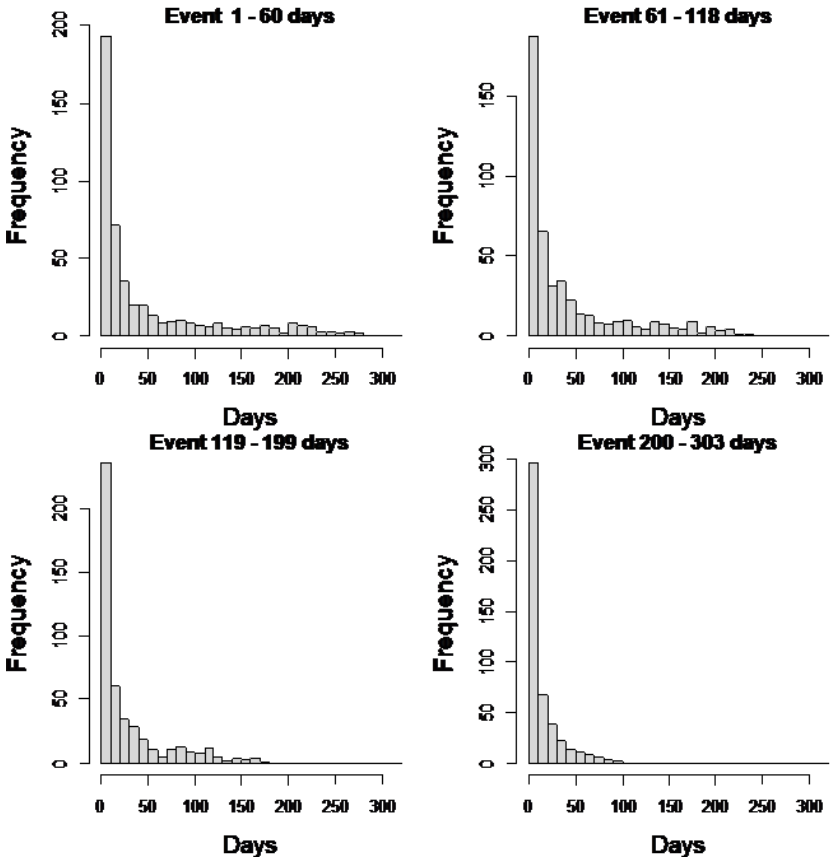


그림 4-3-31. 지주막하출혈 발생으로부터 사망까지의 간격

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

표 4-3-99. 지주막하출혈 발생으로부터 시간 간격에 따른 사망발생

Risk period (days)	Events	Relative Incidence (95% CI)
control period	664	-
0 to 7 days	769	15.44 (10.43-22.86)
8 to 14 days	292	6.97 (4.73-10.27)
15 to 28 days	273	3.45 (2.39-4.99)
29 to 60 days	298	1.89 (1.37-2.60)
61 to 90 days	127	1.04 (0.77-1.41)

○ 지주막하출혈 관련 사망을 고려한 modified SCCS 분석결과

- 위의 결과를 바탕으로 지주막하출혈 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), 지주막하출혈 발생일로부터 60일까지의 지주막하출혈 관련 사망에 대해서는 사망을 무시하고 연구기간종료시점까지 추적관찰을 지속하는 분석(Model 3)을 수행하였음.

- 이때 백신접종 당일에 발생한 지주막하출혈의 경우 백신 접종과의 전후관계를 확인하기 어려우므로 위험구간 및 대조구간으로 포함하지 않고 따로 확인하였음.

표 4-3-100. 지주막하출혈 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	7,438	1 (ref)	1 (ref)	1 (ref)
Dose 1:				
Day 0	8	0.37 (0.19-0.75)	0.26 (0.13-0.51)	0.38 (0.19-0.76)
Days 1 to 28	543	1.02 (0.92-1.14)	0.78 (0.69-0.88)	1.04 (0.94-1.15)
Dose 2:				
Day 0	9	0.48 (0.25-0.92)	0.35 (0.19-0.67)	0.48 (0.25-0.94)
Day 1 to 28	521	1.08 (0.97-1.21)	0.89 (0.79-1.01)	1.09 (0.98-1.22)
Both doses:				
Day 0	17	0.42 (0.26-0.68)	0.29 (0.18-0.47)	0.42 (0.26-0.69)
Days 1 to 28	1,064	1.04 (0.95-1.14)	0.80 (0.72-0.89)	1.05 (0.97-1.15)

* Model 1: 모든 사망을 무시하고 연구기간종료시점(2021년 10월 31일)까지 관찰
* Model 2: 사망 시점에 추적관찰을 종료하여 분석
* Model 3: 지주막하출혈 발생 이후 60일까지의 사망의 경우 무시하고, 그 이후에 발생한 사망에 대해서는 사망 시점에 추적관찰을 종료

- Model 1에서는 코로나19백신 1차 접종 후 위험구간에서의 지주막하출혈 발생위험은 대조구간에서의 발생에 비해 IRR 1.02 (95% CI, 0.92-1.14)로 유의한 차이를 보이지 않았고, 2차 접종과의 관련성 또한 IRR 1.08 (95% CI, 0.97-1.21)로 유의하지 않았음. 1차 접종과 2차 접종의 효과간에 유의한 차이가 없어(p-value=0.41) 통합된 효과를 평가하였을 때 IRR 1.04 (95% CI, 0.95-1.14)로 유의한 관련성을 보이지 않았음. 사망 시점에 추적관찰을 종료한 Model 2에서는 코로나19백신과 지주막하출혈 간의 관련성이 IRR 0.80 (95%CI 0.72-0.89)로 보호효과를 가지는 것으로 나타남. 지주막하출혈과 관련있는 것으로 보이는 60일 내 사망은 무시하고 그 이후 발생한 사망에 대해서만 사망시점에 추적관찰을 종료한 Model 3에서는 IRR 1.05 (95% CI, 0.97-1.15)로 유의한 관련성을 보이지 않았음.
- 최종 모형인 Model 3을 이용하여 연령군, 성별, 동반질환(고혈압, 당뇨병, 고지혈증, 심방세동) 유무, 찰슨동반질환지수, 접종백신 종류에 따라 소그룹분석을 수행하였음.

○ 소그룹분석 결과

표 4-3-101. 지주막하출혈 관련 사망을 고려한 modified SCCS 소그룹분석 결과

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	18	85	1.13 (0.43-2.94)	1.97 (0.61-6.42)	1.22 (0.50-3.00)
30-49	129	1,077	1.17 (0.83-1.67)	0.75 (0.46-1.21)	1.21 (0.87-1.69)
50-64	348	2,451	0.97 (0.81-1.18)	1.03 (0.82-1.28)	0.98 (0.83-1.17)
65-74	228	1,398	1.09 (0.85-1.41)	1.09 (0.83-1.43)	1.09 (0.89-1.33)
Over 75	345	2,440	0.92 (0.77-1.11)	1.08 (0.90-1.30)	0.98 (0.84-1.13)
Gender					
Male	578	4,034	1.01 (0.87-1.16)	1.18 (1.01-1.37)	1.05 (0.93-1.19)
Female	490	3,417	1.07 (0.92-1.24)	1.01 (0.86-1.19)	1.05 (0.92-1.19)
Comorbidities					
Hypertension	510	3,488	1.10 (0.95-1.27)	1.00 (0.86-1.17)	1.07 (0.95-1.20)
Diabetes mellitus	311	2,026	1.13 (0.94-1.36)	1.02 (0.83-1.25)	1.10 (0.94-1.29)
Hyperlipidemia	506	3,068	1.13 (0.97-1.31)	1.12 (0.96-1.31)	1.13 (0.99-1.28)
Atrial fibirllation	65	397	1.29 (0.87-1.91)	1.02 (0.66-1.57)	1.18 (0.85-1.63)
Charlson comorbidity index					
0-4	941	6,602	1.01 (0.91-1.13)	1.12 (1.00-1.26)	1.04 (0.95-1.15)
5 +	127	849	1.29 (0.96-1.72)	0.94 (0.67-1.31)	1.16 (0.90-1.48)
Type of vaccination					
AstraZeneca	375	1,601	0.93 (0.81-1.08)	1.04 (0.90-1.21)	0.96 (0.85-1.09)
Pfizer	550	1,928	0.91 (0.77-1.08)	0.93 (0.76-1.13)	0.91 (0.79-1.05)

- 기저특성에 따른 소그룹분석 결과 대부분의 소그룹에서 코로나19백신과 지주막하출혈 간의 관련성은 유의하지 않은 것으로 나타남. 남성에서 2차접종 후 위험구간에서의 지주막하출혈 발생위험이 대조구간 대비 1.18배(95% CI, 1.01-1.37)로 근소하게 증가하는 것으로 나타났으나 1차접종과 2차접종을 통합하여 확인하였을 때는 유의하지 않았음.
- 이후 위험구간의 길이를 조정하면서 위험구간 내 지주막하출혈의 발생위험을 확인하는 민감도 분석을 수행하였음.

○ 민감도 분석 결과

표 4-3-102. 지주막하출혈에 대한 modified SCCS의 Sensitivity risk window analysis 결과

Risk window	Events		Relative incidence (95% CI)	
	Control interval	Risk interval	Control interval	Risk interval
35 days	7,243	1,259	1 (ref)	1.03 (0.94-1.13)
28 days	7,438	1,064	1 (ref)	1.05 (0.97-1.15)
21 days	7,632	870	1 (ref)	1.11 (1.02-1.22)
14 days	7,934	568	1 (ref)	1.02 (0.93-1.13)
7 days	8,216	286	1 (ref)	1.01 (0.89-1.15)

* 백신접종 당일은 위험구간 및 대조구간에서 제외
* 1, 2차 접종에 대한 Combined effect 결과임

- Risk interval을 21일로 조정했을 때에는 코로나19백신과 지주막하출혈 간의 관련성이 IRR 1.11 (95% CI, 1.02-1.22)로 Risk interval을 28일로 설정했을 때와 달리 위험구간에서 지주막하출혈의 유의한 위험의 증가가 나타남. 이외에 35일, 28일, 14일, 7일 위험구간에서는 비슷한 수준의 상대위험도로 코로나19백신과 지주막하출혈 발생 간에 유의한 관련성을 보이지 않았음.

▣ 허혈성 뇌졸중

○ 연구대상자 선정

- 2021년 1월 1일부터 10월 31일까지 뇌경색으로 2일 이상 입원하여 입원기간 내 CT 또는 MRI 검사를 시행한 환자는 66,390명이었음.
- 대상자 중 입원 이전 1년간 뇌졸중으로 진단받은 환자, 뇌경색 발생 이전 7일 이내에 질병이환 및 사망의 외인 이력이 있었던 환자, 관찰기간 내 코로나19 확진 환자를 제외한 관찰기간 내 뇌경색이 처음 발생한 환자는 48,560명이었으며, 이중 외국인, 코로나19백신 임상시험 참가자, 코로나19백신 1차 접종정보 누락자, 동일 차수에 2회 이상 접종자, 코로나19백신 3차 접종 완료자를 제외한 47,427명을 뇌경색 분석대상자로 포함하였음. 이 중 코로나19백신 접종자는 36,747명, 비접종자는 10,680명이었음.

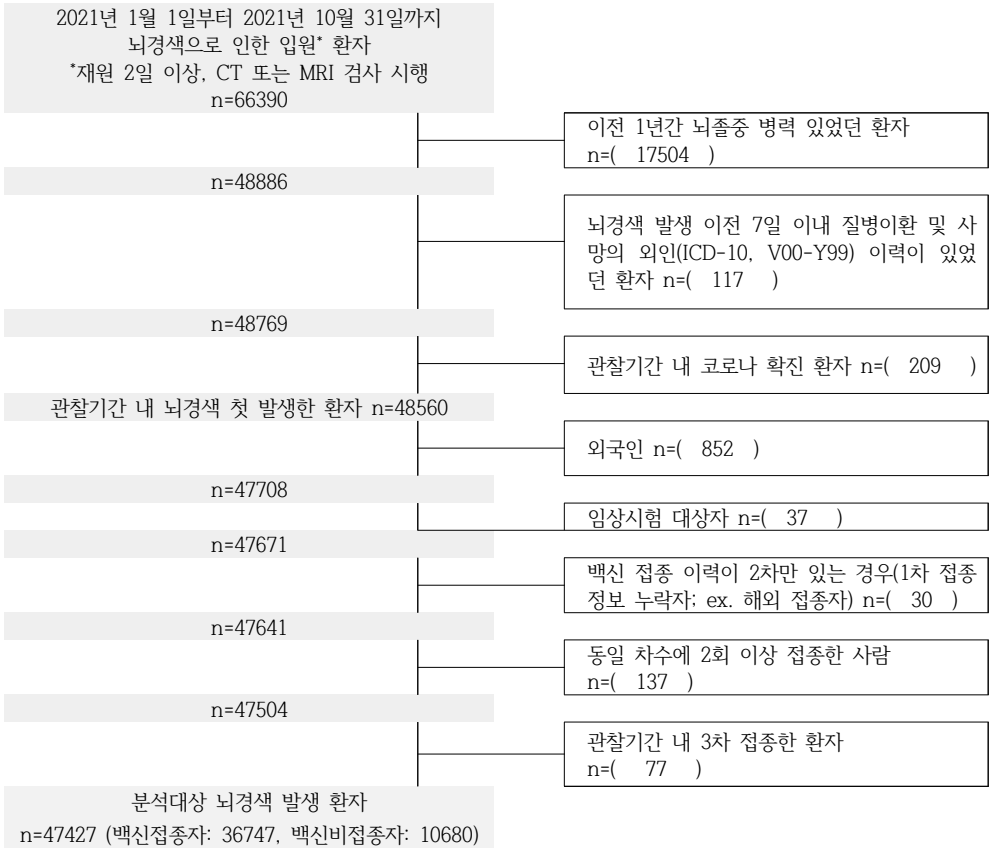


그림 4-3-32. 뇌경색 연구대상자 선정 Flow chart

○ 뇌경색 발생 환자의 인구학적 특성

• 2021년 1월부터 10월까지 뇌경색이 발생한 환자 47,427명의 인구학적 특성은 표 4-3-103과 같았음.

표 4-3-103. 뇌경색 발생 환자에서 코로나19백신 접종한 경우와 접종하지 않은 경우의 인구학적 특성

Characteristics	Total (%)	Vaccinated case (%)	Non-Vaccinated case (%)
Total	47,427	36,747	10,680
Age			
18-29	180 (0.38)	113 (0.31)	67 (0.63)
30-49	2,804 (5.91)	1,834 (4.99)	970 (9.08)
50-64	12,012 (25.33)	9,343 (25.43)	2,669 (24.99)
65-74	11,549 (24.35)	9,499 (25.85)	2,050 (19.19)
Over 75	20,882 (44.03)	15,958 (43.43)	4,924 (46.10)
Gender			
Male	27,510 (58.00)	21,723 (59.12)	5,787 (54.19)
Female	19,917 (42.00)	15,024 (40.88)	4,893 (45.81)
Comorbidities			
Hypertension	28,046 (59.14)	22,006 (59.89)	6,040 (56.55)
Diabetes mellitus	16,769 (35.36)	13,123 (35.71)	3,646 (34.14)
Hyperlipidemia	22,629 (47.71)	17,999 (48.98)	4,630 (43.35)
Atrial fibrillation	3,452 (7.28)	2,482 (6.75)	970 (9.08)
Charlson comorbidity index			
0-4	41,685 (87.89)	32,416 (88.21)	9,269 (86.79)
5 +	5,742 (12.11)	4,331 (11.79)	1,411 (13.21)
Type of vaccination			
AstraZeneca	1,899 (4.00)	1,899 (5.17)	-
AstraZeneca-AstraZeneca	12,422 (26.19)	12,422 (33.80)	-
AstraZeneca-Pfizer	525 (1.11)	525 (1.43)	-
Janssen	367 (0.77)	367 (1.00)	-
Moderna	816 (1.72)	816 (2.22)	-
Moderna-Moderna	1,701 (3.59)	1,701 (4.63)	-
Pfizer	1,649 (3.48)	1,649 (4.49)	-
Pfizer-AstraZeneca	1 (0.00)	1 (0.00)	-
Pfizer-Pfizer	17,367 (36.62)	17,367 (47.26)	-
Vaccine doses			
1st dose only	4,731 (9.98)	4,731 (12.87)	-
2nd dose	32,016 (67.51)	32,016 (87.13)	-

• 뇌경색 발생 환자의 연령 분포는 백신접종군에서 75세 이상이 15,958명(43.43%)로 가장 많았으며, 65–74세가 9,499명(25.85%), 50–64세가 9,343명(25.43%) 순으로 나타남. 백신비접종군에서는 75세 이상이 4,924명(46.10%), 50–64세가 2,669명(24.99%), 6–74세가 2,050명(19.19%) 순으로 나타남.

• 뇌경색 발생 환자의 성별 분포는 백신접종군에서 남성이 59.12%, 백신비접종군에서 54.19%로, 비접종군에 비해 접종군에서 남성의 분율이 다소 높았음.

- 고혈압, 당뇨병, 고지혈증의 유병률은 백신비접종군에 비해 백신접종군에서 약간 높았으며, 심방세동의 유병률은 백신비접종군에서 더 높았음. 찰슨동반질환지수에서는 백신비접종군에서 5점 이상인 환자가 13.21%로 백신접종군의 11.79%에 비해 근소하게 높았음.
- 백신 종류별로 보았을 때, 백신접종군의 경우 화이자백신-화이자백신 접종을 실시한 사람이 17,367명(47.26%)으로 가장 많았고, 아스트라제네카백신-아스트라제네카백신 접종을 실시한 사람이 12,422명(33.80%)으로 두 번째로 많았음.

표 4-3-104. 뇌경색 발생 환자에서 위험구간(접종 후 1-28일) 내에 발생한 경우와 대조구간 내에 발생한 경우의 인구학적 특성

Characteristics	Total (%)	Events in risk period (%)	Events in control period (%)
Total	47,427	6,939	40,488
Age			
18-29	180 (0.38)	29 (0.42)	151 (0.37)
30-49	2,804 (5.91)	339 (4.89)	2,465 (6.09)
50-64	12,012 (25.33)	1,826 (26.32)	10,186 (25.16)
65-74	11,549 (24.35)	1,842 (26.55)	9,707 (23.98)
Over 75	20,882 (44.03)	2,903 (41.84)	17,979 (44.41)
Gender			
Male	27,510 (58.00)	4,067 (58.61)	23,443 (57.90)
Female	19,917 (42.00)	2,872 (41.39)	17,045 (42.10)
Comorbidities			
Hypertension	28,046 (59.14)	4,102 (59.12)	23,944 (59.14)
Diabetes mellitus	16,769 (35.36)	2,446 (35.25)	14,323 (35.38)
Hyperlipidemia	22,629 (47.71)	3,391 (48.87)	19,238 (47.52)
Atrial fibrillation	3,452 (7.28)	473 (6.82)	2,979 (7.36)
Charlson comorbidity index			
0-4	41,685 (87.89)	6,167 (88.87)	35,518 (87.72)
5 +	5,742 (12.11)	772 (11.13)	4,970 (12.28)
Type of vaccination			
AstraZeneca	1,899 (4.00)	603 (8.69)	1,296 (3.20)
AstraZeneca-AstraZeneca	12,422 (26.19)	2,258 (32.54)	10,164 (25.10)
AstraZeneca-Pfizer	525 (1.11)	131 (1.89)	394 (0.97)
Janssen	367 (0.77)	36 (0.52)	331 (0.82)
Moderna	816 (1.72)	141 (2.03)	675 (1.67)
Moderna-Moderna	1,701 (3.59)	201 (2.90)	1,500 (3.70)
Pfizer	1,649 (3.48)	893 (12.87)	756 (1.87)
Pfizer-Pfizer	17,367 (36.62)	2,676 (38.56)	14,691 (36.28)
Vaccine doses			
1st dose only	15,411 (32.49)	1,673 (24.11)	13,738 (33.93)
2nd dose	32,016 (67.51)	5,266 (75.89)	26,750 (66.07)

- 뇌경색 발생 환자의 연령 분포는 위험구간 내 발생한 경우와 대조구간 내 발생한 경우 모두 75세 이상이 각각 2,903명(41.84%), 17,979명(44.41%)으로 가장 많았으며, 50–64세와 65–74세가 비슷한 분율로 그 뒤를 이었음.

- 뇌경색 발생 환자의 성별 분포는 남성의 분율이 위험구간에 발생한 경우와 대조구간에 발생한 경우에 각각 58.61%, 57.90%로 두 구간에서 유사하였음.
- 고혈압, 당뇨병, 고지혈증, 심방세동의 유병률은 위험구간에 뇌경색이 발생한 경우와 대조구간에 발생한 경우에서 큰 차이를 보이지 않았으며 찰슨동반질환지수에서도 5점 이상인 환자의 분율이 두 구간에서 유사하였음.
- 백신 종류별로 보았을 때, 위험구간에 뇌경색이 발생한 경우에는 화이자백신-화이자백신 접종을 실시한 사람이 2,676명(38.56%)으로 가장 많았고, 아스트라제네카백신-아스트라제네카백신 접종을 실시한 사람이 2,258명(32.54%), 화이자백신 1회 접종만 실시한 사람이 893명(12.87%) 순으로 나타남. 대조구간에 뇌경색이 발생한 경우에는 화이자백신-화이자백신 접종을 실시한 사람이 14,691명(36.28%)으로 마찬가지로 가장 많았으며 아스트라제네카-아스트라제네카백신 접종을 실시한 사람이 10,164명(25.10%), 모더나-모더나백신 접종을 실시한 사람이 1,500명(3.70%) 순으로 나타남.

○ 코로나19백신 접종 및 뇌경색 발생 시기 분포

- 2021년 1월 1일을 0일로 하여 10월 31일까지의 코로나19백신 접종 및 뇌경색 발생 시기의 분포는 아래와 같았음.

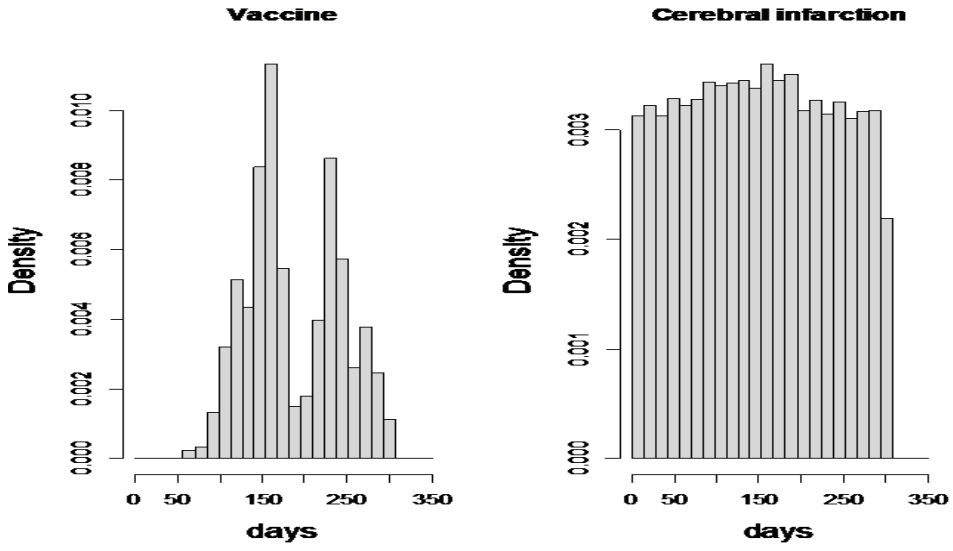


그림 4-3-33. 코로나19백신 접종 및 뇌경색 발생 시기 분포

- 코로나19백신 1차 및 2차 접종 시기를 기준으로 뇌경색 발생까지의 시간간격을 확인하였을 때 백신 접종 직전 기간에는 뇌경색 발생이 급격히 감소하는 양상을 보였음.

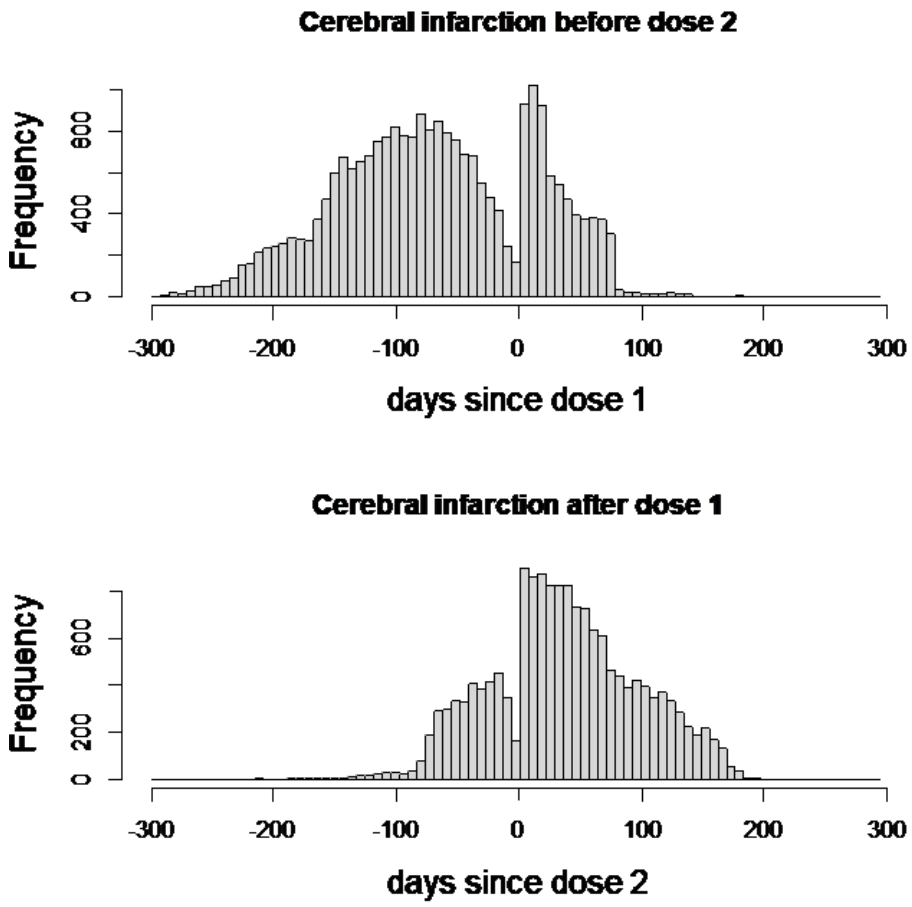


그림 4-3-34. 코로나19백신 접종과 뇌경색 발생 간 시간간격

○ 뇌경색 발생 후 시간에 따른 사망

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

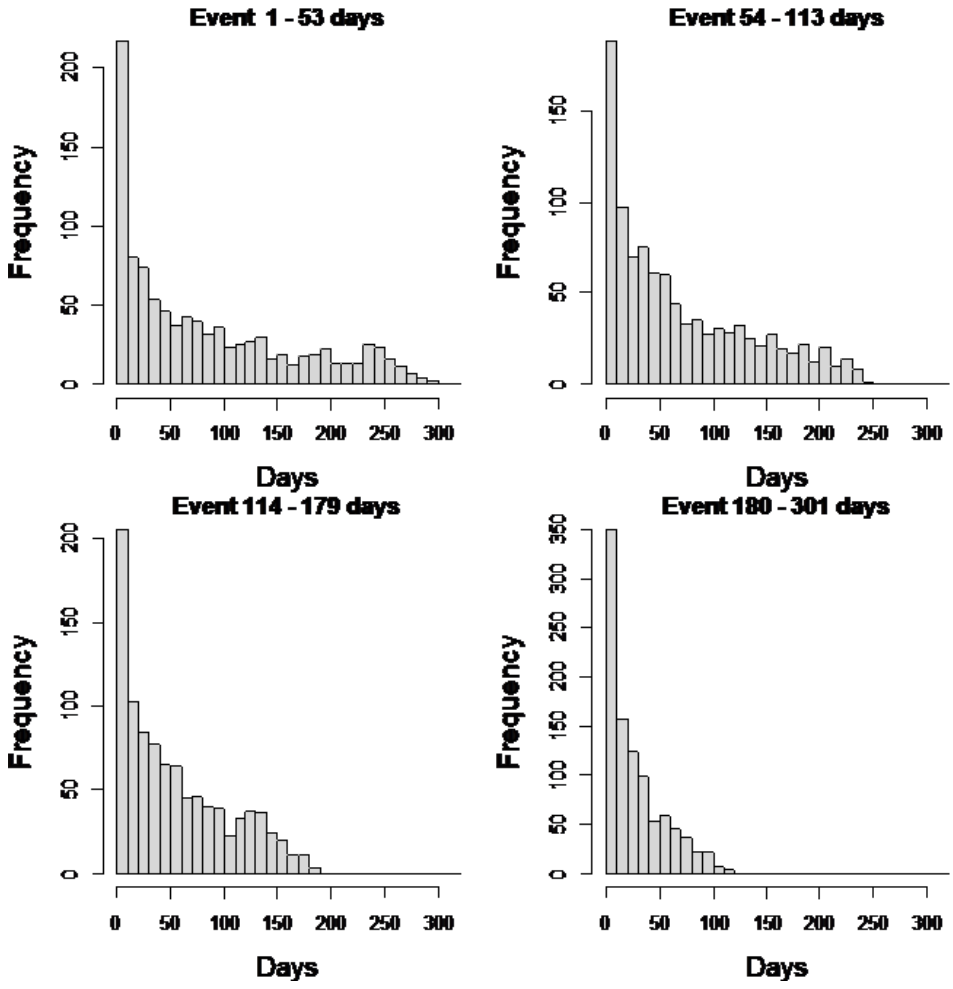


그림 4-3-35. 뇌경색 발생으로부터 사망까지의 간격

- 뇌경색 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 뇌경색 발생일로부터 60일까지 사망의 위험이 유의하게 높음을 확인함.

표 4-3-105. 뇌경색 발생으로부터 시간 간격에 따른 사망발생

Risk period (days)	Events	Relative Incidence (95% CI)
control period	2,205	-
0 to 7 days	778	3.85 (2.86-5.18)
8 to 14 days	398	2.29 (1.70-3.07)
15 to 28 days	574	1.78 (1.35-2.34)
29 to 60 days	945	1.43 (1.13-1.82)
61 to 90 days	627	1.12 (0.91-1.37)
91 to 120 days	455	0.93 (0.78-1.11)

○ 뇌경색 관련 사망을 고려한 modified SCCS 분석결과

- 위의 결과를 바탕으로 뇌경색 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), 뇌경색 발생일로부터 60일까지의 뇌경색 관련 사망에 대해서는 사망을 무시하고 연구기간 종료시점까지 추적관찰을 지속하는 분석(Model 3)을 수행하였음.
- 이때 백신접종 당일에 발생한 뇌경색의 경우 백신 접종과의 전후관계를 확인하기 어려우므로 위험구간 및 대조구간으로 포함하지 않고 따로 확인하였음.
- 분석 과정에서 기술적인 어려움이 있어 연령군별로 나누어 연관성 분석 및 민감도 분석을 수행하였으며, 소그룹 분석은 실시하지 못하였음.

표 4-3-106. 뇌경색 관련 사망을 고려한 modified SCCS 분석결과(49세 이하)

Risk-period	Events	Model 1	Model 2	Model 3
		Relative incidence (95% CI)	Relative incidence (95% CI)	Relative incidence (95% CI)
Control period	2,611	1 (ref)	1 (ref)	1 (ref)
Dose 1:				
Day 0	4	0.44 (0.16-1.2)	0.43 (0.16-1.17)	0.44 (0.16-1.2)
Days 1 to 28	246	0.95 (0.78-1.17)	0.94 (0.76-1.15)	0.95 (0.78-1.17)
Dose 2:				
Day 0	1	0.11 (0.01-0.76)	0.11 (0.01-0.76)	0.11 (0.01-0.76)
Day 1 to 28	122	0.65 (0.49-0.88)	0.66 (0.49-0.88)	0.66 (0.49-0.88)
Both doses:				
Day 0	5	0.34 (0.14-0.85)	0.34 (0.14-0.83)	0.34 (0.14-0.86)
Days 1 to 28	368	1.04 (0.85-1.28)	1.02 (0.83-1.26)	1.04 (0.85-1.28)

표 4-3-107. 뇌경색 관련 사망을 고려한 modified SCCS 분석결과(50-64세)

Risk-period	Events	Model 1	Model 2	Model 3
		Relative incidence (95% CI)	Relative incidence (95% CI)	Relative incidence (95% CI)
Control period	10,161	1 (ref)	1 (ref)	1 (ref)
Dose 1:				
Day 0	15	0.42 (0.25-0.70)	0.42 (0.25-0.69)	0.42 (0.25-0.7)
Days 1 to 28	993	1.00 (0.92-1.08)	0.99 (0.92-1.08)	1.00 (0.93-1.09)
Dose 2:				
Day 0	10	0.30 (0.16-0.56)	0.29 (0.16-0.54)	0.30 (0.16-0.56)
Day 1 to 28	833	0.92 (0.83-1.01)	0.91 (0.82-0.99)	0.92 (0.84-1.01)
Both doses:				
Day 0	25	0.37 (0.25-0.55)	0.37 (0.25-0.54)	0.37 (0.25-0.55)
Days 1 to 28	1,826	0.99 (0.92-1.06)	0.98 (0.91-1.05)	0.99 (0.92-1.06)

표 4-3-108. 뇌경색 관련 사망을 고려한 modified SCCS 분석결과(65-74세)

Risk-period	Events	Model 1	Model 2	Model 3
		Relative incidence (95% CI)	Relative incidence (95% CI)	Relative incidence (95% CI)
Control period	11,875	1 (ref)	1 (ref)	1 (ref)
Dose 1:				
Day 0	10	0.44 (0.16-1.2)	0.21 (0.11-0.39)	0.23 (0.12-0.43)
Days 1 to 28	865	0.95 (0.78-1.17)	0.85 (0.79-0.93)	0.91 (0.84-0.99)
Dose 2:				
Day 0	13	0.11 (0.01-0.76)	0.29 (0.17-0.51)	0.31 (0.18-0.54)
Day 1 to 28	1,062	0.65 (0.49-0.88)	0.89 (0.83-0.96)	0.93 (0.87-1.00)
Both doses:				
Day 0	23	0.34 (0.14-0.85)	0.25 (0.16-0.38)	0.27 (0.18-0.40)
Days 1 to 28	1,927	1.04 (0.85-1.28)	0.87 (0.82-0.92)	0.92 (0.87-0.98)

표 4-3-109. 뇌경색 관련 사망을 고려한 modified SCCS 분석결과(75-84세)

Risk-period	Events	Model 1	Model 2	Model 3
		Relative incidence (95% CI)	Relative incidence (95% CI)	Relative incidence (95% CI)
Control period	9,694	1 (ref)	1 (ref)	1 (ref)
Dose 1:				
Day 0	8	0.22 (0.11-0.44)	0.21 (0.11-0.43)	0.22 (0.11-0.44)
Days 1 to 28	984	0.98 (0.91-1.05)	0.97 (0.90-1.04)	0.99 (0.92-1.06)
Dose 2:				
Day 0	5	0.15 (0.06-0.36)	0.15 (0.06-0.36)	0.15 (0.06-0.37)
Day 1 to 28	858	0.94 (0.86-1.03)	0.93 (0.85-1.02)	0.94 (0.87-1.03)
Both doses:				
Day 0	13	0.19 (0.11-0.32)	0.19 (0.11-0.32)	0.19 (0.11-0.33)
Days 1 to 28	1,842	0.96 (0.91-1.03)	0.96 (0.90-1.02)	0.97 (0.92-1.03)

표 4-3-110. 뇌경색 관련 사망을 고려한 modified SCCS 분석결과(85세 이상)

Risk-period	Events	Model 1	Model 2	Model 3
		Relative incidence (95% CI)	Relative incidence (95% CI)	Relative incidence (95% CI)
Control period	6,090	1 (ref)	1 (ref)	1 (ref)
Dose 1:				
Day 0	4	0.20 (0.07-0.52)	0.18 (0.07-0.47)	0.20 (0.08-0.54)
Days 1 to 28	408	0.89 (0.80-1.00)	0.82 (0.73-0.92)	0.92 (0.82-1.03)
Dose 2:				
Day 0	4	0.21 (0.08-0.55)	0.19 (0.07-0.51)	0.21 (0.08-0.57)
Day 1 to 28	551	1.06 (0.96-1.17)	0.99 (0.89-1.10)	1.09 (0.98-1.20)
Both doses:				
Day 0	8	0.20 (0.10-0.40)	0.18 (0.09-0.36)	0.20 (0.10-0.41)
Days 1 to 28	959	0.97 (0.88-1.05)	0.89 (0.81-0.98)	0.99 (0.91-1.08)

* Model 1: 모든 사망을 무시하고 연구기간종료시점(2021년 10월 31일)까지 관찰
* Model 2: 사망 시점에 추적관찰을 종료하여 분석
* Model 3: 뇌경색 발생 이후 60일까지의 사망의 경우 무시하고, 그 이후에 발생한 사망에 대해서는 사망 시점에 추적관찰을 종료

- Model 1와 Model 2 모두에서 코로나19백신 접종 후 대조구간에서의 발생위험 대비 위험구간에서의 뇌경색 발생위험의 유의한 증가는 확인되지 않았음. 뇌경색과 관련있는 것으로 보이는 60일 내 사망은 무시하고 그 이후 발생한 사망에 대해서만 사망시점에 추적관찰을 종료한 Model 3에서도 유의한 위험 증가는 나타나지 않았으며, 일부 연령군이나 접종 회차에 따라서는 오히려 보호효과를 갖는 것으로 나타남.
- 최종 모형인 Model 3을 이용하여 Risk interval을 28일에서 21일로 변경하여 발생위험을 산출한 민감도 분석을 수행하였음.

○ 민감도 분석 결과

표 4-3-111. 뇌경색에 대한 modified SCCS의 Sensitivity risk window analysis 결과, Risk interval: 21일)

Age	≤49	50-64	65-74	75-84	≥85
Risk-period			Relative incidence (95% CI)		
Control period	1 (ref)	1 (ref)	1 (ref)	1 (ref)	1 (ref)
Dose 1:					
Day 0	0.50 (0.18-1.35)	0.43 (0.26-0.71)	0.22 (0.11-0.45)	0.23 (0.12-0.43)	0.20 (0.08-0.54)
Days 1 to 21	1.14 (0.94-1.38)	1.02 (0.94-1.11)	1.00 (0.92-1.08)	0.95 (0.87-1.03)	0.92 (0.82-1.04)
Dose 2:					
Day 0	0.13 (0.02-0.93)	0.30 (0.16-0.56)	0.16 (0.06-0.38)	0.31 (0.18-0.54)	0.21 (0.08-0.57)
Day 1 to 21	0.84 (0.63-1.11)	0.93 (0.84-1.02)	0.99 (0.90-1.08)	0.93 (0.86-1.00)	1.07 (0.96-1.20)
Both doses:					
Day 0	0.36 (0.15-0.89)	0.37 (0.25-0.55)	0.19 (0.11-0.33)	0.27 (0.18-0.41)	0.20 (0.10-0.41)
Days 1 to 21	1.14 (0.95-1.37)	1.00 (0.93-1.07)	0.99 (0.93-1.06)	0.94 (0.88-1.00)	0.99 (0.90-1.08)

- Risk interval을 21일로 조정했을 때에도 28일 Risk interval에서와 마찬가지로 모든 연령층에서 코로나19백신과 뇌경색 간에 유의한 관련성을 보이지 않았음.

(5) 연구결과에 대한 고찰

○ 관찰발생률/예측발생률 분석에서 유의한 위험의 증가는 없었다. 일부 연령층에서 보인 작은 수준의 위험의 증가는 최근 시행된 보장성 강화정책으로 인한 환자 오분류에서 기인하였을 가능성이 있으며, 본 연구에서 case로 분류된 경우들의 타당도를 별도로 확인하는 것이 필요하다.

○ 자기-대조환자군(Self-controlled case series, SCSS) 연구설계를 적용하여 코로나19백신 접종 후 위험구간 28일 이내에 발생한 뇌졸중 위험에 대한 분석 결과, 위험구간에서의 발생이 대조구간에서의 발생에 비해 1보다 크고 통계적으로 유의한 IRR을 확인하였으나, 층화분석에서 이러한 위험은 1차 접종자에 한정되었다. 화이자백신 1차만을 접종받은 사람에서 접종 후 위험구간에서의 뇌졸중 발생위험이 대조구간에서의 발생위험에 비해 29.27배(95% CI: 20.06-42.70) 높은 것으로 나타났다. 반면 뇌졸중 환자 가운데 화이자백신을 2차까지 모두 접종받은 사람에서 접종 후 위험구간에서의 뇌졸중 발생위험이 대조구간에서의 발생위험에 비해 0.81배(95% CI: 0.75-0.87)

감소하는 결과가 관찰되었다. 이는 인과적 관련성이 있어서 용량반응관계가 성립하는 노출변수와 결과변수 사이에서 관찰되기 어려운 결과이며, 따라서 환자의 기저상태 또는 연구설계에서 비롯하는 비뚤림의 가능성을 고려할 필요가 있다.

○ 환자 정의의 타당도와 비뚤림의 이슈; 보장성 강화정책에 따라 환자가 아님에도 불구하고 연구대상자가 될 가능성이 높아진 시기에 연구가 수행되었으나 환자 정의의 타당도를 확인하는 것이 불가능하였다. 임상위원회의 의견에 따라 진단이 비교적 정확한 상급종합병원과 그 밖에 기관을 층화하여 IRR을 구하였을 때, 상급종합병원이 아닌 기관들에서 IRR 추정치가 1에 가까운 것을 확인하였다. 이는 대상 오분류에서 기인하는 toward null deviation으로 볼 수 있고, 이에 환자 정의의 타당도에 대한 확인이 필요하며, 그 방법으로 연구 대상자 중 일부의 의무기록 검토를 수행하는 것이 제안되었다.

○ 연구설계에 따른 비뚤림의 가능성: Weldeselassie 등은 다음의 세 가지 비뚤림의 가능성에 대하여 설명하였다.

- 재발하는 질환의 상호연관성: 최초 뇌졸중만 포함되는 분석이어서 해당하지 않았다.
- 사망으로 인하여 결과를 볼 수 없는 경우: 문헌상의 권고된 방법론에 따라 90일 이내의 사망을 배제한 상태에서 결과가 달라지는지 여부를 평가하였으며, 그 결과 큰 변화가 없음을 확인하였다. 또한 mSCCS 연구설계를 이용한 분석에서 뇌졸중 발생으로 인한 사망으로 확인되는 경우에 사망을 무시하고 관찰기간 종료시점까지 추적관찰을 지속하는 분석을 수행하였다.

표 4-3-112. 코로나19백신 접종 후 뇌졸중 발생위험에 대한 90일이내 사망자를 배제한 결과

Risk window	No. of cases		Incidence rate per person-year		IRR (95% CI)
	Control interval	Risk interval	Control interval	Risk interval	
7 days	2,716	487	4.09	5.16	1.26 (1.14-1.39)
14 days	2,269	934	4.08	4.62	1.13 (1.05-1.23)
21 days	1,751	1,452	3.82	4.66	1.22 (1.13-1.31)
28 days	1,481	1,722	3.77	4.56	1.21 (1.13-1.3)
35 days	1,237	1,966	3.74	4.46	1.19 (1.11-1.28)
42 days	973	2,230	3.63	4.44	1.22 (1.13-1.32)

- 뇌졸중으로 인한 2차 접종의 지연: 자기대조환자군 연구설계상 event independent exposure를 가정하기 때문에 뇌졸중이 발생한 대상자에서 백신 접종을 일정 기간 미루거나 취소하는 event dependent exposure가 존재하는 경우에는 이로 인한 비뚤림이 발생할 수 있다. 따라서 본 연구에서는 백신 접종 여부와 관계없이 관찰기간 내 뇌졸중이 발생한 환자들을 대상자로 포함하여 modified SCCS 연구설계를 이용한 분석을 추가적으로 수행하였으며, 관심질환 발생 전후 백신 접종률에 차이를 보이는 경우 이를 고려하기 위해 관심질환 발생 이후에는 백신 접종이 발생하지 않는다는 반사실적 조건 하에서 unbiased estimating equations을 산출하였다.

○ 본 연구에서 자기-대조환자군 연구설계를 이용한 분석에서는 건강보험 자료의 처리와 활용에 소요되는 기간을 고려하여 분석 대상 환자의 1차 접종일이 2021년 4월 30일 이전으로 제한되었다. 이에 예방접종 우선순위에 따라 화이자백신 접종자의 대부분이 75세 이상 고령이었다. 또한 연구대상 백신 중 화이자백신과 아스트라제네카백신 두 종류만 포함되었다는 한계도 존재한다. 한편 기간을 두고 차후에 수행된 mSCCS 분석에서는 이러한 한계점들을 해소하였다.

○ 코로나19백신 안전성 위원회 자문단 회의에서 뇌졸중 연구결과를 검토한 자문의견은 다음과 같았다.

- 뇌졸중은 진단명 코드로 급성여부가 구분되지 않기 때문에 한계가 있는 분석결과로, 정확도가 평가되기 전에 결과가 공식적으로 발표되는 것은 현장에 혼란을 초래할 위험이 있다.
- 심근염과 심낭염의 결과와 대조적으로 뇌졸중 발생의 위험은 뚜렷하지 않은 것으로 보인다.
- 시그널을 잡았지만 과대평가 되어있다. 1차 접종에서 이벤트 숫자가 많으나 2차 접종에서 떨어지는 경향성은 selective survival에 의한 비뚤림을 시사하고 이를 해소하는 것이 필요할 것이다.
- 연구분석대상의 진단명 자체에 문제가 있다고 한다면 유의한 결과라 하여도 의문이 생길 수밖에 없다. 제한점이 어떻게 설명될 수 있을지, 받아들이는 사람은 어떻게 받아들일지에 대해서도 고민이 필요하다.
- mSCCS 연구설계를 이용한 연관성 분석에서 뇌내출혈의 대조구간 대비 백신 접종 후 위험구간에서의 위험 감소가 나타나는 것에 대해서는, 백신이 뇌출혈 발생 감소를 유발하는 기전이 있기 보다는 예방 접종 과정에서 발생하는 접종 대기 기간 중 과도한 음주나 신체활동의 감소, 백신 접종 후 일상생활 복귀 지연 등이 뇌출혈 발생 감소에 영향을 미친 것으로 추정된다. 18-29세 연령군에서 뇌내출혈의 발생위험이 높게 관찰되는 것에 대해서는 해당 연령대에서 자발성 뇌출혈의 빈도가 낮은 역학적 특성을 고려하여 신중한 해석이 필요하다. 백신 접종 후 보고된 cerebral deep vein thrombosis에서 뇌출혈 상병코드(I61)가 포함되었을 수 있으며, 본 연구에 포함된 대상자 중 해당 연령군의 환자 62명을 대상으로 전수조사를 통해 백신접종 후 발열, 혈액학적 이상 등 후유증 동반 여부를 확인한다면 백신과의 관련성을 더욱 명확히 파악할 수 있을 것이다.

다. 문헌고찰 및 인과성 검토

(1) 국내외 문헌고찰

① 인플루엔자백신과 뇌졸중 간의 연관성 연구

○ 국내에서 진행된 Systematic review and meta-analysis 결과에서 11개의 study 결과를 분석한 결과, 인플루엔자백신 접종자가 비접종자에 비하여 뇌졸중의 위험을 낮추는 것(OR 0.82;95%CI 0.75-0.91)을 확인할 수 있었다(Lee et al.).[70]

○ 독일에서 약 18개월 동안 740명을 대상으로 진행된 환자-대조군연구(case-control study)에 따르면 허혈성 뇌졸중(ischemic stroke)이나 출혈성 뇌졸중(hemorrhagic stroke)에 영향을 주는 인자 중 인플루엔자백신 접종은 OR 0.46 (95% CI 0.28-0.77)을 보여 뇌졸중 예방효과를 보였다(Gran et al.).[71]

② 코로나19백신과 뇌졸중 간의 연관성 연구

○ 이스라엘 연구에서 BNT162b2 mRNA백신 접종 후 42일까지 Cerebrovascular accident를 관찰하였는데, 노출군과 대조군에 89만 명이 배정되었고 노출군(백신 접종군) vs. 대조군이 45 vs. 55으로 risk ratio (RR)가 0.84 (95% CI 0.54-1.27)로 통계적으로 유의하지 않았다(Barda et al.).[72]

○ 미국의 유명 의료재단인 Kaiser Permanente 그룹 등의 연구에서 BNT162b2 또는 mRNA-1273 백신 접종 후 21일까지 관찰한 결과 1,184만회 접종 중에 ischemic stroke의 경우 risk interval vs. comparison interval에서 각각 (event/million person-year) 1,059/1,611.8 vs. 650/1,780.9 (RR=0.97; 95% CI: 0.87-1.08)으로 접종 후 허혈성뇌졸중의 발생이 증가하지 않았다. Hemorrhagic stroke의 경우에도 risk interval vs. comparison interval에서 각각 240/364.7 vs. 149/408.2 (RR=0.90; 95% CI: 0.72-1.13)으로 접종 후 출혈성 뇌졸중의 발생이 증가하지 않았다(Klein et al.).[73]

○ 프랑스에서 national COVID-19 vaccination database와 연계된 French National Health Data System을 이용하여 진행된 population-based study의 결과에서, BNT162b2 vaccination을 진행한 75세 이상의 고령에서 접종 후 14일까지 모니터링 하였을 때 허혈성뇌졸중(ischemic stroke)과 출혈성뇌졸중(hemorrhagic stroke) 모두 연관성이 없는 것으로 확인되었다. 허혈성 뇌졸중의 경우 1회 백신접종자에서(RR=0.90; 95% CI: 0.84-0.98), 2회 접종자에서(RR=0.92; 95% CI: 0.84-1.02)를 보였으며, 출혈성 뇌졸중의 경우 1회 접종자에서(RR=0.90; 95% CI: 0.78-1.04), 2회 접종자에서(RR=0.97; 95% CI: 0.81-1.15)으로 확인되었다. 접종 후 1일부터 7일, 8일부터 14일로 추가

70) Lee KR, Bae JH, Hwang IC, Kim KK, Suh HS, Ko KD. Effect of Influenza Vaccination on Risk of Stroke: A Systematic Review and Meta-Analysis. Neuroepidemiology 2017;48:103-110.
71) Gran AJ, Fischer B, Barth C, Ling P, Lichy C, Buggle F, Influenza Vaccination IS Associated With a Reduced Risk of Stroke. Stroke. 2005;36:1501-1506.
72) Barda N, Dagan N, Ben-Shlomo Y, et al. Safety of the BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine in a Nationwide Setting. N Engl J Med. 2021;385 (12):1078-1090.
73) Klein NP, Lewis N, Goddard K, et al. Surveillance for Adverse Events After COVID-19 mRNA Vaccination. JAMA. 2021;326 (14):1390-1399.

세부분석한 결과도 마찬가지로 연관성이 없는 것으로 확인되었다(Jabagi et al.).[74]

○ 영국과 케나다에서 The English National Immunisation (NIMS) Database of COVID-19 vaccination을 활용하여 self-controlled case series (SCCS) methodology 방법으로 진행된 연구에 따르면 ChAdOxInCoV-19 혹은 BNT162b2 vaccine 접종 후 28일까지 신경학적 부작용을 확인한 결과 두 백신 접종 후 지주막하출혈에서는 관련성이 없었으며 출혈성뇌졸중에서는 BNT162b2 vaccine 접종 후 Incedence rate ratio가 증가하는 경향을 보였으나 ChAdOxInCoV-19와는 연관이 없었다(Patone et al.).[75]

③ 백신 접종과 뇌혈관사건 발생 간의 생물학적 개연성

○ 코로나 감염과 뇌혈관 사건의 발생 기전으로는 inflammation, pathologic platelet, endothelial damage 등 연관된다고 알려져 있으나 Covid-19 vaccine과 stroke 의 연관성은 명확치 않다. ChAdOx1 nCoV-19 (AstraZeneca)22,23 and Ad26.COV.2.S (Janssen) vaccines 접종 이후 Thromboembolic outcome with thrombocytopenia로 인한 Vaccine-induced immune thrombotic thrombocytopenia (VITT), 대뇌정맥동혈전증(Cerebral venous sinus thrombosis)은 PF4와 연관되어 발생 기전을 설명하고 있다. 하지만 ischemic stroke과 hemorrhagic stroke의 경우 vaccine과 연관성은 명확하지 않다. 화이자백신과 모더나백신과 같은 mRNA vaccine은 더더욱 연관성이 있다는 근거는 없다. 한 연구에서는 immune-mediated coagulopathy에 의한 arterial thrombosis로 인해 ischemic stroke이 발생한다고 설명하고 있지만, 이 또한 명확한 근거는 없다(Al-Mayhani et al.).[76]

74) Jabagi MJ, Botton J, Bertrand M, et al. Myocardial Infarction, Stroke, and Pulmonary Embolism After BNT162b2 mRNA COVID-19 Vaccine in People Aged 75 Years or Older. JAMA. 2022;327 (1):80-82.
75) Patone M, Handunnetthi L, Saatci D, Pan J, Katikireddi SV, Razvi S. Neurological complications after first dose of COVID-19 vaccines and SARS-CoV-2 infection. Nature Medicine;2021 (27)2144-2153.
76) Al-Mayhani T, Saber S, Stubbs M. Ischaemic stroke as a presenting feature of ChAdOx1 nCoV-19 vaccine induced immune thrombotic thrombocytopenia. JNNP;92:1247-8.

(2) 인과적기준에 따른 인과성의 근거평가

① COVID-19 Vaccine and stroke:

○ 현재까지 확인된 문헌에 근거하여 Hill의 인과적 기준과 미국의 Surgeon General 위원회의 인과성 기준의 충족여부를 평가하였다.

○ 현재까지 확인된 문헌에 근거하여 인과적 기준의 충족여부를 평가한 결과 충족되는 기준이 없는 것으로 확인되었으며 그 구체적인 내용은 다음과 같다.

기준(Criterion)		증거(Evidence)	충족 여부
Hill	Committee of US Surgeon General		
관련성의 강도 (Strength of association)	관련성의 강도 (Strength of association)	이스라엘 연구에서 BNT162b2 mRNA백신 접종 후 42일까지 Cerebrovascular accident를 관찰하였는데, 노출군과 대조군에 89만 명이 배정되었고 노출군(백신 접종군) vs. 대조군이 45 vs. 55으로 risk ratio (RR)가 0.84 (95% CI 0.54-1.27)로 통계적으로 유의하지 않았다(Barda et al.). 미국의 유명 의료재단인 Kaiser Permanente 그룹 등의 연구에서 BNT162b2 또는 mRNA-1273 백신 접종 후 21일까지 관찰한 결과 1,184만회 접종 중에 ischemic stroke의 경우 risk interval vs. comparison interval에서 각각 (event/million person-year) 1,059/1,611.8 vs. 650/1,780.9 (RR=0.97; 95% CI: 0.87-1.08)으로 접종 후 허혈성뇌졸중의 발생이 증가하지 않았다. Hemorrhagic stroke 의 경우에도 risk interval vs. comparison interval에서 각각 240/364.7 vs. 149/408.2 (RR=0.90; 95% CI: 0.72-1.13)으로 접종 후 출혈성 뇌졸중의 발생이 증가하지 않았다(Klein et al.). 프랑스에서 national COVID-19 vaccination database와 연계된 French National Health Data System을 이용하여 진행된 population-based study의 결과에서, BNT162b2 vaccination을 진행한 75세 이상의 고령에서 접종 후 14일까지 모니터링 하였을 때 허혈성뇌졸중(ischemic stroke)과 출혈성뇌졸중(hemorrhagic stroke) 모두 연관성이 없는 것으로 확인되었다. 허혈성 뇌졸중의 경우 1회 백신접종자에서(RR=0.90; 95% CI: 0.84-0.98), 2회 접종자에서(RR=0.92; 95% CI: 0.84-1.02)를 보였으며, 출혈성 뇌졸중의 경우 1회 접종자에서(RR=0.90; 95% CI: 0.78-1.04), 2회 접종자에서(RR=0.97; 95% CI: 0.81-1.15)으로 확인되었다. 접종 후 1일부터 7일, 8일부터 14일로 추가 세부분석한 결과도 마찬가지로 연관성이 없는 것으로 확인되었다 (Jabagi et al.). 영국과 케나다에서 The English National Immunisation (NIMS) Database of COVID-19 vaccination을 활용하여 self-controlled case series (SCCS) methodology 방법으로 진행된 연구에 따르면 ChAdOxInCoV-19 혹은 BNT162b2 vaccine 접종 후 28일까지 신경학적 부작용을 확인한 결과 두 백신 접종 후 지주막하출혈에서는 관련성이 없었으며 출혈성뇌졸중에서는 BNT162b2 vaccine 접종 후 Incedence rate ratio가 증가하는 경향을 보였으나 ChAdOxInCoV-19와는 연관이 없었다(Patone et al.).	not
일관성 (Consistency)	결과의 반복성 (Replication of the findings)	위의 4개 선행 연구에서 코로나19백신과 뇌졸중 간에 관련성이 없다는 결과가 반복적으로 일관되게 나타났다.	not
특이성 (Specificity)	연관성의 특이성 (Specificity of the association)	백신 접종 후라고 해서 뇌졸중의 발생 관련한 특이성은 없었다. 고전적인 위험인자인 나이, 고혈압, 당뇨, 고지혈증, 심방세동 등의 기저질환이 있는 환자에서 뇌졸중의 발생은 증가하였다.	not

기준(Criterion)		증거(Evidence)	충족 여부
Hill	Committee of US Surgeon General		
시간적 선후 관계 (Temporality)	시간적 선후 관계 (Temporal relationship)	건보공단 자료를 활용하여 Observed rate and expected rate를 분석한 결과, 2021년의 전반적인 뇌졸중 발생률 예측치는 100,000명당 14.78명이었으며, 실제 발생률 관측치는 14,98명당 4.41명으로 나타났다. 따라서 예측값 대비 실제 관찰값의 발생률비는 1.011 (95% CI: 0.998, 1.024)로, 예년의 발생 추세로 예측한 금년의 발생추세와 다르다고 판단할 근거를 찾을 수 없었다. 이를 미루어 보아 코로나19백신 접종 시기 이후에도 이전과 차이를 보이지 않는바, 뇌졸중 발생의 시간적 선후 관계 또한 명확치 않다고 보여진다.	not
생물학적 용량-반응 관계 (Biologic gradient)	용량-반응 관계 (Dose-response relationship)	백신의 용량을 증가시키거나 감소시켜서 뇌졸중의 발생률이 변화하였다는 연구는 시행된 바 없으며, 윤리적으로도 시행하기 어렵다. 프랑스에서 national COVID-19 vaccination database와 연계된 French National Health Data System을 이용하여 진행된 population-based study의 결과에서, 1회 접종과 2회 접종 모두에서 상관성이 없는 것으로 나타난 것을 보아 용량 반응관계의 연관성이 뚜렷하지 않아 보인다.	not
개연성 (Plausibility)	생물학적 개연성 (Biological plausibility)	코로나 감염과 뇌혈관 사건의 발생 기전으로는 inflamtion, pathologic platelet, endothelial damage 등 연관된다고 알려져 있으나 Covid-19 vaccine과 stroke의 연관성은 명확치 않다. ChAdOx1 nCoV-19 (AstraZeneca) 22,23 and Ad26.COV.2.S (Janssen) vaccines 접종 이후 Thromboembolic outcome with thrombocytopenia로 인한 Vaccine-induced immune thrombotic thrombocytopenia (VITT), 대뇌정맥동혈전증(Cerebral venous sinus thrombosis)은 PF4와 연관되어 발생 기전을 설명하고 있다. 하지만 ischemic stroke과 hemorrhagic stroke의 경우 vaccine과 연관성은 명확하지 않다. 화이자백신과 모더나백신과 같은 mRNA vaccine은 더더욱 연관성이 있다는 근거는 없다. 한 연구에서는 immune-mediated coagulopathy에 의한 arterial thrombosis로 인해 ischemic stroke이 발생한다고 설명하고 있지만 이 또한 명확한 근거는 없다(Al-Mayhani et al.).	not
기존 지식과의 일치성 (Coherence to previous knowledge)	기존 지식과의 일치성 (Consistency of other knowledge)	인플루엔자백신의 경우 오히려 뇌졸중을 예방하기도 하는 것으로 알려져 있다. 국내에서 진행된 Systematic review and meta-analysis 결과에서 11개의 study 결과를 분석한 결과, 인플루엔자백신 접종자가 비접종자에 비하여 뇌졸중의 위험을 낮추는 것(OR 0.82; 95%CI 0.75-0.91)을 확인할 수 있었다 (Lee et al.). 독일에서 약 18개월 동안 740명을 대상으로 진행된 case-control study에 따르면 ischemic stroke 이나 hemorrhagic stroke에 영향을 주는 인자 중 인플루엔자백신 접종은 OR 0.46, 95% CI 0.28-0.77을 보여 stroke 예방효과를 보였다(Gran et al.).	not
실험 (Experiment)		동물시험 등 특별한 시험은 시행된 적이 없다.	not
유사성 (Analogy)		본 연구와 유사하게 SCCS (Self-Controlled Case Series)로 분석한 기존 연구들에서도 코로나19백신 접종과 뇌졸중 발생간 상관성이 없는 것으로 나타났다.	not
	가능한 다른 해석에 대한 고려 (Consideration of alternative explanations)		not
	노출의 중단 (Cessation of exposure)	아직은 백신접종이 지속되고 있는 시기로, 평가하기 어려움. 현재는 백신접종 전과 백신 접종 후를 비교하여 명확한 뇌졸중과의 연관성을 밝히기 힘든 상태로, 추후 백신접종이 끝나거나, 전혀 새로운 백신이 개발될 경우 노출의 중단에 대한 결과를 알 수 있을 것이다.	not

6) 길랭-바레증후군 및 밀러휘셔증후군

▣ 요약

▶ 2011년 1월부터 2021년 2월까지의 관측값을 바탕으로 예상한 결과 2021년 3–11월 사이 국내 전체 인구집단에서 인구 10만 명당 0.078건의 길랭-바레 증후군 및 밀러휘셔 증후군이 발생할 것으로 예측됨. 그러나 해당 시기 실제 인구 10만 명당 0.105건이 관찰되어 약 1.352배(95% 신뢰구간 1.169-1.564배)의 통계적으로 유의한 증가가 관찰됨. 그러나 지나치게 낮은 발생률로 인해 연령, 성별로 특정된 결과를 얻을 수 없었음.

▶ 길랭-바레증후군과 밀러휘셔증후군에 대해 자기-대조군을 통해 접종 직후 6주의 위험구간과 위험구간 후 대조구간에서의 발생률을 비교하였으며, Johnson 백신에서 통계적으로 유의하지 않은 발생률 2배의 증가가 관찰되었음. 또한 다른 백신에서는 통계적 유의성을 발견할 수 없었음. 이는 국내 자료를 통한 연구가 해외 대비 비교적 적은 수의 접종자를 바탕으로 수행될 수 밖에 없는 환경에 의한 것으로 잘 설계된 추가적인 연구가 필요함.

▶ 해외에서 수행된 연구를 문헌 평가한 결과 바이러스 전달체 백신 접종 후 길랭-바레 증후군의 발생률이 증가함을 확인할 수 있었음. 또한 인과성 평가 기준 중 관련성의 강도, 일관성, 특이성, 시간적 선후관계, 생물학적 개연성, 기존지식과의 일치성, 실험, 유사성 등의 상당수 지표를 만족함.

가. 연관성 분석

(1) 분석방법

○ 길랭-바레증후군 및 밀러휘셔증후군의 2011년 1월에서 2021년 2월까지의 발생률을 바탕으로 2021년 2월 이후 예상되는 발생률을 제시하고, 실제 관측된 발생률과의 차이를 통해 백신 접종이 질환 발생에 영향을 주는지 실마리 정보를 확인하였다.

① 길랭-바레 증후군 및 밀러휘셔증후군의 조작적 정의

○ 길랭-바레증후군 및 밀러휘셔증후군은 ICD-10, KCD-7에서 단일 코드로 정의되어있다. 따라서 아래 코드를 활용하여 사례를 정의하였다.

> G61.0 Guillain-Barre syndrome, Applicable To Acute (post-)infective polyneuritis, Miller Fisher Syndrome

② 기댓값 예측

○ 기댓값 예측은 2011년 1월부터 2021년 2월까지의 월별 10만 명당 발생률을 측정하여 시계열을 구성하고, ARIMA (자기회귀통합이동평균)를 활용하여 2021년 2월 이후 11월까지의 예상치를 산출하였다.[77]

○ 또한 세부군의 예측발생률과 95% 신뢰구간을 산출하였다.

(2) 분석 결과

① 기댓값 대비 관측값

○ 2021년 3월부터 11월까지 9개월간 우리나라 전체 인구집단에서는 10만 명당 약 0.078건의 길랭-바레증후군 및 밀러휘셔 증후군이 발생할 것으로 예상되었다. 그러나 실제 8개월간 관찰건수는 10만 명당 약 0.105건으로 발생률비는 1.352 (95% 신뢰구간 1.169-1.564)로 통계적으로 유의하게 증가한 것으로 평가되었다(표 4-3-113).

표 4-3-113. 2021년 3–11월 간 9개월 기댓값 대비 관측값

질환	10만 명당 예상발생률	10만 명당 실제발생률	발생률비(95% CI)	*p*-value
길랭바레 증후군 및 밀러휘셔 증후군	0.078	0.105	1.352 (1.169-1.564)	< 0.001

77) https://doi.org/10.3346/jkms.2021.36.e67

○ 길랭-바레증후군의 매우 낮은 발생률로 인해 성별 연령별 세부군에서 통계적 유의성을 도출하기는 어려웠으나 남성 50세 이상에서 일관되게 예상 발생률보다 높은 발생률을 보였다. 따라서 자기 대조군 연구를 통해 세부적인 분석을 시행할 필요가 있다(표 4-3-114).

표 4-3-114. 길랭-바레증후군 및 밀러휘셔증후군의 2021년 3–11월 간 연령별, 성별 기댓값 대비 관측값

		관측값 (10만명당)	기댓값 (10만명당)	발생률비 (95%신뢰구간)	*p*-value
여자	13-17	0.000	0.011	0 (0, 39)	1.000
	18-29	0.013	0.050	0.267 (0.064, 0.837)	0.019
	30-39	0.022	0.041	0.545 (0.166, 1.609)	0.332
	40-49	0.037	0.049	0.750 (0.324, 1.69)	0.572
	50-64	0.116	0.095	1.224 (0.826, 1.824)	0.338
	65-74	0.156	0.175	0.895 (0.546, 1.46)	0.724
	75+	0.207	0.154	1.345 (0.811, 2.255)	0.275
남자	13-17	0.000	0.042	0 (0, 1.515)	0.125
	18-29	0.039	0.088	0.448 (0.214, 0.89)	0.020
	30-39	0.093	0.093	1.000 (0.564, 1.772)	1.000
	40-49	0.080	0.101	0.794 (0.461, 1.356)	0.443
	50-64	0.211	0.146	1.447 (1.071, 1.965)	0.015
	65-74	0.312	0.226	1.378 (0.924, 2.07)	0.122
	75+	0.414	0.285	1.455 (0.915, 2.339)	0.119

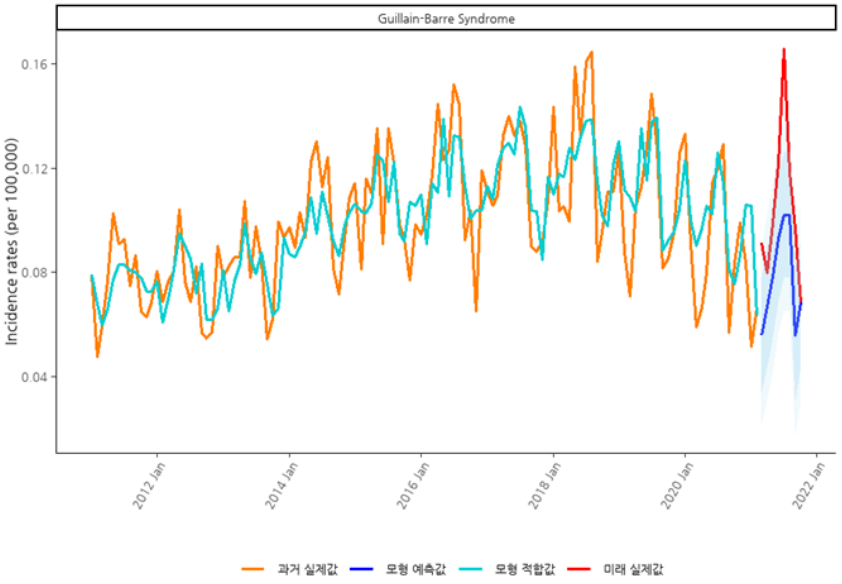


그림 4-3-36. 길랭-바레증후군의 기댓값 대비 관측값 월별 추이

나. 연관성 분석

○ 길랭-바레 증후군 및 밀러휘셔증후군의 백신 접종 이후 발생률은 미접종 시기보다 소폭 높은 경향을 보였으므로 면밀한 분석을 위해 면밀한 사례정의를 시행하고 자기-대조환자군 연구를 통해 발생률의 증가를 확인하였다.

(1) 연구방법

① 인구집단 및 자료원

○ 본 연구에서는 국민건강보험공단이 제공하는 건강보험 청구자료를 전 국민의 백신 접종 전후 이상반응 감시를 위한 자료원으로 활용한다.

○ 백신 접종력은 질병관리청이 제공하는 코로나19백신 접종력을 활용한다.

○ 코로나19백신 접종자의 관찰기간은 국내 백신 접종 시작일부터 2021년 12월 30일까지로 한다. 따라서 제시된 관찰기간을 충족하지 못한 대상은 연구 대상에서 제외된다.

② 연구방법론

○ 특정 노출에 대해 가장 교란 편견이 적은 대조군은 자기 자신이다. 따라서 코로나19백신 접종의 영향이 발생할 것으로 추정되는 시기(Risk interval)와 영향이 감소한 시점(Post-vaccination Control interval) 사이의 발생률 비교는 동반상병 등의 교란 변수가 최소화될 수 있다.

○ 본 연구는 아래 제시된 것과 같은 연구방법론을 통해 접종 전 대조군과 접종 후 대조군을 모두 활용하여 백신 접종 1회 전후 길랭-바레증후군, 밀러휘셔증후군 발생률비를 집중적으로 평가하였으며, 추가적 평가를 위해 2회 접종 전후 길랭-바레증후군, 밀러휘셔 증후군 발생률비도 평가하였다.

○ 자료원은 질병관리청 코로나19백신 접종 등록 정보(2021.02.26.–2021.10.31.)와 국민건강보험공단의 청구 데이터베이스 연계 자료원(2002.01.01.–2022.04.01.)을 사용하였다.

○ 연구기간은 코로나19백신 긴급승인된 2021년 2월 26일부터 데이터 활용 가능 시기이며, 향후 추가적인 평가가 이어질 수 있다.

○ 연구 대상은 아래의 선정기준과 제외기준을 적용하였다.

선정 기준	코로나19 접종등록 정보를 기준으로 2021년 2월 27일부터 12월 31일까지 접종이력이 있는 자
제외 기준	• 접종일 기준, 12세 미만 • 백신 접종 이력이 2차만 있는 경우 • 외국인 • 동일차수 중복 • 관찰기간(observation period)이전 길랭-바레증후군 진단환자 • 관찰기간 내(2021.02.26.–2021.12.31.) 최종 백신투여일로부터 90일이 경과되지 않은 자 • 관찰기간 내 사망 또는 COVID-19 감염자 • 접종이력에 따른 제외기준

○ 주요 노출은 관찰기간 내 모든 코로나19백신 접종로 정의되었다.

○ 관심 질환은 다음과 같이 정의되었다.

- 길랭-바레증후군, 밀러휘셔증후군: 아래 주상병으로 진단받았으며, 산정특례내역이 있는 환자
- 특히 산정특례 코드는 전문의 진단을 바탕으로 희귀 난치성 질환에 부여되므로 매우 정확도가 높은 것으로 평가된다.

Index	Definition
Guillian-Barre syndrome, Miller Fisher syndrome	(ICD-10) G61.0
산정특례 코드	(코드) V126

(2) 분석 내용

○ 연구설계는 자기-대조환자군 연구(Self-controlled risk interval design)로 수행되었으며, 위험기간은 전문가 검토와 해외사례를 고려하여 접종 후 42일(6주)로 정의되었다.

(1차만 접종) 본 연구의 Interval period는 42일(washout: 7일)로 정의하였다(Design A).

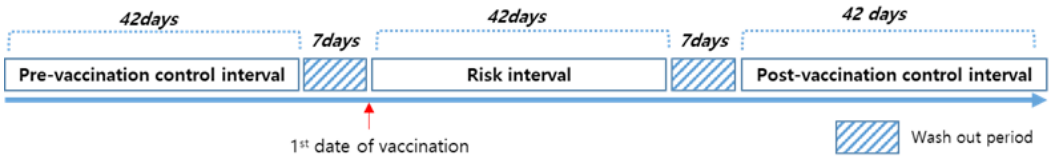
(2차 이상 접종완료자) 본 연구의 Interval period는 42일(washout: 7일)로 정의하였다(Design B).

* 발생률비(IRR:Incidence Rate Ratio) 산출방법(공통)

- IRR(a): (No of event/person-year at Risk interval)/(No of event/person-year at *pre*-vaccination control interval)
- IRR(b): (No of event/person-year at Risk interval)/(No of event/person-year at *post*-vaccination control interval)

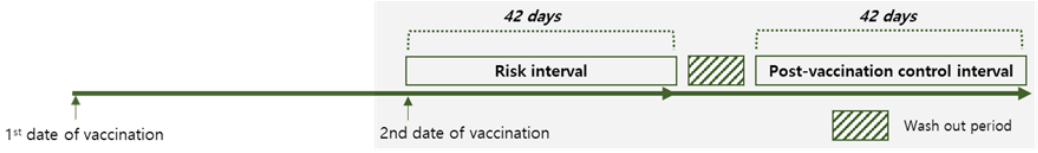
가. 1회 백신 접종 후 평가(2차 이상 접종완료자 제외)

• Design A)



나. 2회 백신 접종 후 평가(1차만 접종완료자 제외)

• Design B)



○ 분석내용은 다음과 같은 순서로 제시하였다.

1	기술분석	• 연구대상자의 기본 정보 기술 • 연구대상자의 투여 백신의 특성기술 • 대상자 특성 및 투여 백신의 종류에 따른 Time to event
2	발생률비 측정	• 백신의 종류(제조사)와 차수에 따라 분석수행
3	세부군별 분석	• 성별 • 연령(20세 단위, 13–19, 20–39, 40–59, 60세 이상) • 최초 접종일 기준 접종 시기별(21.02.27.–04.30., 05.01.–07.30., 08.01.–10.31.) • 가입구분(건강보험/의료급여) • 최초 접종일 기준, 요양병원 입원여부

(3) 분석 결과

① 백신 1회 접종 후 길랭-바레증후군, 밀러휘셔 증후군 발생률 비교

○ 본 연구는 백신 1회 접종 직후 위험구간(접종 후 42일까지)과 대조구간(ⓐ 접종 전 –8일–50일, ⓑ 1차 접종 이후 49–91일)의 길랭-바레증후군, 밀러휘셔증후군 발생률비를 비교하였다.

○ 1회 접종 이후 대조구간을 활용한 연구에서 Johnson백신 접종자에서 2.00배의 발생률 증가가 확인되었으나, 통계적으로 유의하지 않았다(발생률비 2.00, *p*-value 0.2577).

○ 그러나 바이러스전달체 백신(AstraZeneca, Johnson)은 mRNA 백신과 비교하여 접종 전 대조기간 대비 접종 후 기간 발생률이 유의하게 증가하는 경향을 보임, 이는 연구설계의 한계를 고려하더라도 경향성을 인정할 수 있음을 의미한다.

○ 그러나 길랭-바레 증후군의 매우 낮은 발생률로 인해 세부군 분석에서 의미가 있는 결과를 제시하기 어려웠다.

표 4-3-115. 자기-대조환자군 연구대상자의 기초 특성

1회 접종자			N	% 또는 SD
계			13,179,193	100.00
성별		남자	7,227,010	54.83
		여자	5,952,183	45.17
연령	평균(표준편차)	전체	38.39	11.81
		AstraZeneca	59.07	12.22
		Pfizer	37.51	11.26
		Moderna	36.18	10.08
		Johnson	39.62	9.12
	13-19		280,501	2.13
	20-39		6,787,836	51.50
	40-59		5,482,823	41.60
	60세 이상		628,033	4.77
가입구분		건강보험	7,227,010	97.53
		의료급여	5,952,183	2.47
요양병원 입원 여부		Yes	43,661	0.33
		No	13,135,532	99.67
백신종류		AstraZeneca	633,934	4.81
		Pfizer	7,808,822	59.25
		Moderna	3,498,028	26.54
		Johnson	1,238,409	9.40
	Time to event (within risk interval)	AstraZeneca	27.67	10.12
		Pfizer	21.76	12.78
		Moderna	18.00	12.96
		Johnson	22.38	10.16
길랭-바레 증후군 밀러휘셔 증후군 발생	AstraZeneca	pre-vaccination control interval	2	0.00002
		Risk interval	27	0.00020
		post-vaccination control interval	27	0.00020
	Pfizer	pre-vaccination control interval	6	0.00005
		Risk interval	25	0.00019
		post-vaccination control interval	23	0.00017
	Moderna	pre-vaccination control interval	4	0.00003
		Risk interval	4	0.00003
		post-vaccination control interval	4	0.00003
	Johnson	pre-vaccination control interval	1	0.00001
		Risk interval	8	0.00006
		post-vaccination control interval	4	0.00003

표 4-3-116. 자기-대조환자군 연구설계를 활용한 코로나19백신 1회 접종 직후와 대조구간의 길랭-바레증후군, 밀러휘셔증후군 발생률 비교

	Risk interval vs. pre-vaccination control interval				Risk interval vs. post-vaccination control interval			
	IRR	95% CI		*p*-value	IRR	95% CI		*p*-value
전체 백신	4.92	2.71	8.94	1.1034	1.10	0.77	1.57	0.5871
AstraZeneca	13.50	3.21	56.77	0.0004	1.00	0.59	1.70	1.0000
Pfizer	4.17	1.71	10.16	0.0017	1.09	0.62	1.91	0.7729
Moderna	1.00	0.25	4.00	1.0000	1.00	0.25	4.00	1.0000
Johnson	8.00	1.0006	63.96	0.0499	2.00	0.60	6.64	0.2577

표 4-3-117. 자기-대조환자군 연구설계를 활용한 코로나19백신 1회 접종 후 세부군별 길랭-바레증후군, 밀러휘셔증후군 발생률 비교

			Risk interval vs. pre-vaccination control interval				Risk interval vs. post-vaccination control interval			
			IRR	95% CI		*p*-value	IRR	95% CI		*p*-value
전체백신	성별	남자	4.44	2.16	9.16	<0.0001	1.11	0.71	1.74	0.647
		여자	6.00	2.08	17.29	0.001	1.09	0.61	1.95	0.768
	연령	13-19	-	-	-	-	-	-	-	-
		20-39	2.17	0.82	5.70	0.117	1.00	0.46	2.16	1.000
		40-59	5.75	1.99	16.63	0.001	1.00	0.56	1.78	1.000
		60세 이상	9.33	2.84	30.70	0.000	1.27	0.73	2.22	0.397
	접종일자	Feb.–Apr.	-	-	-	-	1.20	0.37	3.93	0.763
		May–Jul.	32.00	4.37	234.18	0.001	1.39	0.81	2.38	0.227
		Aug.–	2.08	1.05	4.15	0.037	0.83	0.49	1.42	0.501
	가입구분	건강보험	4.92	2.71	8.94	<0.0001	1.10	0.77	1.57	0.587
		의료급여	-	-	-	-	-	-	-	-
	요양병원입원	Yes	-	-	-	-	-	-	-	-
		No	4.77	2.62	8.67	<0.0001	1.07	0.75	1.53	0.715
AstraZeneca	성별	남자	8.50	1.96	36.79	0.004	0.89	0.47	1.72	0.739
		여자	-	-	-	-	1.25	0.49	3.17	0.638
	연령	13-19	-	-	-	-	-	-	-	-
		20-39	-	-	-	-	0.50	0.13	2.00	0.327
		40-59	-	-	-	-	1.00	0.32	3.10	1.000
		60세 이상	9.00	2.09	38.79	0.003	1.20	0.60	2.38	0.602
	접종일자	Feb.–Apr.	-	-	-	-	0.67	0.11	3.99	0.657
		May–Jul.	-	-	-	-	0.95	0.50	1.81	0.869
		Aug.–	3.50	0.73	16.85	0.118	1.40	0.44	4.41	0.566
	가입구분	건강보험	13.50	3.21	56.77	0.000	1.00	0.59	1.70	1.000
		의료급여	-	-	-	-	-	-	-	-
	요양병원입원	Yes	-	-	-	-	-	-	-	-
		No	13.00	3.09	54.77	0.001	0.96	0.56	1.65	0.891
Pfizer	성별	남자	4.67	1.34	16.24	0.016	1.17	0.54	2.52	0.695
		여자	3.67	1.02	13.14	0.046	1.00	0.43	2.31	1.000
	연령	13-19	-	-	-	-	-	-	-	-
		20-39	1.67	0.40	6.97	0.484	1.00	0.29	3.45	1.000
		40-59	6.50	1.47	28.80	0.014	1.00	0.46	2.16	1.000
		60세 이상	7.00	0.86	56.89	0.069	1.40	0.44	4.41	0.566

			Risk interval vs. pre-vaccination control interval				Risk interval vs. post-vaccination control interval			
			IRR	95% CI		*p*-value	IRR	95% CI		*p*-value
Pfizer	접종일자	Feb.–Apr.	-	-	-	-	2.00	0.37	10.92	0.424
		May–Jul.	-	-	-	-	3.00	0.61	14.86	0.179
		Aug.–	2.33	0.90	6.07	0.083	0.74	0.37	1.47	0.386
	가입구분	건강보험	4.17	1.71	10.16	0.002	1.09	0.62	1.91	0.773
		의료급여	-	-	-	-	-	-	-	-
	요양병원입원	Yes	-	-	-	-	-	-	-	-
		No	4.00	1.64	9.79	0.002	1.04	0.59	1.85	0.884
Moderna	성별	남자	0.67	0.11	3.99	0.657	0.67	0.11	3.99	0.657
		여자	2.00	0.18	22.06	0.571	2.00	0.18	22.06	0.571
	연령	13-19	-	-	-	-	-	-	-	-
		20-39	0.33	0.03	3.20	0.341	1.00	0.06	15.99	1.000
		40-59	2.00	0.18	22.06	0.571	0.67	0.11	3.99	0.657
		60세 이상	-	-	-	-	-	-	-	-
	접종일자	Feb.–Apr.	-	-	-	-	-	-	-	-
		May–Jul.	-	-	-	-	-	-	-	-
		Aug.–	1.00	0.25	4.00	1.000	1.00	0.25	4.00	1.000
	가입구분	건강보험	1.00	0.25	4.00	1.000	1.00	0.25	4.00	1.000
		의료급여	-	-	-	-	-	-	-	-
	요양병원입원	Yes	-	-	-	-	-	-	-	-
		No	1.00	0.25	4.00	1.000	1.00	0.25	4.00	1.000
Johnson	성별	남자	7.00	0.86	56.89	0.069	3.50	0.73	16.85	0.118
		여자	-	-	-	-	0.50	0.05	5.51	0.571
	연령	13-19	-	-	-	-	-	-	-	-
		20-39	-	-	-	-	4.00	0.45	35.79	0.215
		40-59	2.00	0.18	22.06	0.571	2.00	0.18	22.06	0.571
		60세 이상	-	-	-	-		1.00	0.14	7.099
	접종일자	Feb.–Apr.	-	-	-	-	-	-	-	-
		May–Jul.	8.00	1.00	63.96	0.050	4.00	0.85	18.84	0.080
		Aug.–	-	-	-	-	-	-	-	-
	가입구분	건강보험	8.00	1.00	63.96	0.050	2.00	0.60	6.64	0.258
		의료급여	-	-	-	-	-	-	-	-
	요양병원입원	Yes	-	-	-	-	-	-	-	-
		No	8.00	1.00	63.96	0.050	2.00	0.60	6.64	0.258

② 백신 2회 접종 후 길랭-바레증후군, 밀러휘셔증후군 발생률 비교

○ 본 연구는 백신 2회 접종 직후 위험구간(접종 후 42일까지)과 대조구간(접종 후 49–91일까지)의 길랭-바레증후군, 밀러휘셔증후군의 발생률비를 비교하였다.

○ 백신 2회 접종 대상자의 백신의 제조회사별, 그리고 세부그룹별 발생위험비 분석 결과, 모든 결과에서 통계적으로 유의한 발생률 증가가 관찰되지 않았다.

- 단, AstraZeneca+etc는 대조구간 내 길랭-바레증후군, 밀러휘셔증후군의 발생자가 관찰되지 않아 발생위험비가 산출되지 않았다.

표 4-3-118. 자기대조군 연구대상자의 기초 특성

2회 접종자			N	% 또는 SD
계			24,789,733	100.00
성별		남자	11,478,367	46.30
		여자	13,311,366	53.70
연령	평균(표준편차)	Pfizer+Pfizer	51.89	20.54
		Moderna+Moderna	50.57	10.06
		AstraZeneca+AstraZeneca	64.02	8.98
		AstraZeneca+etc	46.31	9.76
	13-19		602,915	2.43
	20-39		3,906,338	15.76
	40-59		9,203,332	37.13
	60세 이상		11,077,148	44.68
가입구분		건강보험	24,643,105	99.41
		의료급여	146,628	0.59
요양병원입원여부		Yes	110,566	0.45
		No	24,679,167	99.55
백신종류		Pfizer+Pfizer	12,409,928	11.73
		Moderna+Moderna	2,258,844	9.11
		AstraZeneca+AstraZeneca	8,541,718	12.54
		AstraZeneca+etc	1,578,811	10.33
	Time to event (within risk interval#1)	Pfizer+Pfizer	20.04	11.73
		Moderna+Moderna	25.00	24.04
		AstraZeneca+AstraZeneca	19.59	12.54
		AstraZeneca+etc	17.33	10.33
길랭-바레증후군 밀러휘셔증후군 발생	Pfizer+Pfizer	Risk interval	23	0.000093
		post-vaccination control interval	37	0.000149
	Moderna+Moderna	Risk interval	2	0.000008
		post-vaccination control interval	8	0.000032
	AstraZeneca+AstraZeneca	Risk interval	34	0.000137
		post-vaccination control interval	50	0.000202
	AstraZeneca+Etc	Risk interval	6	0.000024
		post-vaccination control interval	0	-

표 4-3-119. 자기대조군 연구설계를 활용한 코로나19백신 2회 접종 후 발생률 비교

	Risk interval(B) vs. post-vaccination control interval			
	IRR	95% CI		*p*-value
Pfizer+Pfizer	0.62	0.37	1.05	0.0734
Moderna+Moderna	0.25	0.05	1.18	0.0795
AstraZeneca+AstraZeneca	0.68	0.44	1.05	0.0827
AstraZeneca+etc	-	-	-	-

*AstraZeneca+etc(일부)은 발생건수 부족으로 의미 있는 결과를 제시할 수 없음

표 4-3-120. 자기대조군 연구설계를 활용한 코로나19백신 2회 접종 후 세부군별 길랭-바레증후군, 밀러휘셔증후군 발생률 비교

			Risk interval(B) vs. post-vaccination control interval			
			IRR	95% CI		*p*-value
Pfizer+Pfzer	성별	남자	0.79	0.43	1.45	0.447
		여자	0.31	0.10	0.94	0.039
	연령	13-19	-	-	-	-
		20-39	1.33	0.30	5.96	0.706
		40-59	0.79	0.36	1.73	0.550
		60세 이상	0.40	0.18	0.91	0.029
	접종일자	Feb.–Apr.	-	-	-	-
		May–Jul.	0.47	0.20	1.09	0.079
		Aug.–	0.79	0.40	1.55	0.494
	가입구분	건강보험	0.62	0.37	1.05	0.073
		의료급여	-	-	-	-
	요양병원입원	Yes	-	-	-	-
		No	0.59	0.35	1.01	0.054
Moderna +Moderna	성별	남자	0.25	0.05	1.18	0.080
		여자	0.33	0.07	1.65	0.179
	연령	13-19	-	-	-	-
		20-39	-	-	-	-
		40-59	0.13	0.02	1.00	0.050
		60세 이상	-	-	-	-
	접종일자	Feb.–Apr.	-	-	-	-
		May–Jul.	-	-	-	-
		Aug.–	0.25	0.05	1.18	0.080
	가입구분	건강보험	0.25	0.05	1.18	0.080
		의료급여	-	-	-	-
	요양병원입원	Yes	-	-	-	-
		No	0.13	0.02	1.00	0.050
AstraZeneca +AstraZeneca	성별	남자	0.80	0.47	1.37	0.415
		여자	0.50	0.23	1.07	0.074
	연령	13-19	-	-	-	-
		20-39	0.50	0.05	5.51	0.571
		40-59	0.67	0.11	3.99	0.657
		60세 이상	0.69	0.44	1.09	0.110
	접종일자	Feb.–Apr.	-		-	-
		May–Jul.	1.00	0.29	3.45	1.000
		Aug.–	0.64	0.40	1.03	0.065
	가입구분	건강보험	0.68	0.44	1.05	0.083
		의료급여	-	-	-	-
	요양병원입원	Yes	-	-	-	-
		No	0.69	0.45	1.07	0.102

다. 문헌고찰 및 인과성 검토

(1) 국내외 문헌고찰

① 백신과 길랭-바레증후군의 연관성을 보고한 역학연구

○ 백신과 연관된 길랭-바레증후군의 역사적 배경

- 길랭-바레증후군은 급성 면역매개성 말초신경병의 전형으로 선행하는 면역 인자와 연관되어 발생하는 희귀 질환임. 면역 인자로는 바이러스, 세균 감염, 백신 접종, 수술 및 외상 등이 고려됨. 이 중 백신 접종은 흔하게 고려되는 길랭-바레증후군의 선행 면역 인자 중 하나임. 길랭-바레증후군은 미국에서 1971년 swine flu 예방목적으로 시행된 대규모 백신 접종 후 빈발하여 당시 큰 이슈가 되었음. 당시 분석 결과 백신 접종 후 길랭-바레증후군이 기존 발생률보다 4-8배 정도 빈발함이 확인되었음. 당시 추정 원인은 백신 생산을 위한 배양 물질 중에 길랭-바레증후군 발생과 연관된 면역유발인자(immungenic agent)로 작용한 것이 존재한 것으로 판단하나 확실한 발생 기전은 규명되지 않음.[78] 이후 30여 년이 지난 시점에서 인플루엔자 백신이 rat에서 GM1 항강글리오시드 항체를 생성하고 분자모방(molecular mimicry) 방식으로 자가면역성 공격이 말초신경에 발생할 가능성이 확인됨. 이는 일부 백신 연관 길랭-바레증후군 발생기전의 하나로 설명되고 있음.[79]
- 현재 백신의 개발과 생산환경이 의학적으로나 과학적으로 발전하고 위험도 평가가 선진화된 상황에서 약 50년 전에 발생한 백신 연관 길랭-바레증후군의 사안을 현재의 COVID-19백신 연관 이상 반응과 등치해서 비교하기는 어려움.
- 미국 질병통제예방센터에서도 과거 길랭-바레증후군의 기왕력이 COVID-19백신 접종의 금기가 아님을 권고한 바 있음. 미국 질병통제예방센터에서는 3개월내에 길길랭-바레증후군을 진단받은 환자에 한정하여 COVID-19백신 접종에 주의를 권고하고 있는데 이는 COVID-19백신 뿐만 아니라 길랭-바레증후군의 면역학적 선행인자 또는 개인적 질병 감수성 측면에서 주의를 권고한 것으로 판단하는 것이 타당함.

○ COVID-19백신과 길랭-바레증후군간의 연관성 연구

- COVID-19백신 연관 길랭-바레증후군에 대한 보고는 백신 접종이 시작된 후 전 세계적으로 보고되고 있음. 길랭-바레증후군은 호흡부전을 동반한 심한 사지 근력약화를 보이는 중증의 질환에서 미미한 근력 저하 및 감각 증상을 보이는 경증의 질환에 이르기까지 다양함. 전형적인 길랭-바레증후군은 사지의 근력저하가 주 증상이나 그 외의 다양한 아형이 존재함.[80]
- 밀러휘셔증후군을 위시한 비전형적 길랭-바레증후군 또는 길랭-바레증후군 아형들이 지속적으로 확인되고 있음. 밀러휘셔증후군은 길랭-바레증후군의 아형 중에서 뇌신경 증상(특히, 외안근

78) Schonberger LB, Bregman DJ, Sullivan-Bolyai JZ et al. Guillain-Barre syndrome following vaccination in the National Influenza Immunization Program, United States, 1976-1977. Am J Epidemiol. 1979;110:105-123.
79) Segal Y, Shoenfeld Y. Vaccine-induced autoimmunity: the role of molecular mimicry and immune crossreaction. Cell Mol Immunol. 2018;15:586-594.
80) Wakerley BR, the GBSCG, Uncini A, Yuki N, Bae JS. GuillainBarr and Miller Fisher syndromesnew diagnostic classification. Nature Reviews Neurology. 2014;10:537-544.

등)과 보행 실조가 특징적인 아형임. 이 질환은 전형적인 길랭-바레증후군의 임상 증상과 현저한 차이를 보이며 길랭-바레증후군의 아형이 아닌 원인 불명의 뇌신경마비로 진단과 치료를 받을 가능성이 있음. 이와 같은 뇌신경 우세 아형 외에도 감각 증상(특히 실조증과 같은 보행장애)이 우세한 아형도 존재하므로 실제 임상에서 통칭 비전형적 길랭-바레증후군인 아형들의 진단에 주의가 요구됨.[80)]

- 상술한 바와 같이 길랭-바레증후군의 임상적 다양성과 특이 생체표지자의 부재는 진단의 어려움을 야기하며 일반적으로 길랭-바레증후군 범주 질환의 진단은 임상 소견과 검사 소견을 종합하여 이루어짐. 또한 길랭-바레증후군은 선행 면역인자 후 일반적으로 수일에서 수주 후에 증상이 시작하므로 선행 면역인자로서 백신 접종이 원인이 되었을 가능성을 객관적으로 규명하기 어려움. 소위 백신 연관 길랭-바레증후군은 보고되는 문헌마다 정의가 차이가 있으며, 일반적인 산발성 길랭-바레증후군과의 감별이 어려운 경우가 있어 이와 관련된 문헌을 해석함에 주의를 요함. 현재 두 질환을 구분하는 현실적 방법은 백신 접종 이외 가능성 있는 선행 면역인자의 존재 여부를 병력이나 검사실 소견을 통해 확인하는 것이 주가 됨.
- COVID-19백신 접종이 시작된 후 현재까지 백신 접종과 연관된 길랭-바레증후군 의심 사례는 국내 외에서 보고되고 있는데 다수의 경우 시간적 선행 여부와 다른 선행 면역인자 존재 여부를 통한 임상 추정 진단 예로 보는 것이 타당함. 국내에서도 COVID-19백신 연관 길랭-바레증후군으로 추정되는 13증례를 보고한 문헌이 존재함.[81)]
- 국내 증례 관찰보고는 총 13 길랭-바레증후군의 8예가 AstraZeneca 백신 접종 후, 5예가 Pfizer 백신 접종 후 발생하였고, 밀러휘셔증후군을 포함한 뇌신경 우세 아형도 발생함을 확인함. 그 외 임상적으로 증중의 사지마비와 안면신경 침범이 상대적으로 빈발함을 확인함. 모든 증례의 잠복기는 42일 이내였음.[81)] 국외에서도 다양한 표현형과 중증도를 보인 COVID-19백신 접종 후 길랭-바레증후군에 대한 보고가 다수 존재하는데 인구학적 표현형적 특이 소견은 확립되지 않음.
- 인도에서 보고된 7증례 보고를 보면,[82)] 심한 근력 약화 증상을 보였으며 사지 근력마비와 더불어 6예에서는 인공환기가 필요한 호흡근 침범이 있었음. 그 외에도 증례 보고 형태로 COVID-19백신 접종 후 발생한 길랭-바레증후군이 계속 보고되고 있음. 현재까지 소아에서 발생한 예, 양측안면마비 아형이나 뇌신경 우세 아형, 또는 전형적 길랭-바레증후군과 뇌신경 우세 아형의 중복 증후군의 증례 보고가 존재함. 백신 유형도 다양하여 바이러스 벡터 연관 백신 외에도 mRNA 백신 후에 발생한 길랭-바레증후군에 대한 증례도 보고되고 있음.
- 브라질 저자들이 분석한 주제 범위 문헌고찰(scoping review)[83)]는 총 43예의 백신 접종 연관 길랭-바레증후군을 분석함. 비교적 다수의 증례를 고찰한 결과에서 첫 백신 접종 1주내에 중년 남자에서 길랭-바레증후군이 호발한다고 기술함. 하지만 이 연구에 포함된 35증례는 미국의 Vaccine

81) Kim JE, Min YG, Shin JY et al. Guillain-Barr Syndrome and Variants Following COVID-19 Vaccination: Report of 13 Cases. Front Neurol. 2022;12:820723.
82) Maramattom BV, Krishnan P, Paul R et al. Guillain-Barre Syndrome following ChAdOx1-S/nCoV-19 Vaccine. Ann Neurol. 2021;90:312-314.
83) Lahoz Fernandez PE, Miranda Pereira J, Fonseca Risso I et al. Guillain-Barre syndrome following COVID-19 vaccines: A scoping review. Acta Neurol Scand. 2022;145:393-398.

Adverse Event Reporting System (VAERS) 데이터를 활용한 것이고 이 데이터베이스는 신경과 또는 신경근육질환 전문의의 진단이 아니더라도 일반의, 일반인 및 제약회사 관계자에 의해서도 보고되는 전문성에 제한이 있는 데이터베이스라는 제한점이 있음. 무엇보다 총 43예 중에서 6예에서만 통상적 전기진단검사가 시행되었음. 길랭-바레증후군의 진단에 있어서 전기진단검사는 최적 표준(golden standard)의 하나로 간주되고 있는 바 이 검사가 매우 소수에서 시행되었다는 점은 이 보고에서 길랭-바레증후군의 진단에 심각한 오류가 개입되었을 가능성을 배제하지 못함.

- 이와 같이 질환의 희귀성, 표현형의 다양성 때문에 증례 보고들의 분석을 통한 COVID-19백신 접종 후 길랭-바레증후군을 특성화하는 것은 제한점이 있으며 향후 전향적인 증례 등록과 분석으로 개선되어야 할 점임.
- 국가 규모 의료 자료를 활용한 COVID-19백신 접종 후 길랭-바레증후군에 대한 역학연구들은 주로 백신 접종 시작이 조기에 이루어진 영국 미국에서 보고된 바 있음. 단, 이의 해석에 있어 각 연구의 자료로 활용된 국가 등록체계나 보고 체계의 특수성과 접종된 백신 종류의 상이점을 전제로 보고를 해석해야 함. 역학적으로는 국가 규모 보험 자료나 백신 접종 자료 빅데이터를 분석한 연구들이 백신 접종이 일찍 시작된 영국, 미국에서 보고됨.
- 미국의 국가 규모 보고[84]는 백신 3억회 이상의 1차 접종 후 보고된 VAERS 데이터 자료를 분석하였음. 앞서 언급된 바와 같이 VAERS 등록체계/데이터의 비전문성을 고려해야 하는 보고임. Pfizer 54%, Moderna 42%의 백신 접종이 이루어졌으며 유일한 바이러스 벡터 연관 백신은 Johnson 백신으로 접종자는 4%로 상대적으로 소수였음. 12세 이상 접종자를 대상으로 백신 접종 42일의 위험기간 내 보고된 길랭-바레증후군을 분석하였음. 기존의 The Global Burden of Disease, Global Health Data Exchange 데이터로부터 기본적인 미국 내 길랭-바레증후군 발생률을 산출하여 백신 접종 후 길랭-바레증후군과의 observed: expected ratio를 계산하였는데, Johnson백신에서만 3.06 (95% CI 2.34-3.93)의 유의한 길랭-바레증후군 발생 증가를 확인하였음.
- 영국의 국가규모 보고[85]는 National Health Insurance Service, The English National Immunisation (잉글랜드)와 National Scottish Data (스코틀랜드) 자료를 분석함. National Health Insurance Service 자료 분석은 약 3천 2백만 1차 접종을 16세 이상 연령을 대상으로 하였고 28일의 위험기간에 길랭-바레증후군의 발생 빈도를 self-controlled case series (SCCS) 방식으로 분석함. 영국은 미국과 달리 AstraZeneca 백신이 Pfizer 백신보다 약 1.8배 더 접종되었으며 AstraZeneca 백신 접종군에서만 발생률 빈도가 2.04 (95% CI: 1.60-2.60)로 유의한 소견이 확인됨. 이는 excess risk 측면에서 인구 100만 명당 3.8명의 길랭-바레증후군이 더 발생함을 의미하며, 그럼에도 불구하고 COVID-19 감염 자체에 의한 길랭-바레증후군의 빈도(100만 명당 약 14.5명)를 감안하면 백신 접종이 길랭-바레증후군 발생 측면에서도 유리함을 확인함. 또한 스코틀랜드 인구를 대상으로

84) Frontera JA, Tamborska AA, Doheim MF et al. Neurological Events Reported after COVID-19 Vaccines: An Analysis of VAERS. Ann Neurol. 2022.
85) Patone M, Handunnetthi L, Saatci D et al. Neurological complications after first dose of COVID-19 vaccines and SARS-CoV-2 infection. Nat Med. 2021;27:2144-2153.

한 National Scottish Data의 분석도 동일하게 AstraZeneca 백신만이 유의한 길랭-바레증후군 증가를 확인할 수 있어서 영국내 자료의 일관성을 확인하였음.

- 영국에서 수행된 National Immunoglobulin Database와 The English National Immunisation에 동시에 등록된 길랭-바레증후군 연구[86]는 이 질환의 최선 치료제인 면역글로불린 정주를 투여받은 길랭-바레증후군에 대한 내용을 분석함. 면역글로불린이 고가의 특수 치료제임을 감안하면 이 분석은 상대적으로 진단 확실성이 높고, 상대적으로 중증(면역글로불린의 보험 인정이 가능할 정도의)의 길랭-바레증후군에 대한 연구임. 이 분석에서도 AstraZeneca 백신 접종 후에만 excess risk가 100만 명당 5.76 (95% CI: 0.481-0.691)로 유의함을 확인함.
- 동일 보고 내에서 연구자들은 Clinician-reported surveillance 형식으로 Association of British Neurologists, British Peripheral Nerve Society에 소속된 신경과 전문의이자 말초신경질환 분과 전공 연구자들의 네트워크를 통해 전향적으로 백신 접종 후 길랭-바레증후군의 임상 특성화 시도를 함. 이 분석은 한국과 달리 경증의 길랭바레중후군을 입원 치료하지 않을 가능성이 높은 영국 의료환경에서 경증의 길랭-바레증후군이나 다양한 아형을 전문가의 임상 진찰을 통해 세밀하게 분석을 할 수 있었음. 해당 결과는 백신 접종 후 길랭-바레증후군이나 기존의 산발성 길랭-바레증후군 사이에 인구학적/임상적/검사적으로 유의한 차이는 없는 것으로 분석됨. 예로 전술한 미국 VAERS보고에서 백신 접종 후 길랭-바레증후군에서 안면신경 침범의 빈발함이 기술되어 있었으나, 이 소견은 확인되지 않음. 이는 백신 이상반응으로서 희귀질환의 발생 빈도 및 특성화 측면에서 이상적인 접근 방식으로 판단되며 한국과 같이 의료 서비스 접근도가 높고, 전 국민 의료보험 및 산정특례 등록체계 구축이 되어있는 환경에서 더욱 효율적으로 수행될 수 있을 것으로 판단됨.

② 백신 메커니즘 관련 연구

○ 현재 COVID-19에 대한 4가지 유형의 백신이 있으며 전체 바이러스백신[whole virus vaccine (live attenuated, inactivated)], 핵산백신[nucleic acid vaccine (mRNA, DNA)], 바이러스 벡터 연관 백신[viral vector vaccine (non-replicating, replicating)], 그리고 단백질소단위백신[protein-based (subunit, virus-like particle)]이 그것임. 전체 바이러스 백신은 약화되거나 비활성화된 형태의 SARS-CoV-2를 사용하여 보호 면역을 유발함. 핵산 백신은 SARS-CoV-2 스파이크 단백질을 코딩하는 mRNA 또는 DNA를 세포에 삽입시켜 세포가 항체를 생산하도록 유도함. 바이러스 벡터 백신은 화학적으로 약화된 바이러스를 사용하여 SARS-CoV-2 항원 코드를 세포에 삽입함. 반면 단백질 소단위 백신은 스파이크 단백질 또는 그 항원 단편을 기반으로 함.[87]

○ COVID-19백신 후 중추신경계 및 말초신경계의 탈수초화의 정확한 기전은 아직 잘 알려지지 않았지만, 환자의 감수성외에도 백신 관련 요인의 조합이 관련될 수 있고 분자모방은 백신 접종에

86) Keh RYS, Scanlon S, Datta-Nemdharry P et al. COVID-19 vaccination and Guillain-Barr syndrome: analyses using the National Immunoglobulin Database. Brain. 2022awac067.
87) Ismail II, Salama S. A systematic review of cases of CNS demyelination following COVID-19 vaccination. J Neuroimmunol. 2022;362:577765.

사용된 바이러스의 단백질과 자가항원 간의 유사성이 원치 않는 면역 반응을 유발하는 주요 면역병원성 인자 중 하나를 나타내는 것으로 알려짐. 구체적인 분자 수준에서의 요소로 ChAdOx1 백신(AZD1222)에서 SARS-CoV-2 구조적 표면 벡터 당단백질 항원(스파이크 단백질, nCoV-19) 유전자는 탈수초화를 유발할 수 있다고 알려짐.[88] 단, 해당 현상이 탈수초형 길랭-바레증후군에서 나타나는 탈수초 병변과 직접적 연관성이 있는지는 향후 연구를 통한 규명이 필요함. 특히 길랭-바레증후군은 역사적으로 탈수초 말초신경병과 동일시 되어 왔지만 근래의 연구를 통해서 탈수초신경병과 축삭신경병이 모두 발생할 수 있으며 각각을 독립된 아형으로 분류하고 있음. 또한 한국, 일본, 중국 등 동아시아에서는 축삭형 아형이 서구 국가보다 상대적으로 흔하기 때문에 이에 대한 고려가 필요함.[89]

○ 이 중 축삭형 길랭-바레증후군은 말초신경 축삭 결절의 강글리오시드가 면역학적 공격(immunological attack)의 표적이 되고 이와 연관된 면역학적 단계가 질병을 일으킴이 알려짐. 이전 swine flue 백신 후 길랭-바레증후군의 분자수준 발생기전이 당시로부터 약 30년이 지난 시점에서 단서가 발견됨. 즉, 인플루엔자 백신이 rat에서 GM1 항강글리오시드 항체를 생성함이 확인됨. 이 항체는 분자모방 방식으로 생성된 후 말초신경을 면역학적으로 공격함으로써 백신 연관 길랭-바레증후군을 발생시키는 것으로 추정함. 근래 30여 년 동안 축삭형 길랭-바레증후군의 독립된 아형으로서의 확립과 병태생리 규명 과정은 이를 뒷받침하며, 특히 이 아형이 한국, 일본 등 동아시아에 많다는 것은 특이점으로 고려할 사항임.

○ 하지만 역설적으로 축삭형보다 먼저 알려진 탈수초성 길랭-바레증후군에서는 아직 면역학적 공격의 표적이 규명되지 않음. 수초에 존재하는 다양한 분자들 중 하나가 표적이 되어 상술한 분자모방 기전에 의해 말초신경병이 발생하는 것으로 추정하는 상황임. 따라서 향후 백신과 연관된 축삭 및 수초 내 분자들과의 면역학적 상호작용과 이와 연관된 말초신경병의 발생에 관한 규명이 필요함.

88) Ramasamy MN, Minassian AM, Ewer KJ et al. Safety and immunogenicity of ChAdOx1 nCoV-19 vaccine administered in a prime-boost regimen in young and old adults (COV002): a single-blind, randomised, controlled, phase 2/3 trial. Lancet. 2021;396:1979-1993.
89) Bae JS, Yuki N, Kuwabara S et al. Guillain-Barr syndrome in Asia. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2014;85:907-913.

(2) 인과적기준에 따른 인과성의 근거평가

▣ COVID-19 Vaccine and acute transverse myelitis

기준(Criterion)		증거(Evidence)	충족 여부
Hill	Committee of US Surgeon General		
관련성의 강도 (Strength of association)	관련성의 강도 (Strength of association)	• 미국의 VAERS 데이터와 기존의 The Global Burden of Disease, Global Health Data Exchange 데이터를 활용하여 미국내 COVID-19백신 접종 연관 길랭-바레증후군 발생률을 산출시, 백신 접종 후 길랭-바레증후군의 observed: expected ratio가 Johnson 백신에서 3.06 (95% CI 2.34-3.93)으로 유의한 길랭-바레증후군 발생률 증가를 확인하였음 [Frontera JA. et al. Neurological Events Reported after COVID-19 Vaccines: An Analysis of VAERS. Ann Neurol. 2022, Online ahead of print.] • 영국의 National Health Insurance Service (NHS), The English National Immunisation (NIMS) (잉글랜드)와 National Scottish Data (스코틀랜드) 자료 분석은 백신 접종 후 28일의 위험기간에 길랭-바레증후군의 발생 빈도를 self-controlled case series (SCCS) 방식으로 분석하였고, AstraZeneca 백신 접종군에서 발생률 빈도가 2.04 (95% CI: 1.602.60)로 유의하게 증가한 소견을 확인함. Excess risk는 백신 접종 후, 인구 100만 명당 3.8명의 길랭-바레증후군이 더 발생함을 확인함. [Patone M. et al. Nat Med. 2021;27:2144-2153.] • 영국에서 수행된 National Immunoglobulin Database (NID) 와 The English National Immunisation (NIMS)에 동시에 등록된 길랭바레증후군 환자 분석 결과는 AstraZeneca 백신 접종 후 excess risk가 100만 명당 5.76 (95% CI: 0.481-0.691)로 유의하게 증가함을 확인함. [Keh RYS. et al. COVID-19 vaccination and Guillain-Barre syndrome: analyses using the NID Database. Brain. 2022awac067. Online ahead of print.]	Yes
일관성 (Consistency)	결과의 반복성 (Replication of the findings)	• 상술한 국가 규모 미국 분석 1건과 영국 분석 2건의 결과를 정리하면, 1) 백신 유형 측면에서 바이러스 벡터 연관 백신(AstraZeneca, Johnson)에서 백신 접종 후 길랭-바레증후군이 기본 발생률보다 약 2-3배 유의하게 증가하는 것이 공통적으로 확인됨. 2) 지역 측면에서 영국과 미국 간, 영국 내 잉글랜드와 스코틀랜드 간 벡터 연관 백신의 길랭-바레증후군 발생률 증가가 일관되게 나타남. 3) 생산업체나 투여방식의 차이가 있는 AstraZeneca (영국)와 Johnson (미국) 백신 간 일관된 길랭-바레증후군 발생률 증가가 확인됨. • NID 자료를 활용한 보고는 이 질환의 치료제인 면역글로불린 정주를 투여받은 길랭-바레증후군에 대해 분석함. 면역글로불린이 고가의 특수 치료제임을 감안하면 이 분석은 상대적으로 진단 확실성이 높고, 중증의 길랭-바레증후군에 대한 분석으로 해석 가능함. 이 분석에서도 AstraZeneca 백신 접종에서만 excess risk가 100만 명당 5.76 (95% CI: 0.481-0.691)으로 유의하게 증가함을 확인함.	Yes
특이성 (Specificity)	연관성의 특이성 (Specificity of the association)	• 길랭-바레증후군은 급성면역매개성 말초신경병의 전형으로 선행하는 면역 인자와 연관되어 발생하는 희귀 질환임. 면역 인자로는 바이러스, 세균 감염, 백신 접종, 수술 등이 고려됨. 이 중 백신 접종은 감염력 다음으로 고려되는 길랭-바레증후군의 선행 면역 인자 중 하나임. 길랭-바레증후군은 미국에서 1971년 swine flu 예방목적으로 시행된 백신 접종 프로그램과 연관하여 4-8배 정도 빈발함이 사후 분석되었고, 당시 추정 원인은 백신 대량생산을 배양 물질 중에 길랭-바레증후군 발생과 연관된 면역유발인자(immungenic agent)로 작용한 것이 존재한 것으로 판단하나 당시 확실한 병태생리는 규명되지 않음. [Schonberger LB. et al. Am J Epidemiol. 1979;110:105-123.]	Yes

기준(Criterion)		증거(Evidence)	충족 여부
Hill	Committee of US Surgeon General		
특이성 (Specificity)	연관성의 특이성 (Specificity of the association)	• 이 후, 30여년이 지난 시점에서 인플루엔자 백신이 rat에서 GM1 항강글리오시드 항체를 생성하고 분자모방 방식으로 면역매개 공격이 말초신경에 발생함을 확인함으로써 백신 연관 길랭-바레증후군의 발생기전의 하나로 설명되고 있음. [Segal Y. et al. Cell Mol Immunol. 2018;15:586-594.] • 상술한 국가 규모 미국 분석 1건과 영국 분석 2건에서 백신 접종 이외의 길랭-바레증후군의 선행 면역인자들의 동반 정도나 기여도를 분석하지는 못함. 다만, 영국 NID/NIMS 분석 중 병행된 Clinician-reported surveillance 형식 전향적 임상 특징 분석은 백신 접종 후 길랭-바레증후군이나 기존의 산발성 길랭바레증후군 사이에 인구학적/임상적/검사적으로 유의한 차이는 없는 것으로 확인함. 따라서 백신 접종 후 길랭-바레증후군의 진단적 확실성을 높일 수 있는 방법은 현재로서는 개개 환자에서 백신 접종 이외의 다른 선행인자의 존재 여부를 확인하는 것이 제안될 수 있음(예. 감염 바이러스, 세균 미생물검사, 기저 전신 질환의 유무 및 검사실적 증거)	Yes
시간적 선후 관계 (Temporality)	시간적 선후 관계(Temporal relationship)	• 길랭-바레증후군은 급성면역매개성 말초신경병의 전형으로 선행하는 면역 인자와 연관되어 잠복기를 거쳐 발생하며 일반적으로 4주 이내의 잠복기 후 발생하는 것으로 알려짐. 상술한 국가 규모 미국 분석 1건과 영국 분석 2건에서도 백신 접종 후 위험기간을 4주 또는 6주로 설정하여 백신 접종 후 길랭-바레증후군을 정의함.	Yes
생물학적 용량-반응 관계 (Biologic gradient)	용량-반응 관계 (Dose-response relationship)	• 산발성 길랭-바레증후군에서 선행 면역인자의 강도/빈도와 연관된 길랭-바레증후군의 발생률 차이나 중증도 차이를 규명한 연구는 없음. 상술한 국가차원 미국 분석 1건과 영국 분석 2건에서 백신 2차 접종과 연관된 분석은 표본 수가 적어 한계가 있었지만 소그룹 분석에서 2차 접종이 백신 접종 후 길랭-바레증후군의 발생빈도를 증가시키지는 않는 것으로 결론 지음.	Not
개연성 (Plausibility)	생물학적 개연성 (Biological plausibility)	• 상술한 일관성, 특이성, 및 시간적 선후관계와 더불어 길랭-바레증후군의 역사적 배경, 현재까지 규명된 말초신경 내 병태생리기전은 특정 백신 접종이 길랭-바레증후군의 발병의 원인이 될 개연성을 시사함.	Yes
기존 지식과의 일치성 (Coherence to previous knowledge)	기존 지식과의 일치성(Consistency of other knowledge)	• 길랭-바레증후군은 급성면역매개성 말초신경병의 전형으로 선행하는 면역 인자와 연관되어 발생하는 희귀 질환임. 면역 인자로는 바이러스, 세균 감염, 백신 접종, 수술 등이 고려됨. 이 중 백신 접종은 감염력 다음으로 고려되는 길랭-바레증후군의 선행 면역 인자 중 하나임. 길랭-바레증후군은 미국에서 1971년 swine flu 예방목적으로 시행된 백신 접종 프로그램과 연관하여 4-8배 정도 빈발함이 사후 분석되었고, 당시 추정 원인은 백신 대량생산을 배양 물질 중에 길랭바레증후군 발생과 연관된 면역유발인자(immungenic agent)로 작용한 것이 존재한 것으로 판단하나 당시 확실한 병태생리는 규명되지 않음. [Schonberger LB. et al. Am J Epidemiol. 1979;110:105-123.] 이후, 현재 COVID-19 범유행 이 전까지도 다양한 감염병과 연관된 길랭-바레증후군이나 백신 접종 연관 길랭-바레증후군이 보고되어 왔음.	Yes
실험 (Experiment)		• 1971년 swine flu 백신 접종 관련 길랭-바레증후군 사안이 30여 년이 지난 시점에서 인플루엔자 백신이 rat에서 GM1 항강글리오시드 항체를 생성하고 분자모방 방식으로 면역매개 공격이 말초신경에 발생함을 제시함으로써 백신 연관 길랭-바레증후군의 발생기전의 하나로 고려되고 있음. [Segal Y. et al. Cell Mol Immunol. 2018;15:586-594.]	Yes

기준(Criterion)		증거(Evidence)	충족 여부
Hill	Committee of US Surgeon General		
유사성 (Analogy)		• 길랭-바레증후군에서 축삭형 아형은 항강글리오시드 항체가 축삭 결절을 공격하여 발생함이 근래 규명된 아형임. 현재까지 이 분야 연구는 계속 증가하여 특히 GM1 항강글리오시드 항체는 급성축삭신경병 아형을 GQ1b 항강글리오시드 항체는 밀러휘셔증후군 진단에 특이적 생체표지자로 적용할 수 있음. 많은 연구에서 상기 두 항체는 각 아형에서 진단적 특이도가 우수함을 증명함. [Kim JE. et al. J Peripher Nerv Syst. 2016;21:329-338.] 상기 연구들의 공통된 결론은 선행 면역인자가 인체 내에서 분자모방 기전에 의해 말초신경 축삭의 강글리오시드에 항체를 형성 후 자가면역성 공격을 통해 말초신경병을 일으키는 것임. 인플루엔자 백신이 rat에서 GM1 항강글리오시드 항체를 생성하고 분자모방 방식으로 면역매개 공격이 말초신경에 발생함을 확인 한 점은 백신 접종 후 길랭-바레증후군에서도 산발성 길랭-바레증후군과 유사한 발생 기전이 개입되어 있을 가능성을 제시함. [Segal Y. et al. Cell Mol Immunol. 2018;15:586-594.]	Yes
	가능한 다른 해석에 대한 고려 (Consideration of alternative explanations)	• 길랭-바레증후군의 면역학적 선행인자는 매우 다양함. 따라서 백신 접종자에서 다른 면역학적 선행인자가 우연히 병존하고 있을 가능성에 대한 고려가 필요함. • 면역학적 선행인자로서 가장 흔한 감염에 국한해서도 호흡기, 소화기 감염을 비롯한 다양한 감염 증후군들이 선행인자로 기여할 수 있음. 이의 병원체로는 Epstein-Barr virus, Mycoplasma pneumoniae, Campylobacter jejuni, cytomegalovirus 또는 Haemophilus influenzae 등이 길랭바레증후군과 연관됨이 직 간접적으로 규명된 바 있음. • 감염, 백신 이외에도 수술과 두부외상도 길랭바레증후군의 선행인자로 고려되고 있음. • 따라서 백신 접종 이외의 길랭-바레증후군과 연관된 선행 면역인자들이 COVID-19백신 접종 연관 길랭-바레증후군으로 정의되는 위험기간에 시간적으로 우연히 발생하여 분석에 포함되었을 가능성에 대한 고려가 필요하며, 이에 대한 배제 노력이 필요함.	Yes
	노출의 중단 (Cessation of exposure)	• 추후 백신접종이 완전히 완료되는 경우에 노출의 중단에 대한 결과를 알 수 있을 것이라 판단됨.	Not

(3) 요약

○ 길랭-바레증후군과 밀러휘셔증후군에 대해 자기-대조군을 통해 접종 직후 6주의 위험구간과 위험구간 후 대조구간에서의 발생률을 비교하였으며, Johnson백신에서 접종 후 6주의 위험간격에서 통계적으로 유의하지 않은 발생률 2배의 증가가 관찰되었음. 그러나 다른 백신에서는 통계적 유의성을 발견할 수 없었음. 이는 국내 자료를 통한 연구가 매우 적은 수의 접종자를 바탕으로 수행될 수밖에 없는 환경에 의한 것으로 잘 설계된 추가적인 연구가 필요함.

7) 길랭-바레증후군 및 밀러휘셔증후군(보완 분석)

▣ 요약

▶ 자기대조환자군연구를 통해 COVID-19백신 접종에 따른 길랭-바레증후군과 밀러휘셔증후군의 대조기간 대비 접종 후 위험기간의 발생률비를 산출하였다.

- 2차 분석에서는 접종 후 총 89일의 관찰기간을 모두 거친 대상자만을 분석대상으로 하였으나, 3차 보완 분석에서는 89일의 관찰기간을 모두 겪지 않더라도 대상자로 포함하고, 관찰기간은 개인별 관찰기간을 적용하였다.

▶ 분석결과 아스트라제네카백신과 얀센백신 모두에서 접종 후 대조기간 대비 위험기간의 발생률 증가는 통계적으로 확인되지 않았으나, 접종 전 대조기간 대비 위험기간의 발생률은 아스트라제네카백신 1.83배(95% 신뢰구간: 1.11-3.01배), 얀센백신 8.00배(95% 신뢰구간: 1.00-63.96배)로 통계적으로 유의하게 증가하였다.

▶ 길랭-바레증후군 및 밀러휘셔증후군은 산정특례제도로 인해 진단의 정확도가 다른 질환에 비해 높은 편이고 위험기간 산정의 어려움, 해외 관련 근거를 볼 때 접종 전 대조기간 대비 위험기간의 발생률 증가를 재검토할 필요가 있다.

가. 연관성 분석

(1) 분석방법

① 인구집단 및 자료원

○ 본 연구에서는 국민건강보험공단이 제공하는 건강보험청구자료를 전 국민의 백신 접종 전후 이상반응 감시를 위한 자료원으로 활용한다.

○ 백신 접종력은 질병관리청이 제공하는 코로나19백신 접종력을 활용한다.

○ 코로나19백신 접종자의 관찰기간은 국내 백신 접종시작일부터 2021년 12월 30일까지로 한다. 따라서 제시된 관찰기간을 충족하지 못한 대상은 연구대상에서 제외된다.

○ 본 연구에서는 국민건강보험공단이 제공하는 건강보험청구자료를 전국민의 백신 접종 전후 이상반응 감시를 위한 자료원으로 활용한다.

② 연구방법론

○ 본 연구는 자기대조환자군연구(Self Controlled Risk Interval study, SCRI) 활용하여 우리나라에서 코로나19백신 접종 후 발생하는 길랭-바레증후군, 밀러휘셔증후군과 백신 접종 사이의 관련성을 평가한다.

○ 특정 노출에 대해 가장 교란비뚤림이 적은 대조군은 자기 자신이다. 따라서 코로나19백신 접종의 영향이 발생할 것으로 추정되는 시기(Risk interval)과 접종의 영향이 감소한 시점(Post-vaccination Control interval) 사이의 발생률 비교는 동반상병 등의 교란변수가 최소화될 수 있다.

○ (보완 사항) 본 연구는 아래 제시된 것과 같은 연구방법론을 통해 접종 전 대조군과 접종 후 대조군을 모두 활용하여 백신 접종 1회 이상 투여군에 대하여 길랭-바레증후군, 밀러휘셔증후군 발생률비를 집중적으로 평가하였으며, 2차 접종완료 군의 경우 1차 접종 후부터 2차 접종 이전까지 pertime을 개인별로 각각 산출(individual person-days)하여 IRR을 산출하였다.

○ 연구설계: 자기대조위험구간연구(Self-controlled risk interval design)

○ 자료원 : 질병관리청 코로나19백신 접종등록정보(2021.02.26.–2021.10.31.)와 국민건강보험공단의 보험청구데이터베이스 연계 자료원(2002.01.01.–2022.04.01.)

○ 연구기간 : 코로나19백신 긴급승인된 2021년 2월 26일부터 데이터 활용가능한 시기까지

○ 연구대상

선정 기준	코로나19백신 접종등록정보를 기준으로 2021년 2월 27일부터 12월 31일까지 접종이력이 있는 자 중 AstraZeneca백신 또는 Johnson백신 1차 이상 접종자
제외 기준	• 접종일 기준, 12세 미만 • 백신 접종이력이 2차만 있는 경우 • 외국인 • 동일차수 중복 • 관찰기간(observation period) 이전 길랭-바레증후군 진단환자 • 관찰기간 내(2021.02.26.–2021.12.31.) 최종 백신투여일로부터 90일이 경과 되지 않은 자 • 관찰기간 내 사망 또는 COVID-19 감염자 • 접종이력에 따른 제외기준

○ 주요 노출 : 관찰기간 내 모든 코로나19백신 접종

○ 발생률비 측정: Vaccine의 종류(제조사)에 따라 분석 수행

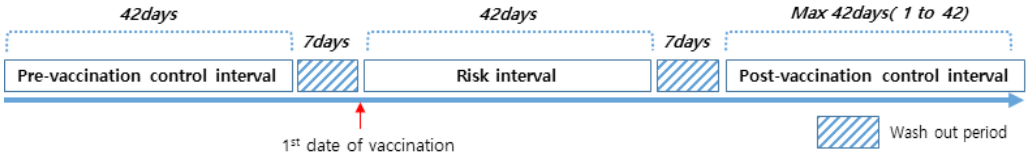
○ 관심질환: 길랭-바레증후군, 밀러휘셔증후군: 아래 주상병으로 진단받았으며, 산정특례 내역이 있는 환자

Index	Definition
Guillian-Barre syndrome, Miller Fisher syndrome	(ICD-10) G61.0
산정특례 코드	(코드) V126

(2) 분석내용

○ 연구설계: 자기대조위험구간연구(Self-controlled risk interval design)

• 본 연구의 Interval period는 42일(washout: 7일)로 정의함. 단, 2차 이상 접종완료자의 post-vaccination control interval은 1차 접종 완료 후 Risk interval (42일)과 washout (7일)이 경과 한 시점(1차 접종 후 49일)으로부터 2차 접종일 직전까지로 정의하며, person time의 unit은 day로 산출함.



* 발생률비(IRR:Incidence Rate Ratio)

IRR(a): (No of event/person-time at Risk interval)/(No of event/person-year at *pre*-vaccination control interval)

IRR(b): (No of event/person-time at Risk interval)/(No of event/person-year at *post*-vaccination control interval)

○ 세부 분석내용

1	기술분석	• 연구대상자의 기본정보 기술 • 연구대상자 투여백신의 특성 기술 • 연구대상자 특성 및 투여백신의 종류에 따른 Time to event
2	발생률비 측정	• 1차 접종된 백신의 종류(제조사)에 따른 분석 수행
3	세부군별 분석	• 성별 • 연령(20세 단위, 13–19, 20–39, 40–59, 60세 이상) • 최초접종일 기준 접종시기별(21.02.27.–04.30., 05.01.–07.30., 08.01.–10.31.) • 가입구분(건강보험/의료급여) • 최초접종일 기준, 요양병원 입원여부

(3) 분석결과

○ 본 연구는 백신 1회 접종 직후 위험구간(접종 후 42일까지)과 대조구간(ⓐ 접종 전 – 8일–50일, ⓑ 1차 접종 이후(49–91일)의 길랭-바레증후군, 밀러휘셔증후군 발생률비를 비교하였다.

○ 1회 접종 이전 대조구간을 활용한 연구에서 발생률비는 AstraZeneca백신 1.83배(95% CI 1.11-3.01), Johnson백신 8.00배(95% CI 1.00-63.96)로, 통계적으로 유의한 발생률 증가가 보였다.

○ 1회 접종 이후 대조구간을 활용한 연구에서 발생률비는 AstraZeneca백신 0.75배(95% CI 0.49-1.16), Johnson백신 2.00배(95% CI 0.60-6.64)로 통계적으로 유의한 발생률 증가가 관찰되지 않았다.

○ 세부그룹별 발생위험비 분석 결과, AstraZeneca백신을 투여한 여성에서 2.22배(95% CI 1.01-4.88)로 통계적으로 유의한 발생률 증가를 보였고, 그 외 AstraZeneca백신 및 Johnson백신의 세부그룹 분석에서는 통계적으로 유의한 발생률 증가가 관찰되지 않았다.

○ 세부그룹별 발생위험비 분석결과, AstraZeneca백신을 투여한 여성에서 2.22배(95% CI 1.01-4.88)로 통계적으로 유의한 발생률 증가를 보였고, 그 외 AstraZeneca백신 및 Johnson백신의 세부그룹 분석에서는 통계적으로 유의한 발생률 증가가 관찰되지 않았다.

표 4-3-121. AstraZeneca백신 1차 이상 투여자 기초특성

AstraZeneca백신 1회 이상 접종자			N	% 또는 SD
계			10,677,453	100.00
성별		남자	5,048,877	54.83
		여자	5,628,576	45.17
연령	평균(표준편차)	전체	61.23	11.17
	13-19		275	2.13
	20-39		696,188	51.50
	40-59		1,937,684	41.60
	60세 이상		8,043,306	4.77
가입구분		건강보험	10,590,403	97.53
		의료급여	87,050	2.47
요양병원입원여부		Yes	81,549	0.33
		No	10,595,904	99.67
Time to event (within risk interval)			25.48	10.20

AstraZeneca백신 1회 이상 접종자			N	% 또는 SD
길랭-바레증후군 밀러휘셔증후군 발생	All	pre-vaccination control interval	24	0.00048
		Risk interval	44	0.00087
		post-vaccination control interval	40	0.00079
	13-19	pre-vaccination control interval	0	-
		Risk interval	0	-
		post-vaccination control interval	0	-
	20-39	pre-vaccination control interval	0	-
		Risk interval	3	0.00006
		post-vaccination control interval	7	0.00014
	40-59	pre-vaccination control interval	2	0.00004
		Risk interval	6	0.00012
		post-vaccination control interval	8	0.00016
	Over 60	pre-vaccination control interval	22	0.00044
		Risk interval	35	0.00069
		post-vaccination control interval	25	0.00050

표 4-3-122. Johnson백신 1차 이상 투여자 기초특성

Johnson 1회 이상 접종자			N	% 또는 SD
계			1,238,467	100.00
성별		남자	1,057,029	85.35
		여자	181,438	14.65
연령	평균(표준편차)	전체	39.62	9.12
	13-19		-	-
	20-39		826,805	66.76
	40-59		332,548	26.85
	60세 이상		79,114	6.39
가입구분		건강보험	1,237,409	99.91
		의료급여	1,058	0.09
요양병원입원여부		Yes	2,324	0.19
		No	1,236,143	99.81
Time to event (within risk interval)			22.38	10.16
길랭-바레증후군 밀러휘셔증후군 발생	All	pre-vaccination control interval	1	0.00002
		Risk interval	8	0.00016
		post-vaccination control interval	4	0.00008
	13-19	pre-vaccination control interval	0	-
		Risk interval	0	-
		post-vaccination control interval	0	-
	20-39	pre-vaccination control interval	1	0.00002
		Risk interval	4	0.00008
		post-vaccination control interval	1	0.00002
	40-59	pre-vaccination control interval	0	-
		Risk interval	2	0.00004
		post-vaccination control interval	1	0.00002
	Over 60	pre-vaccination control interval	0	-
		Risk interval	2	0.00004
		post-vaccination control interval	2	0.00004

표 4-3-123. AstraZeneca백신 1회 접종 후 발생률 비교

		Risk interval(A) vs. pre-vaccination control interval				Risk interval(B) vs. post-vaccination control interval			
		IRR	95% CI		*p*-value	IRR	95% CI		*p*-value
전체		1.83	1.11	3.01	0.017	0.75	0.49	1.16	0.198
성별	남자	1.60	0.84	3.05	0.153	0.66	0.38	1.15	0.143
	여자	2.22	1.01	4.88	0.047	0.92	0.47	1.79	0.797
연령	13-19	-	-	-	-	-	-	-	-
	20-39	-	-	-	-	0.31	0.08	1.18	0.087
	40-59	0.33	0.07	1.65	0.179	0.18	0.04	0.83	0.028
	60세 이상	1.59	0.93	2.71	0.088	0.54	0.30	0.98	0.042
접종일자	Feb.–Apr.	0.88	0.32	2.41	0.796	0.99	0.31	3.11	0.982
	May–Jul.	2.14	1.14	4.04	0.019	0.46	0.28	0.77	0.003
	Aug.–	3.50	0.73	16.85	0.118	3.74	1.40	9.97	0.008
가입구분	건강보험	1.83	1.11	3.01	0.017	0.75	0.49	1.16	0.197
	의료급여	-	-	-	-	-	-	-	-
요양병원입원	Yes	1.00	0.14	7.10	1.000	1.44	0.13	15.92	0.764
	No	1.91	1.14	3.20	0.014	0.74	0.48	1.14	0.173

표 4-3-124. Johnson백신 1회 접종 후 발생률 비교

		Risk interval(A) vs. pre-vaccination control interval				Risk interval(B) vs. post-vaccination control interval			
		IRR	95% CI		*p*-value	IRR	95% CI		*p*-value
전체		8.00	1.00	63.96	0.050	2.00	0.60	6.64	0.258
성별	남자	7.00	0.86	56.89	0.069	3.50	0.73	16.85	0.118
	여자	-	-	-	-	0.50	0.05	5.51	0.571
연령	13-19	-	-	-	-	-	-	-	-
	20-39	-	-	-	-	4.00	0.45	35.79	0.215
	40-59	2.00	0.18	22.06	0.571	2.00	0.18	22.06	0.571
	60세 이상	-	-	-	-	1.00	0.14	7.10	1.000
접종일자	Feb.–Apr.	8.00	1.00	63.96	0.050	4.00	0.85	18.84	0.080
	May–Jul.	-	-	-	-	-	-	-	-
	Aug.–	8.00	1.00	63.96	0.050	2.00	0.60	6.64	0.258
가입구분	건강보험	-	-	-	-	-	-	-	-
	의료급여	-	-	-	-	-	-	-	-
요양병원입원	Yes	8.00	1.00	63.96	0.050	10.50	3.77	29.28	<0.0001
	No	1.91	1.14	3.20	0.014	0.74	0.48	1.14	0.173

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 8개월간의 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 비뚤림의 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. 소그룹 분석에서 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 코로나19백신은 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 국민건강보험공단의 청구데이터베이스를 조사하였음.

○ 연구에 포함된 대상자는 2016년 1월부터 2021년 10월까지의 월별 건강보험 청구자료 내에 심부전으로 입원력이 있는 경우로 자세한 내용은 아래와 같음. 심부전을 정의하는 데 사용한 뇌성나트륨이뇨펩타이드(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 이뇨제를 처방받은 경우
ICD-10	I50.x
수가코드	(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

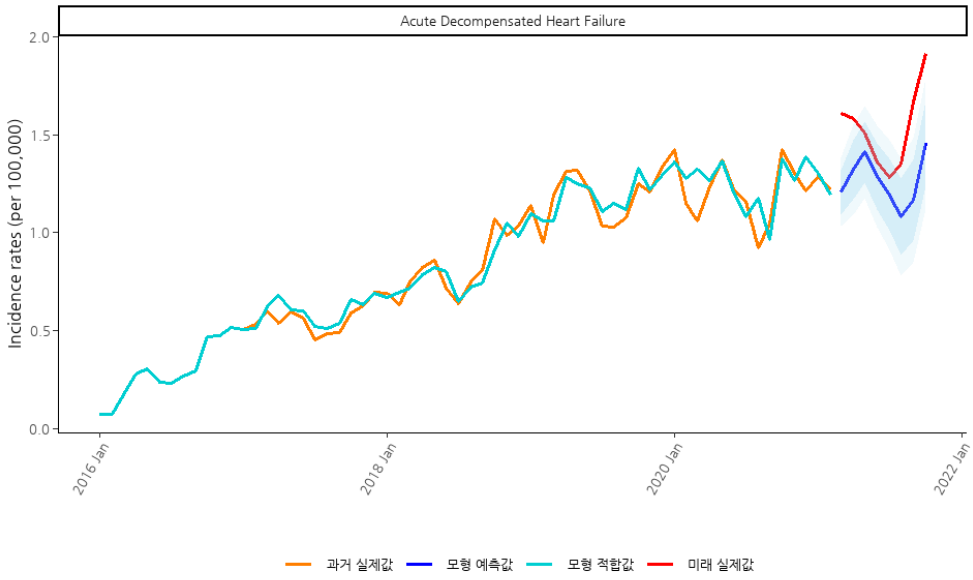


그림 4-3-37. Observed and predicted incidences of acute decompensated heart failure

○ 2021년 3월부터 10월까지 8개월간의 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.

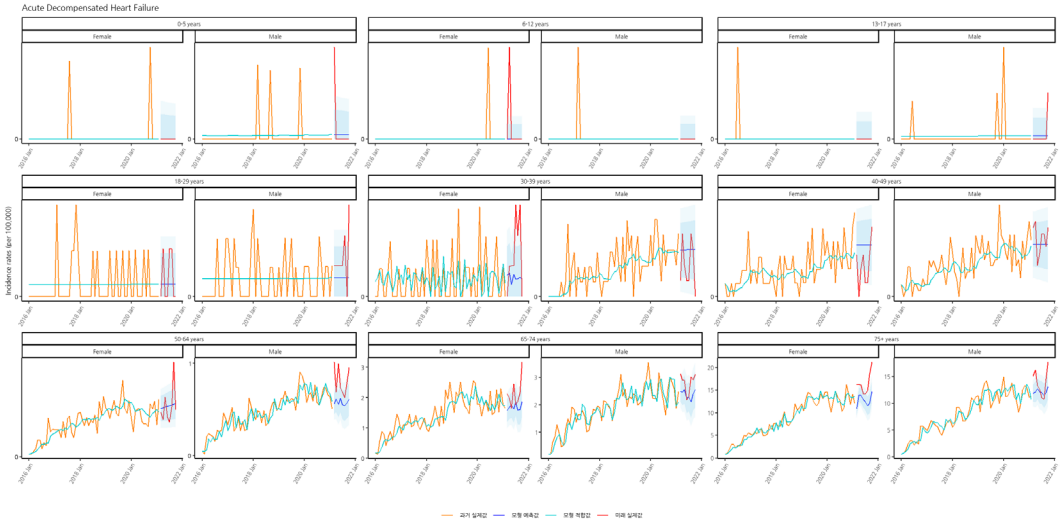


그림 4-3-38. Observed and predicted incidences of acute decompensated heart failure by sex and age groups

○ 2021년 3월부터 10월까지 8개월간의 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 발생률비는 1.265 (1.101, 1.454), 여성 75세 이상에서 발생률비는 1.285 (1.218, 1.356)로 통계적으로 유의하였음. 남성 50–64세에서 발생률비는 1.404 (1.208, 1.633), 남성 65–74세에서 발생률비는 1.175 (1.038, 1.331), 남성 75세 이상에서 발생률비는 1.142 (1.063, 1.227)의 발생률비를 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 정의하는 데 사용한 뇌성나트륨이뇨펩타이드(Brain Natriuretic Peptide, BNP) 및 Pro-Brain Natriuretic Peptide (Pro-BNP) 검사가 정부의 4대중증질환 보장성 강화정책과 관련하여 2015년 12월 1일부터 전면 급여 확대

신생급성심부전	
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 이뇨제를 처방받은 경우
ICD-10	I50.x
수가코드	(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

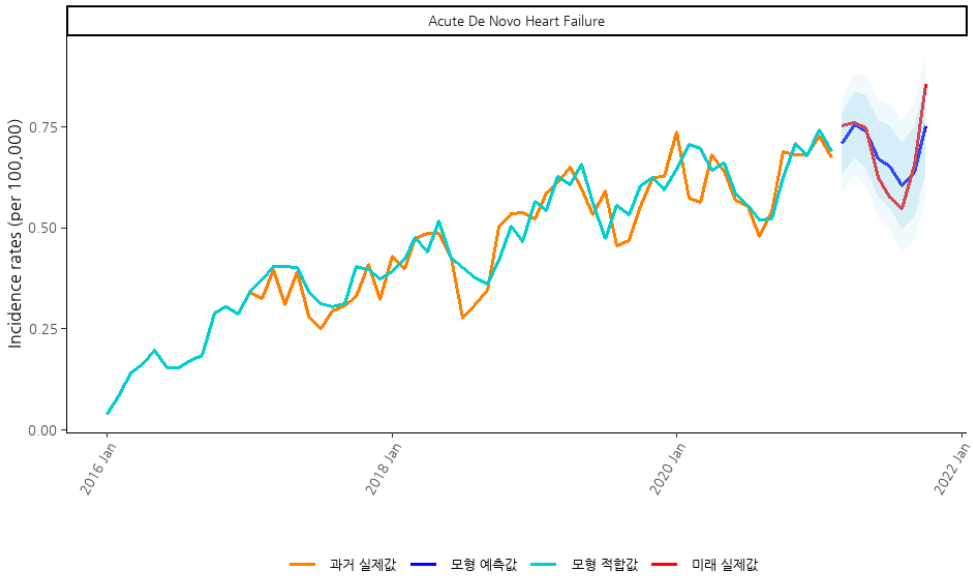


그림 4-3-39. Observed and predicted incidences of acute de novo heart failure

○ 2021년 3월부터 10월까지 8개월간의 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.

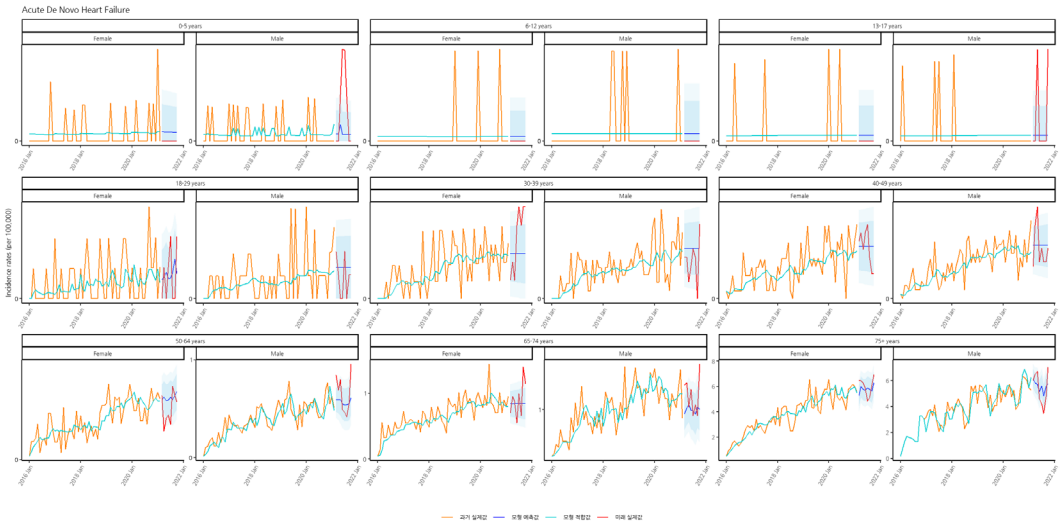


그림 4-3-40. Observed and predicted incidences of acute de novo heart failure by sex and age groups

○ 2021년 3월부터 10월까지 8개월간의 전반적인 신생급성심부전 발생률 예측치를 성별 및 연령군별로 구하고, 관찰된 발생률과 비교한 결과 65–74세 남성에서 발생률비 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 이뇨제를 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 코로나19백신 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)
- 코로나19백신 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	흉부폐첨 1매
G2302	흉부폐첨 2매
G2303	흉부폐첨 3매
G2304	흉부폐첨 4매
G2305	흉부폐첨 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 코로나19백신 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 •코로나19백신 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 이용하여 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.

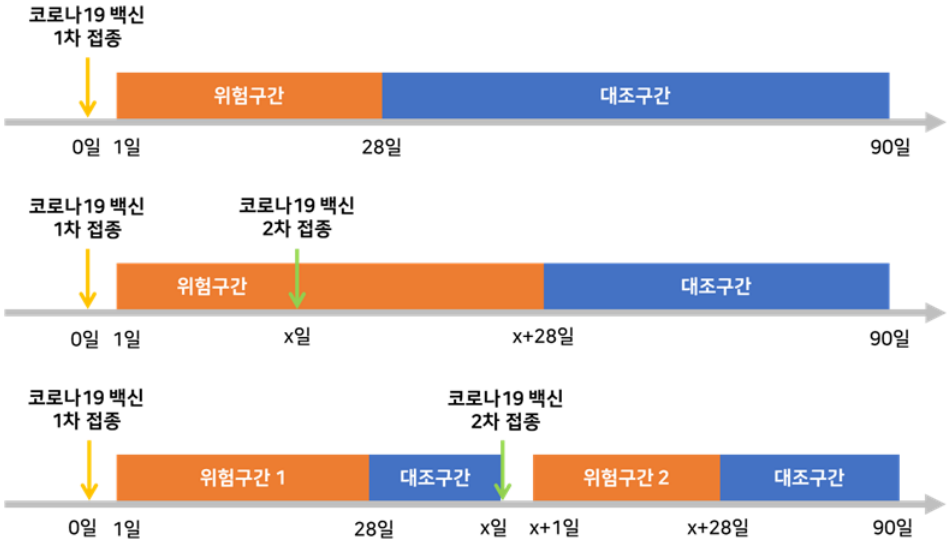


그림 4-3-41. SCCS를 적용한 Primary analysis 분석 상황별 도식(백신 접종 이후의 관찰 기간만 포함하는 경우)

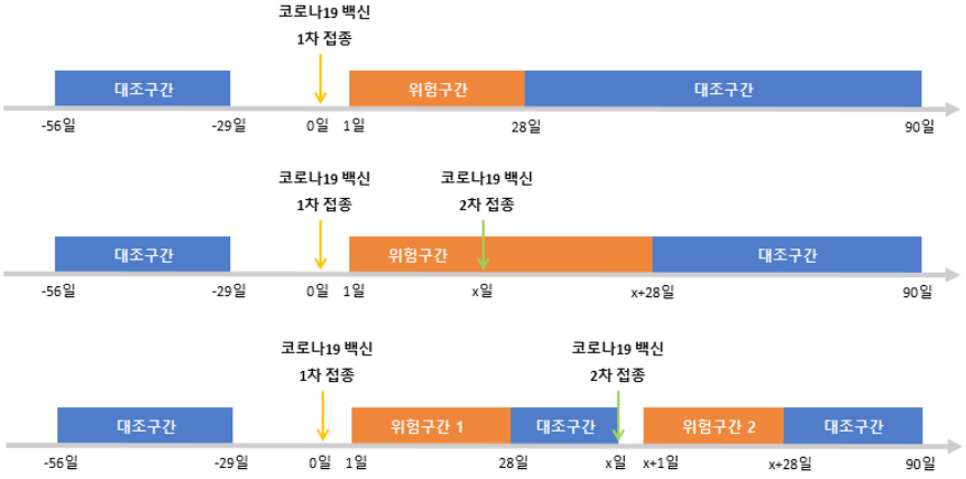


그림 4-3-42. SCCS를 적용한 Primary analysis 분석 상황별 도식(백신 접종 이전과 이후의 관찰기간을 포함하는 경우)

○ 소그룹분석(Subgroup analysis)

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

○ modified SCCS 연구설계

- 코로나19백신의 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 3개월간격으로 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.

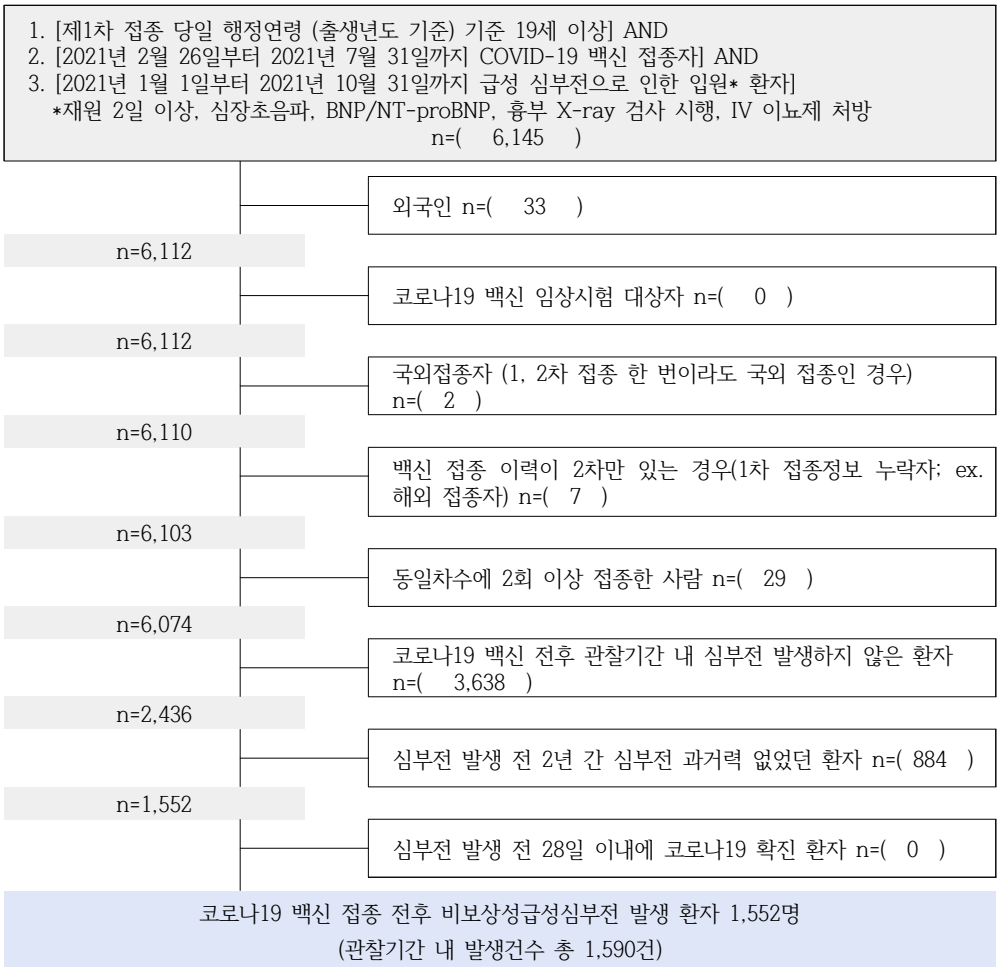


그림 4-3-43. 코로나19백신 접종 전후 비보상성급성심부전 발생 환자 확인을 위한 Flow chart (백신 접종 이전과 이후의 관찰기간을 포함하는 경우)

○ 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 1,042명(67.1%)으로, 1회만 실시한 경우보다 더 많았음.
- 화이자백신-화이자백신 접종을 실시한 사람이 953명(61.4%)으로 다수를 차지하였음.

표 4-3-125. 코로나19백신 접종 전후 비보상성급성심부전 발생 환자의 인구학적 특성

Characteristics	N	(%)
Total	1,552	(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	1,229	(79.2)
Gender		
Male	655	(42.2)
Female	897	(57.8)
Comorbidities		
Hypertension	1,418	(91.4)
Diabetes mellitus	944	(60.8)
Hyperlipidemia	1,282	(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		
1st dose only	510	(32.9)
2nd dose	1,042	(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 4-3-126. 코로나19백신 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)	<0.01*
30-49	0	(0.0)	1	(0.1)	
50-64	17	(2.8)	63	(6.6)	
65-74	58	(9.5)	184	(19.1)	
Over 75	536	(87.6)	713	(74.2)	
Gender					
Male	255	(41.7)	403	(41.9)	<0.01
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)	<0.01**
AstraZeneca-AstraZeneca	29	(4.7)	49	(5.1)	
AstraZeneca-Pfizer	6	(1.0)	6	(0.6)	
Janssen	0	(0.0)	5	(0.5)	
Moderna	2	(0.3)	4	(0.4)	
Pfizer	96	(15.7)	74	(7.7)	
Pfizer-Pfizer	404	(66.0)	566	(58.9)	
Vaccine doses					
1st dose only	173	(28.3)	340	(35.4)	<0.01
2nd 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.
* 마찬가지 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.

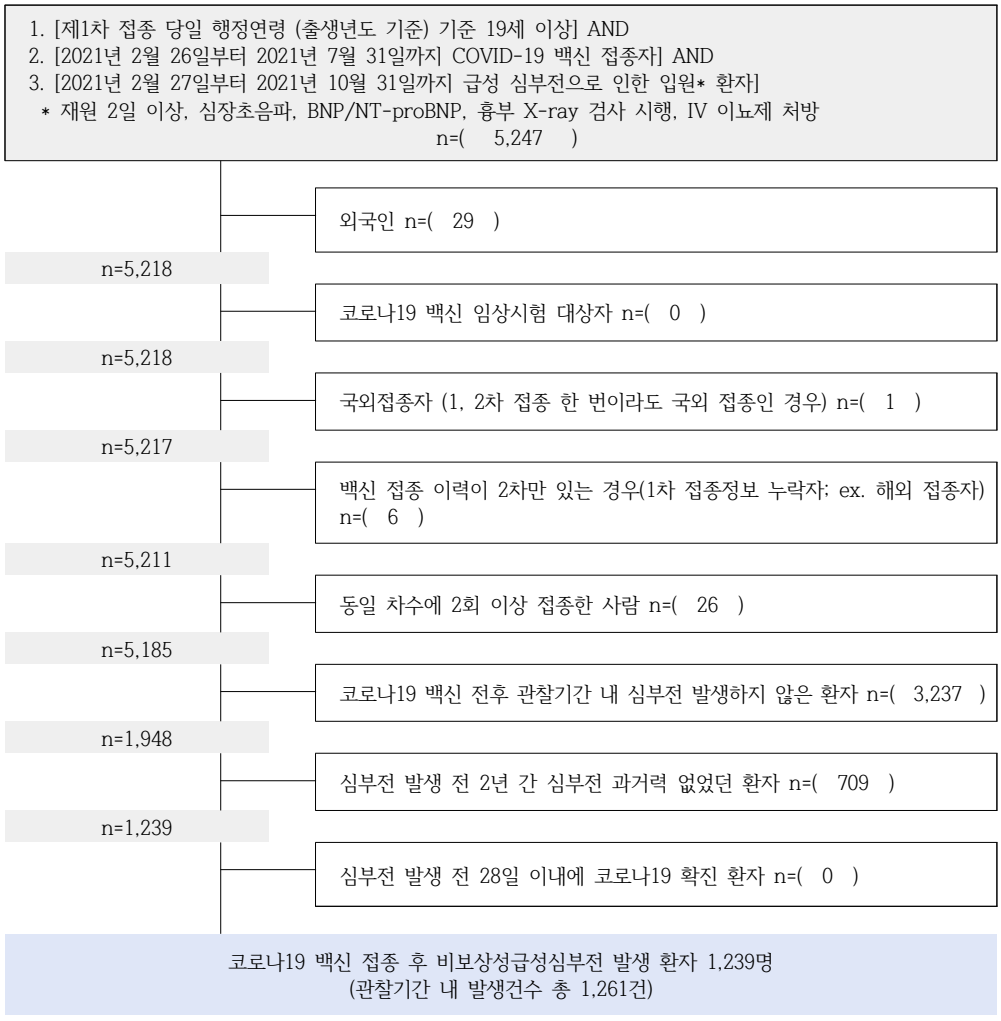


그림 4-3-44. 코로나19백신 접종 후 비보상성급성심부전 발생 환자 확인을 위한 flow chart (백신 접종 이후의 관찰기간만 포함하는 경우)

○ 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 4-3-127. 코로나19백신 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		
1st dose only	427	(34.5)
2nd 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 발생이 대조구간 발생에 비하여 더 드물었던 반면, 화이자백신을 접종한 경우 위험구간 발생이 더 빈번하였음.

표 4-3-128. 코로나19백신 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)	<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)	<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					
1st dose only	173	(28.3)	256	(40.0)	<0.01
2nd 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
* 마찬가지 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 3.38건/인년, 대조구간에 3.11건/인년이었으며, 백신 접종 이후의 관찰기간만 포함하는 경우 위험구간에 4.27건/인년, 대조구간에 4.13건/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 4-3-129. 코로나19백신 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 4-3-130. 코로나19백신 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)
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					
1st dose only	173	340	4.52 (3.98-5.09)	2.92 (2.74-3.11)	1.54 (1.29-1.85)
2nd 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 4-3-131. 코로나19백신 접종 후 비보상성급성심부전 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	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					
1st dose only	173	256	5.37 (4.77-6.03)	3.86 (3.58-4.18)	1.39 (1.15-1.68)
2nd 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 선정 기준을 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.

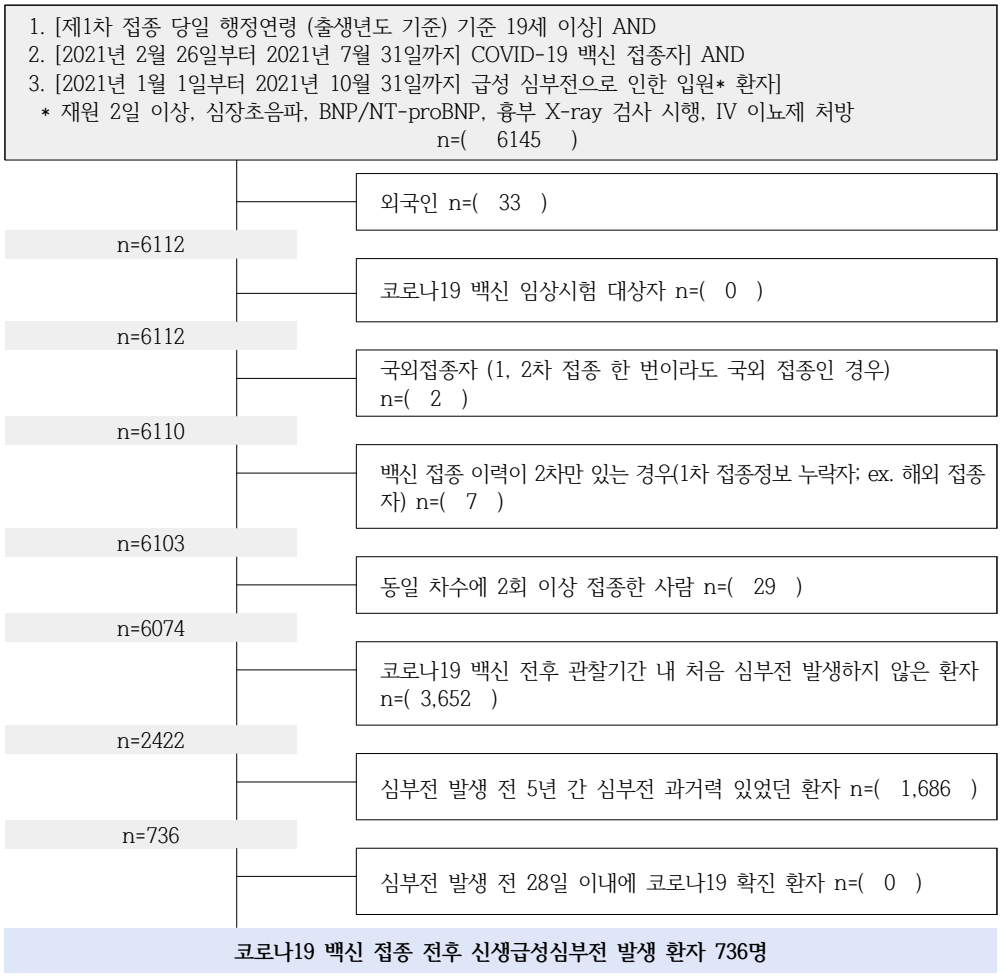


그림 4-3-45. 코로나19백신 접종 전후 신생급성심부전 발생 환자 확인을 위한 flow chart (백신 접종 이전과 이후의 관찰기간을 포함하는 경우)

○ 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 4-3-132. 코로나19백신 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	(76.0)
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		
1st dose only	290	(39.4)
2nd dose	446	(60.6)

○ 코로나19백신 1차 접종 후 신생급성심부전 발생 환자의 발생기간별 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 4-3-133. 코로나19백신 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)	<0.01**
30-49	2	(0.7)	6	(1.3)	
50-64	14	(5.0)	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)	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)	<0.01**
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)	
Pfizer	60	(21.4)	46	(10.1)	
Pfizer-Pfizer	164	(58.4)	235	(51.6)	
Vaccine doses					
1st dose only	100	(35.6)	190	(41.8)	0.10
2nd 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.

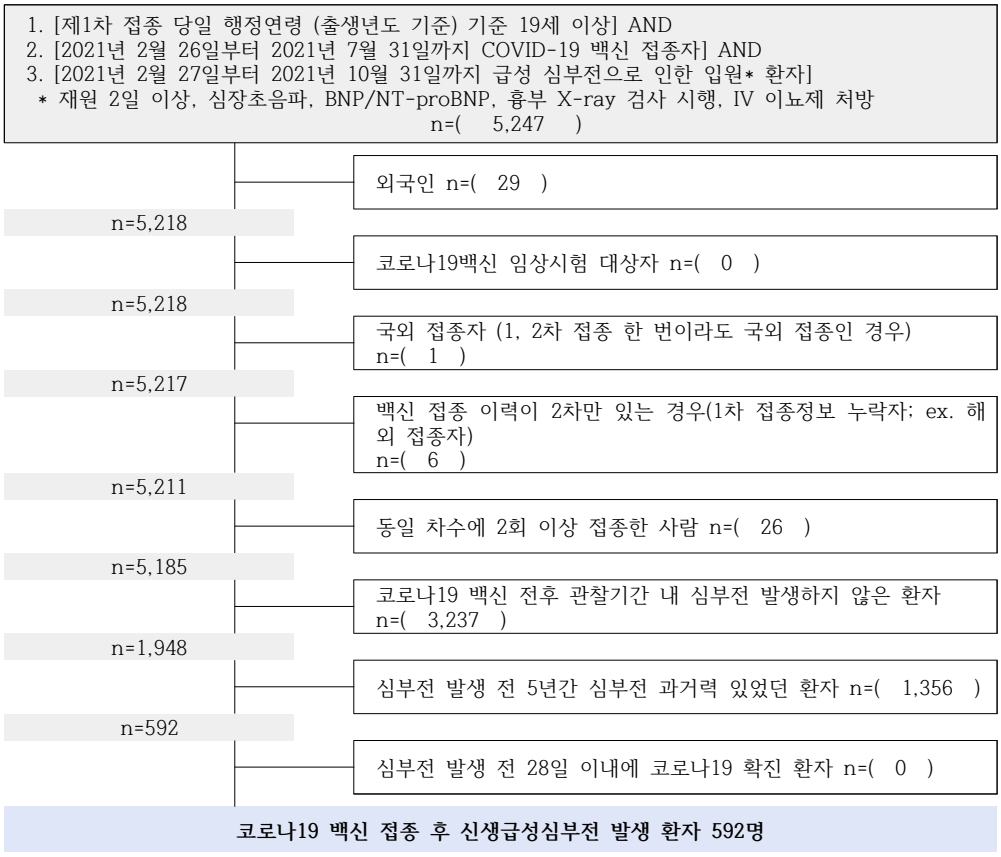


그림 4-3-46. 코로나19백신 접종 후 신생급성심부전 발생 환자 확인을 위한 flow chart (백신 접종 이후의 관찰기간만 포함하는 경우)

○ 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, 동반상병지수가 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 4-3-134. 코로나19백신 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		
1st dose only	244	(41.2)
2nd dose	348	(58.8)

○ 코로나19백신 1차 접종 후 신생급성심부전 발생 환자의 발생기간별 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 4-3-135. 코로나19백신 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)	<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)	<0.01**
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)	

Characteristics	Cases in risk interval		Cases in control interval		*p*-value
	N	(%)	N	(%)	
Vaccine doses					
1st dose only	100	(35.6)	144	(46.3)	0.01
2nd 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 4-3-136. 코로나19백신 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 4-3-137. 코로나19백신 접종 전후 신생급성심부전 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	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)	3.30 (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)
Vaccine doses					
1st dose only	100	190	4.54 (3.87-5.33)	2.81 (2.59-3.05)	1.61 (1.27-2.06)
2nd 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 4-3-138. 코로나19백신 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)
Vaccine doses					
1st dose only	100	144	5.41 (4.64-6.30)	3.78 (3.41-4.18)	1.43 (1.11-1.84)
2nd 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 이뇨제 주사제를 처방받은 심부전 입원 환자는 11,339명이었음.
- 이전 2년간 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 5년간 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.

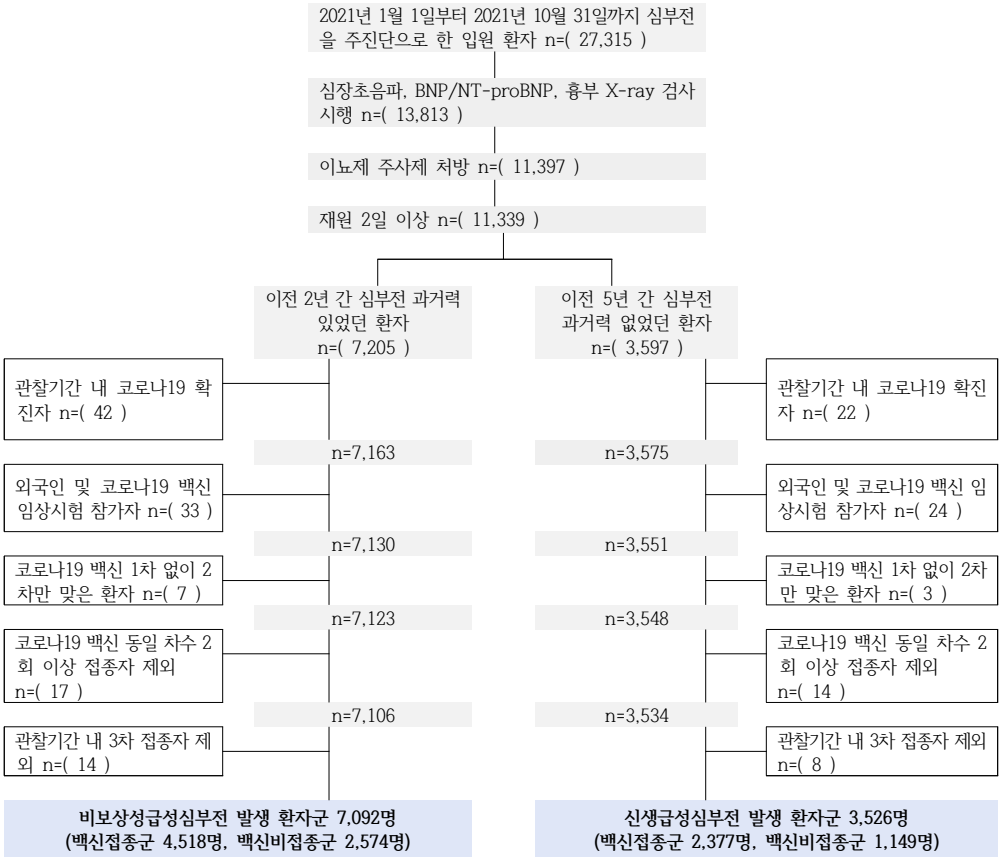


그림 4-3-47. 연구 대상자 선정 Flow chart

○ 비보상성급성심부전 발생 환자의 인구학적 특성

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

표 4-3-139. 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			
1st dose only	504 (7.11)	504 (11.16)	-
2nd 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 분율이 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.

○ 코로나19백신 접종 및 비보상성급성심부전 발생 시기 분포

- 2021년 1월 1일을 0일로 하여 10월 31일까지의 코로나19백신 접종 및 비보상성급성심부전 발생 시기의 분포는 아래와 같았음.

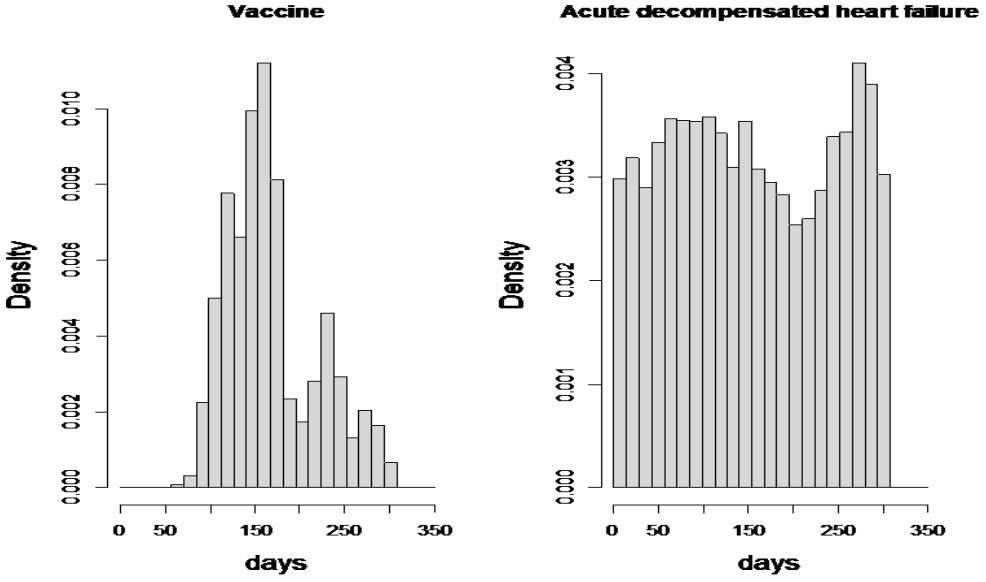


그림 4-3-48. 코로나19백신 접종 및 비보상성급성심부전 발생 시기 분포

- 코로나19백신 1차 및 2차 접종시기를 기준으로 비보상성급성심부전 발생까지의 시간간격을 확인하였을 때 백신 접종 직전 시기에는 심부전 발생이 급격히 감소하는 양상을 보였음.

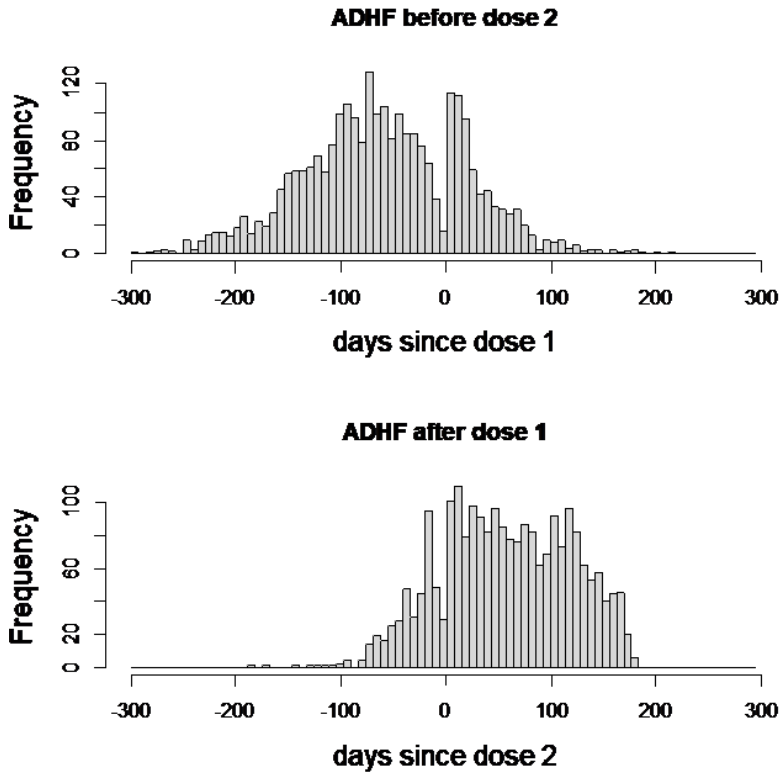


그림 4-3-49. 코로나19백신 접종과 비보상성급성심부전 발생 간 시간간격

○ 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.

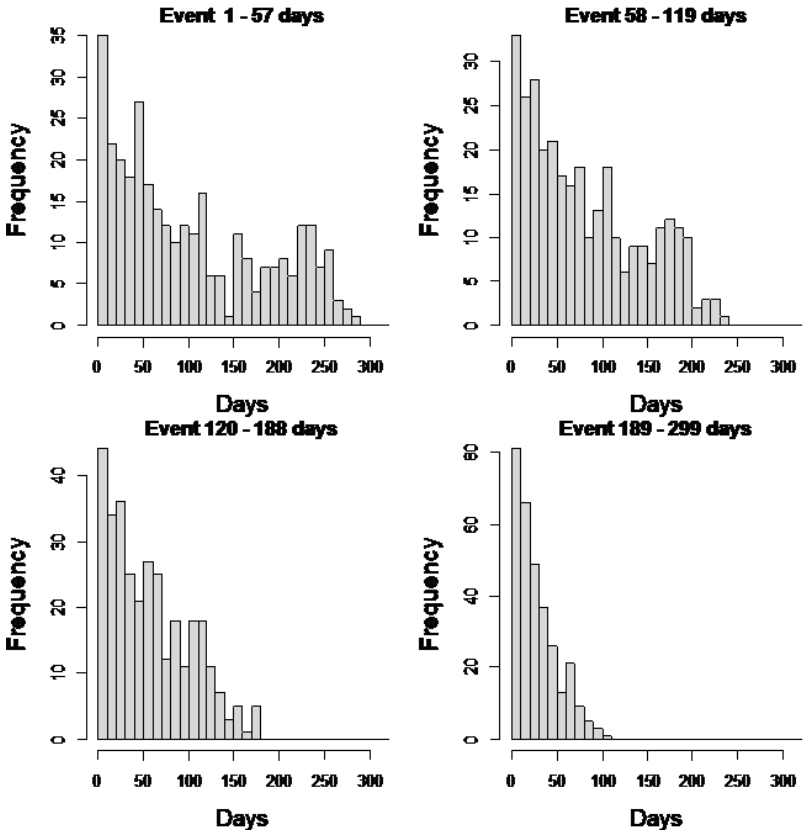


그림 4-3-50. 비보상성급성심부전 발생으로부터 사망까지의 간격

- 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 4-3-140. 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 발생일로부터 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 4-3-141. 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	6,309	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)
Days 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 코로나19백신 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 코로나19백신과 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 4-3-142. 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	4,620	1.055 (0.924-1.205)	0.890 (0.777-1.019)	*
Gender					
Male	353	2,601	1.091 (0.919-1.297)	1.039 (0.870-1.242)	1.058 (0.920-1.216)
Female	427	3,711	0.927 (0.795-1.081)	0.889 (0.762-1.038)	0.908 (0.804-1.025)
Comorbidities					
Hypertension	704	5,667	1.010 (0.895-1.139)	0.955 (0.845-1.080)	0.981 (0.891-1.080)
Diabetes mellitus	459	3,727	0.882 (0.757-1.029)	0.936 (0.806-1.086)	0.893 (0.792-1.008)
Hyperlipidemia	631	5,045	0.976 (0.859-1.109)	0.945 (0.831-1.075)	0.951 (0.859-1.052)
Ischemic heart disease	434	3,517	0.942 (0.807-1.101)	0.959 (0.822-1.119)	0.946 (0.836-1.069)
Charlson comorbidity index					
0-4	431	3,507	1.043 (0.898-1.212)	0.899 (0.765-1.055)	0.980 (0.867-1.108)
5 +	349	2,805	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	2,617	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 코로나19백신과 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 3,526명의 인구학적 특성은 다음 표와 같았음.

표 4-3-143. 신생급성심부전 발생 환자의 인구학적 특성

Characteristics	Total (%)	Vaccinated case (%)	Non-Vaccinated case (%)
Total	3,526	2,377	1,149
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			
1st dose only	308 (8.74)	308 (12.96)	-
2nd dose	2,069 (58.68)	2,069 (87.04)	-

- 신생급성심부전 발생 환자의 연령 분포는 백신접종군에서 75세 이상이 1,451명(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 분율이 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.

○ 코로나19백신 접종 및 신생급성심부전 발생 시기 분포

• 2021년 1월 1일을 0일로 하여 10월 31일까지의 코로나19백신 접종 및 신생급성심부전 발생 시기의 분포는 아래와 같았음.

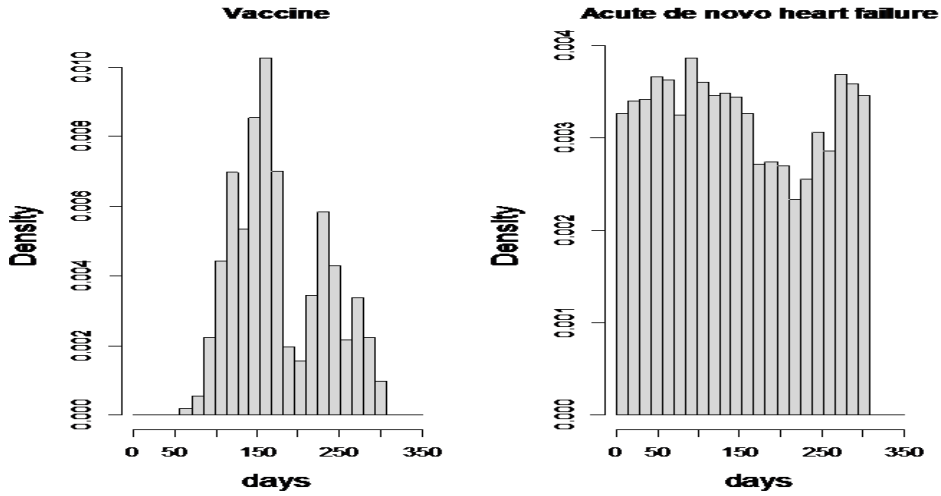


그림 4-3-51. 코로나19백신 접종 및 신생급성심부전 발생 시기 분포

• 코로나19백신 1차 및 2차 접종시기를 기준으로 신생급성심부전 발생까지의 시간간격을 확인하였을 때 백신 접종 직전 기간에는 심부전 발생이 급격히 감소하는 양상을 보였음.

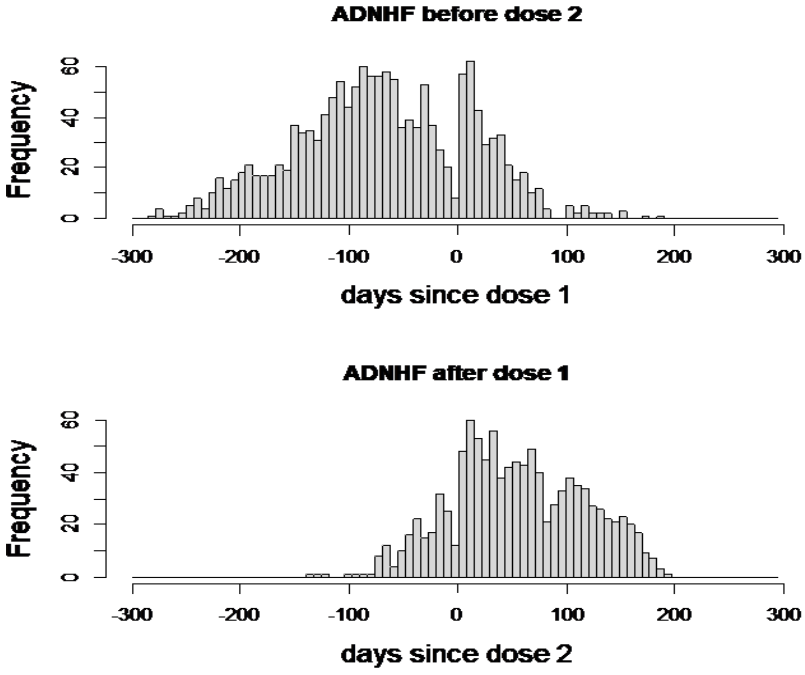


그림 4-3-52. 코로나19백신 접종과 신생급성심부전 발생 간 시간간격

○ 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.

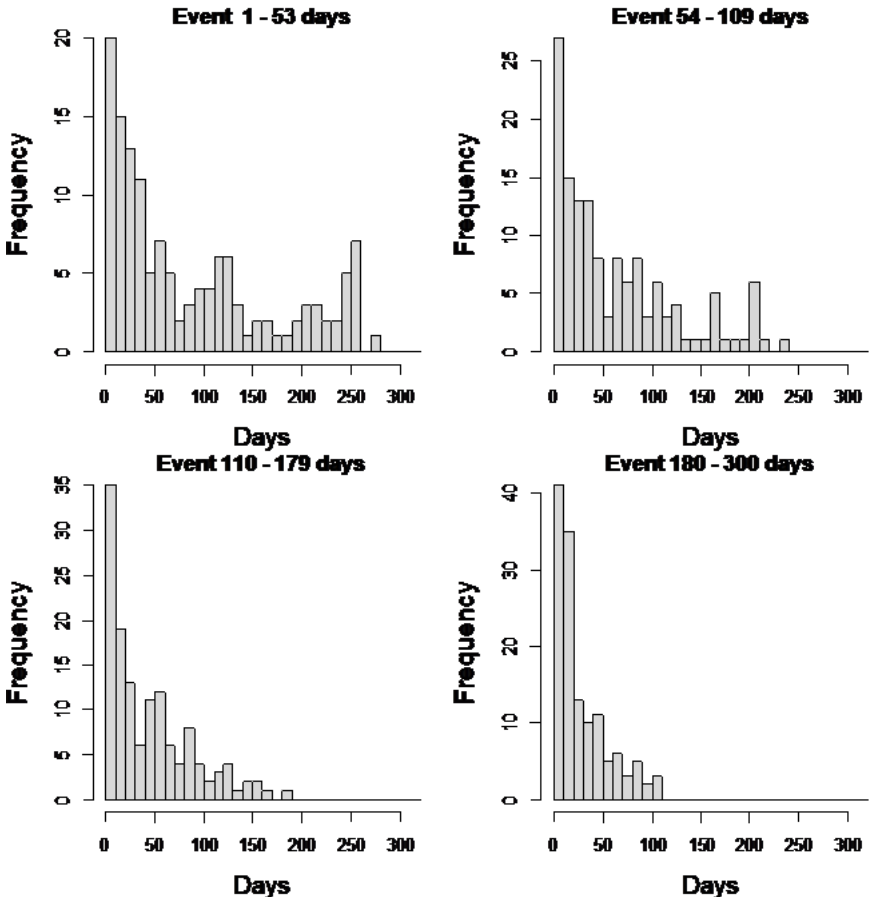


그림 4-3-53. 신생급성심부전 발생으로부터 사망까지의 간격

• 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 4-3-144. 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 4-3-145. 신생급성심부전 관련 사망을 고려한 modified SCCS 분석결과

Risk-period	Events	Model1	Model2	Model3
		Relative incidence (95% CI)	Relative incidence (95% CI)	Relative incidence (95% CI)
Control period	3,123	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 코로나19백신 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 코로나19백신 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 4-3-146. 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	1,886	0.976 (0.796-1.197)	0.919 (0.750-1.125)	0.951 (0.809-1.118)
Gender					
Male	173	1,465	0.758 (0.588-0.976)	0.953 (0.745-1.219)	0.826 (0.678-1.007)
Female	227	1,661	0.996 (0.803-1.236)	0.991 (0.800-1.227)	0.994 (0.838-1.178)
Comorbidities					
Hypertension	267	1,976	0.899 (0.735-1.099)	0.956 (0.787-1.162)	0.919 (0.784-1.076)
Diabetes mellitus	159	1,261	0.852 (0.659-1.101)	0.952 (0.739-1.228)	0.890 (0.728-1.088)
Hyperlipidemia	220	1,583	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	2,599	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	1,240	0.927 (0.761-1.130)	0.947 (0.779-1.151)	0.938 (0.802-1.098)

- 대부분의 소그룹에서 코로나19백신과 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)	• COVID-19백신 접종 후 심부전의 발생에 대해 조사된 연구는 없다. • 그러나 mRNA COVID-19백신 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)	코로나19백신 접종과 심부전의 연관성에 대해 조사된 바는 없으나 코로나19백신 접종의 결과로 일부에서 심근염이 발생함이 반복적으로 보고되고 있으며, 이전 국내 인과성 평가에서 그 인과성을 인정하였다. 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.	indeterminate
특이성 (Specificity)	연관성의 특이성 (Specificity of the association)	심부전은 고혈압, 당뇨, 고령 등 여러 가지 발병 위험인자를 가지나 이러한 위험인자가 없는 상태에서 COVID-19백신 접종 후 심부전이 발생하였다면 특이적 연관성이 있다고 추정할 수 있다. 그러나 아직은 백신접종 후 발생하는 심근염과 연관된 급성심부전 이외의 다른 형태의 심부전은 보고되지 않았다.	not satisfied
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 백신접종으로부터 시간적인 선후관계를 가진다면 시간적 선후관계에 의한 백신접종과 심부전 간의 연관성을 말할 수 있다.	indeterminate

기준(Criterion)		증거(Evidence)	충족 여부
Hill	Committee of US Surgeon General		
생물학적 용량-반응 관계 (Biologic gradient) relationship)	용량-반응 관계 (Dose-response	백신접종 후 발생한 심부전에 대한 연구결과는 없으나 백신 접종 후 발생한 심근염에 대해서는 용량-반응 관계보다는 면역학적 감작에 따른 2차 접종 후 발생의 증가가 보고되어 있다.	not satisfied
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 immunogenecity를 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 마찬가지의 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.	un-evaluable
유사성 (Analogy)		• 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

기준(Criterion)		증거(Evidence)	충족 여부
Hill	Committee of US Surgeon General		
	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.	un-evaluable

- 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 코로나19백신 접종으로 초래된 심근염에서 기인하는 심부전의 가능성은 있으나, 다른 인과성 기준을 충족하지 못하거나 현재의 근거만으로는 평가가 어려운 것으로 확인됨. 현재까지의 문헌고찰 결과와 심부전의 병태생리를 고려할 때 코로나19백신 접종이 심부전 악화나 발생과 인과적 관련성을 가지지 않을 것이라는 합리적 유추가 가능함.

9) 대동맥 박리

▣ 요약

▶ 코로나19백신과 대동맥 박리 간의 연관성을 평가하기 위하여 대동맥 박리의 코로나19백신 접종 시행 이전 10년간의 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 대동맥박리의 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 국민건강보험공단의 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
수가코드	(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 구

성하였고, 2021년 3월부터 10월까지의 예측 발생률과 95% 신뢰구간을 산출하였음. 또한 성별, 연령별 월간 발생률을 산출하였음.

(2) 분석결과

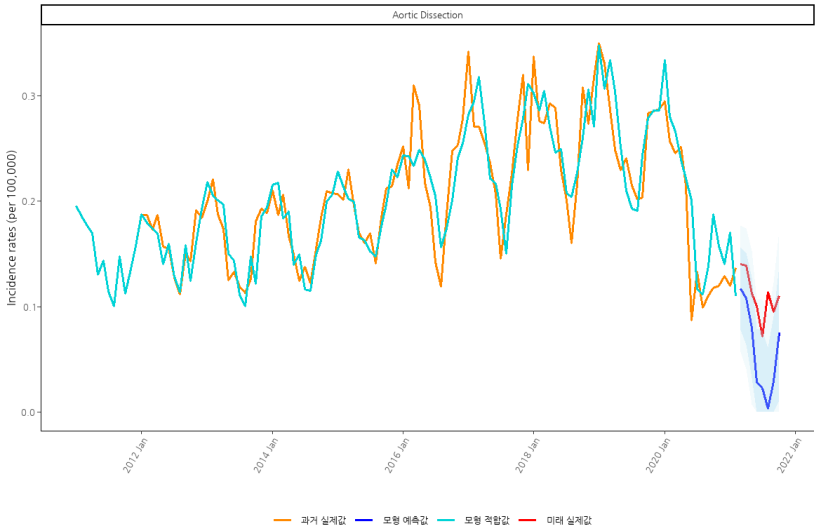


그림 4-3-54. Observed and predicted incidences of aortic dissection

○ 2021년 3월부터 10월까지 8개월간의 전반적인 대동맥 박리 발생률 예측치는 100,000명당 0.058명이었으며, 실제 발생률 관측치는 100,000명당 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.

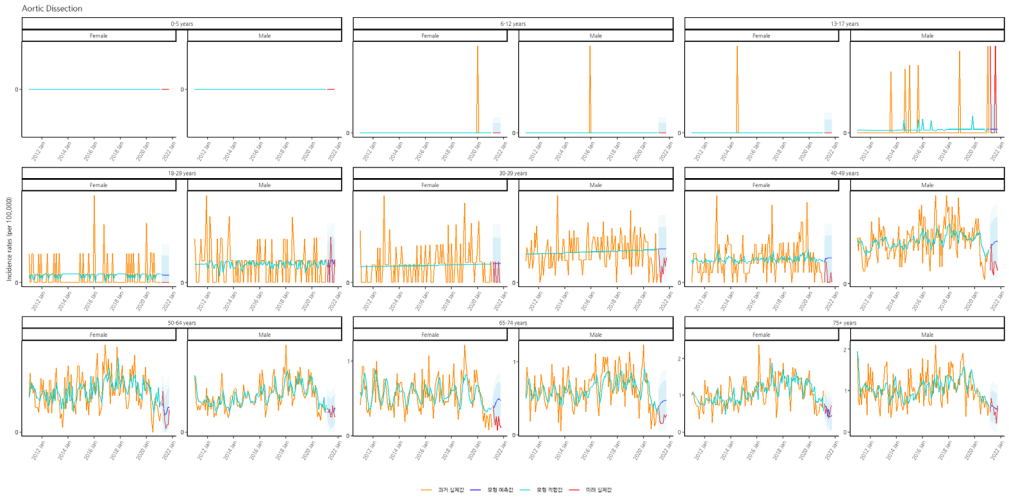


그림 4-3-55. Observed and predicted incidences of aortic dissection by sex and age groups

○ 2021년 3월부터 10월까지 8개월간의 전반적인 대동맥 박리 발생률 예측치를 성별 및 연령군별로 구하고, 관찰된 발생률과 비교한 결과 일부 군에서 유의한 감소가 확인되었음. 여성 40–49세에서 발생률비는 0.278 (0.081, 0.776), 여성 65–74세에서 발생률비는 0.464 (0.318, 0.667), 남성 30–39세에서 발생률비는 0.531 (0.277, 0.986), 남성 40–49세에서 발생률비는 0.466 (0.301, 0.709), 남성 65–74세에서 발생률비는 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.
- 코로나19백신 접종과 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)	• 해외 연구들에 의하면 급성대동맥박리의 연간 발생빈도는 10만 명당 3-4.8명 정도로 보고된 바 있으며, 국내에서는 다소 제한점이 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 죽상동맥 경화증의 위험인자들이다. 코로나19백신 접종 후 발생한 급성대동맥 박리에 대한 학술적 증례보고가 없어 코로나 백신과 급성 대동맥박리와의 직접적인 연관성의 증거는 부족하다. 한편 코로나19 감염증에서 급성대동맥박리가 발생하였던 수 건의 증례보고에서는 대동맥박리의 위험인자가 동반되어 있는 것으로 확인되어 코로나감염에 의해 대동맥 박리 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-반응 관계 (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 immunogenecity를 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)		• 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 코로나19백신 접종 후 혈관 염증성변화의 근거가 확보되는 예외적인 상황을 가정할 수 있으나, 다른 인과성 기준을 충족하지 못하는 상황하에서 코로나19백신 접종과 대동맥박리의 인과적 관련성을 인정하기 어려움.

10) 급성횡단척수염/급성파종성뇌척수염

▣ 요약

▶코로나19백신과 급성횡단척수염·급성파종성뇌척수염 간의 연관성을 평가하기 위하여 급성횡단척수염·급성파종성뇌척수염의 국내 약 10년간의 발생 추이를 확인하고, 코로나19백신 접종 후 급성횡단척수염·급성파종성뇌척수염의 발생 예측값과 실제 관찰값을 비교함. 또한 자기-대조연구설계를 이용하여 코로나19백신을 접종받은 사람에서 급성횡단척수염·급성파종성뇌척수염 발생 시 백신으로 인한 것이라 예상하는 위험구간과 급성횡단척수염·급성파종성뇌척수염 발생 시 백신과 관련 없다고 예상하는 대조구간(관찰기간 내 위험구간을 제외한 기간)을 비교함.

▶2011년 1월 1일부터 2021년 2월 28일까지 약 10년간의 급성횡단척수염 및 급성파종성뇌척수염의 발생 관찰값을 바탕으로 접종도입 이후 기간인 2021년 3월부터 10월까지 8개월간의 발생 예측값을 산출하여 실제 관찰값과 비교하였음. 급성횡단척수염은 접종 이후 발생률의 유의한 변화가 관찰되지 않았음. 급성파종성뇌척수염은 접종 시행 이후 기간 동안 통계적으로 유의하게 높게 발생한 것으로 나타남. 연령, 성별 소그룹분석 결과에서는 통계적 유의성이 없었음.

▶본 발생률은 국민건강보험공단의 청구자료를 확인한 것으로, 코로나19백신의 이상반응으로 급성파종성뇌척수염의 발생 가능성이 널리 알려져 있어 백신 도입 이후 환자들이 백신 접종 후 병원에 유사 증상으로 내원하면 진단을 위하여 해당 진단명을 부여하게 되었을 가능성이 있음. 급성파종성뇌척수염은 뇌염, 척수염, 전신 반응(예. 발열, 두통, 및 전신 쇠약) 증상이 매우 다양하며, 이 병의 진단은 특정 검사에 의한다기 보다는 의사의 임상적/종합적 판단이 중요함. 따라서 백신 접종 후 다양한 증상과 검사 소견을 보인 백신 도입 이후 환자들이 이 병을 걱정하고 검사를 원했을 가능성이 있고 진찰 의사는 추정 진단으로서 급성파종성뇌척수염을 고려 할 수 있음. 특히 2021년 3월부터 10월까지 급성파종성뇌척수염 발생률 예측값은 1,000만 명당 1.09명인데, 실제 발생률 관찰값은 1,000만 명당 2.04명으로 나타났으므로 인구집단에서 관찰된 발생한 환자 수는 약 12명 정도로 예측됨.

▶급성횡단척수염은 1) 자기-대조환자군연구(Self-Controlled Case Series, SCCS)를 적용하여 연구대상 52명에 대해 분석한 결과 위험구간을 접종 후 28일로 하였을 때의 발생위험은 대조구간에서의 발생위험 대비 유의하게 높은 것으로 관찰됨. 민감도분석으로 위험구간을 21일로 하였을 때는 유의한 위험이 관찰되지 않았으며, 42일 위험구간을 설정하였을 때에는 통계적으로 유의하게 위험구간에서 발생위험이 높은 것으로 나타남. 2) 환자-교차연구 설계를 적용한 연구에서도 위험구간을 급성횡단척수염 발생 이전 28일로 설정하여 분석한 결과 대조구간에 비해 위험구간에서의 백신 접종 오즈가 유의하게 높은 것으로 관찰됨.

▶위와 같이 역학연구결과에서 급성횡단척수염은 코로나19백신 접종 이후 통계적으로 유의하게 발생 위험이 높아지는 것으로 확인되었음. 본 연구의 연구대상이 전체 인구집단에서 52명으로 상대적으로 매우 적은 환자 수만 포함이 되어 통계적 유의성을 보이긴 하였으나, 실제 인구집단에서 발생위험의 임상적 유의성을 부여할 수 있을지 판단을 내리기 어려움. 해외문헌 및 임상적 유의성에 대하여 고찰한 결과 현재 결과만으로 백신과의 인과성을 인정하기에는 충분하지 않다고 판단되었음. 그 이유는 본 연구는 국민건강보험공단에 청구된 진단명을 기준으로 발생 환자를 정의하였는데, 해당 질병의 검사를 위하여 내원한 경우에도 해당 진단명을 부여했을 가능성이 있기 때문임. 특히 본 연구는 국민건강보험공단에 청구된 진단명을 기준으로 환자를 정의하였기 때문에 '뇌척수액, 복수, 늑막액, 관절액 등의 체액 일반검사'와 같이 해당 질병의 검사를 위하여 내원한 경우에도 해당 진단명을 부여했을 가능성이 있음. 또한 확인된 급성횡단척수염 환자 중 시신경척수염(neuromyelitis optica, NMO)과 다발경화증(multiple sclerosis, MS) 등과 같은 유사한 중추신경계의 염증탈수초질환을 감별 제외하고자 하였으나 자료의 한계로 인하여 감별진단이 충분하지 못하였을 가능성이 있음. 뿐만 아니라 코로나19백신이 급성횡단척수염과 연관성이 있을 수 있다고 전문가 및 대중에게 알려지면서 접종 후 환자들이 유사 증상으로 내원하여 진료를 받았을 가능성이 있어 detection bias 발생의 가능성이 있음. 이에 따라서 상대위험도가 실제보다 과장되어 나타났을 가능성이 있음. 특히 백신 도입 초기에 그 영향이 크게 미쳤을 것으로 추정되므로 추가 연구를 통하여 통계적 유의성이 지속되는지 확인한 후 인과성에 대한 판단을 내려야 할 것으로 판단됨.

▶급성파종성뇌척수염은 1) SCCS 설계를 적용하였을 때 총 연구대상에 7명이 포함되었음. 위험구간의 길이에 관계 없이 위험구간에서 대조구간에 비하여 통계적으로 유의하게 높은 발생위험이 관찰되지 않음. 2) 환자-교차연구 설계를 적용한 분석에서도 모두 유의하지 않아 관련성이 없는 것으로 나타남.

▶급성파종성뇌척수염은 연구대상으로 포함된 대상 수가 매우 적었으며, 모든 분석에서 코로나19 백신과의 통계적 유의성을 보이지 않았음. 따라서 해당 연구결과와 문헌 고찰을 통한 국내·외 인과적 근거 평가를 종합해보면, 코로나19백신과 급성횡단척수염 · 급성파종성뇌 척수염의 인과성을 현재 근거로 판단하기 어려움. 향후 급성횡단척수염 및 급성파종성뇌 척수염의 진단명의 타당성을 확인할 필요가 있으며, 연구기간을 연장하여 연구대상자 수를 추가로 확보하여 분석을 수행할 수 있을 것으로 생각됨. 또한, 급성횡단척수염, 급성파종성뇌 척수염은 희귀질환이면서 다양한 표현형을 보이므로 임상적인 정보가 중요한데 이를 개선할 수 있는 방안(예. 임상 네트워크 연구 또는 병원 연계 연구)의 도입이 요구됨.

▶본 연구결과와 문헌 고찰을 통한 국내·외 인과적 근거 평가를 종합해보면, 코로나19백신과 급성횡단척수염·급성파종성뇌척수염의 인과성을 현재 근거로 판단하기 어려움. 향후 급성횡단척수염 및 급성파종성뇌척수염의 진단명의 타당성을 확인할 필요가 있으며, 연구기간을 연장하여 연구대상자 수를 추가로 확보하여 분석을 수행할 수 있을 것으로 생각됨.

가. 급성횡단척수염 관찰발생률/기대발생률

(1) 연구방법

① 연구 목적

○ 코로나19백신 접종과 잠재적으로 관련된 질환 “급성횡단척수염”의 약 10년간의 월별 발생률 추세를 분석하여 2021년의 예상 발생률을 제시하고, 실 관측된 발생률과의 차이를 확인하고자 함.

② 자료원

○ 본 연구에서는 국민건강보험공단의 청구 데이터베이스(2011.01.01.–2021.10.31.) 연계 자료원을 활용함.

○ 연구기간: 2011년 1월 1일–2021년 10월 31일

- 코로나19 유행 이전 기간: 2011년 1월–2019년 12월
- Pre-vaccination period: 2020년 2월–2021년 2월
- Post-vaccination period: 2021년 3월–2021년 10월

③ 연구대상

○ 2011년 1월부터 2021년 10월까지의 월별 건강보험 청구자료 내에서 주상병 또는 모든 부상병에 급성횡단척수염으로 입원 이력이 있는 사람을 포함함.

○ 연구에 활용한 질환의 조작적 정의는 아래와 같음.

- 본 연구에서는 급성횡단척수염 발생 환자를 주상병 또는 모든 부상병에 급성횡단척수염(ICD-10 code: G37.3<급성횡단척수염>; 하위코드 포함)으로 진단받은 환자로 정의하였음.
- 급성횡단척수염 발생 환자 가운데 다음 기준에 해당하는 사람은 제외하였음.

■ 확인된 급성횡단척수염 발생 365일 이전에 주상병 또는 모든 부상병에 아래 질환의 이력이 있는 환자
- 중추신경계통의 탈수초질환에서의 급성횡단척수염(G37.3)
- 급성파종성뇌염(G04.0)
- 뇌염/척수염 및 뇌척수염(G04) - 하위코드 미포함
- 기타 뇌염, 척수염 및 뇌척수염(G04.8)
- 상세불명의 뇌염, 척수염 및 뇌척수염(G04.9)
- 달리 분류된 질환에서의 뇌염, 척수염 및 뇌척수염(G05.* 전체)

■ 확인된 급성횡단척수염 발생 이전에 주상병 또는 모든 부상병에 아래 질환의 이력이 있는 환자
- 시신경척수염(G36.0)
- 다발경화증(G35)
- 시신경염(H46)
- 달리 분류된 질환에서의 안구후시신경염(H48.1)

④ 분석방법

○ 월별 발생 수 산출

• 사례정의에 따라 2011년 1월부터 2021년 10월까지 해당 질환으로 인한 입원건수 등을 산출함.

○ 관찰값(Observed value) 산출

• 2021년 3월–10월의 실제 발생 수를 산출하여 예측값과 비교함.

○ ARIMA 분석

• 인구구조의 변화, 의료행태의 변화 등을 간편하게 반영하기 위해 Seasonal ARIMA 모델을 이용하여 예측값을 산출함.

• R Auto.ARIMA 패키지로 AIC, BIC 기반 Parameter를 설정함.

• Seasonal ARIMA의 95% 신뢰구간을 넘어서는 발생이 확인될 경우 Poisson regression을 실시함.

○ 소그룹분석

• 성별: 여성/남성

• 연령군: 1–5세/6–12세/13–17세/18–29세/30–39세/40–49세/50–64세/65–74세/75세 이상

(2) 분석 결과

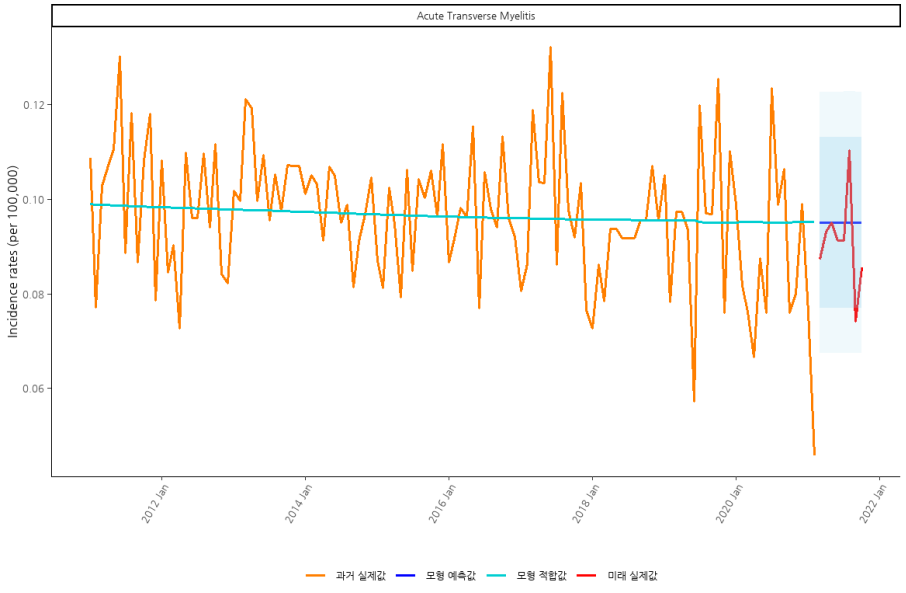


그림 4-3-56. Observed and predicted incidences of acute transverse myelitis

○ 2021년 3월부터 10월까지 8개월간의 전반적인 급성횡단척수염 발생률 예측값은 1,000만 명당 9.51명이었으며, 실제 발생률 관찰값은 1,000만 명당 9.10명으로 나타남. 예측값 대비 실제 관찰값의 발생률비는 0.96 (95% CI: 0.83-1.10)으로 유의수준 0.05에서 통계적으로 유의하지 않은 것으로 나타남.

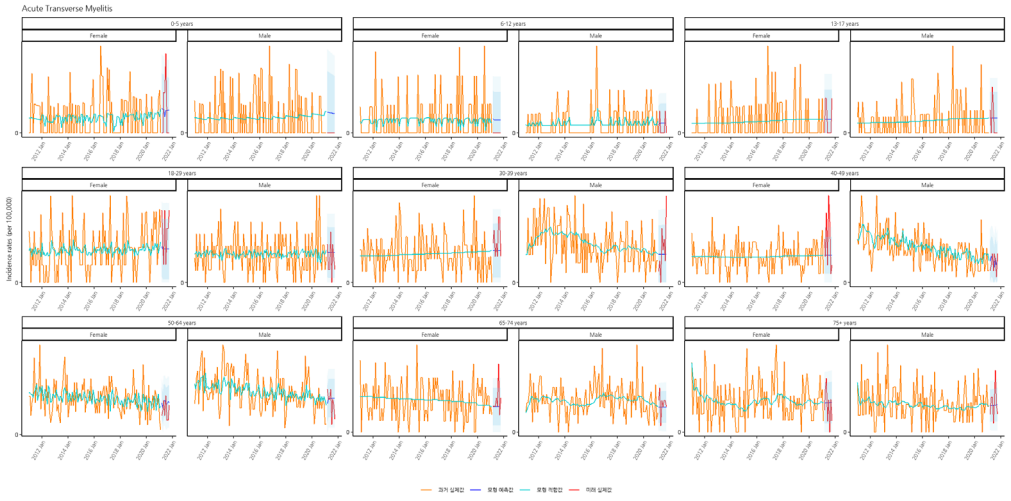


그림 4-3-57. Observed and predicted incidences of acute transverse myelitis by sex and age groups

○ 2021년 3월부터 10월까지 8개월간의 전반적인 급성횡단척수염 발생 예측값을 성별 및 연령군별로 확인한 결과 모든 성별 및 연령군에서 예측값과 실제 관찰값 간에 유의한 차이가 나타난 군은 없었음.

나. 급성횡단척수염의 연관성 분석

○ 본 연구에서는 코로나19백신 접종 후 급성횡단척수염(Acute Transverse Myelitis, ATM) 및 급성파종성뇌척수염(Acute Disseminated Encephalomyelitis, ADEM)의 발생위험 평가를 위하여 자기-대조환자군연구(Self-Controlled Case Series, SCCS)를 수행함.

○ ATM 및 ADEM에 대한 분석 프로토콜을 개발하였고, 임상위원회의 조작적 정의에 대한 검토 후 최종 프로토콜을 개발하였음.

1) 연구방법

(1) 연구 목적

○ 우리나라 인구에서 코로나19백신 접종 후 급성횡단척수염(ATM)의 발생위험이 증가하는지 평가하고자 함.

(2) 자료원

○ 본 연구에서는 질병관리청 코로나19 접종 등록 정보(2021.02.26.–2021.10.31)와 국민건강보험공단의 청구 데이터베이스(2002.01.01.–2021.10.31.) 연계 자료원을 활용함.

○ 연계자료원에서 활용 가능한 접종기록 및 의료 이용 기록 가운데 분석에 필요한 정보를 추출하여 분석 데이터셋을 구축함.

(3) 연구대상

○ 다음 조건을 모두 만족하는 환자를 연구대상으로 선정하였음.

- 제1차 코로나19백신 접종 당일 행정연령(출생년도 기준) 기준 19세 이상
- 2021년 2월 26일부터 2021년 7월 31일까지 코로나19백신 접종자
- 2021년 2월 27일부터 2021년 10월 31일까지 급성횡단척수염으로 인한 입원 환자

○ 연구대상 가운데 다음 기준에 해당하는 사람은 제외하였음.

- 외국인
- 코로나19백신 임상시험 대상자
- 국외접종자(1, 2차 접종 한 번이라도 국외 접종인 경우)
- 동일 차수에 2회 이상 접종한 사람

(4) 노출

○ 본 연구에서는 관찰기간 내 모든 종류 및 차수의 코로나19백신 접종을 노출로 정의하였음.

○ 이때 분석대상 백신의 종류 및 권장 접종 간격은 표 4-3-147과 같음.

표 4-3-147. 코로나19백신 종류별 권장 접종 차수 및 접종 간격

제조회사	접종 차수	권장 접종 간격
모더나(Moderna)	2회	28일
옥스퍼드 대학-아스트라제네카(Oxford University-AstraZeneca)	2회	4-12주
얀센(Johnson&Johnson's Janssen)	1회	-
화이자-바이오엔테크(Pfizer-BioNTech)	2회	21일(-42일)

(5) 관심 질환

○ 본 연구에서는 급성횡단척수염 발생 환자를 1차 코로나19백신 접종 후 입원한 환자 중 주상병 또는 모든 부상병에 급성횡단척수염(ICD-10 code: G37.3<급성횡단척수염)으로 진단받고, 입원 에피소드 내에 급성횡단척수염 관련 시술을 받은 환자로 정의하였음.

표 4-3-148. 급성횡단척수염 관련 시술코드

B0510	뇌척수액, 복수, 늑막액, 관절액 등의 체액 일반검사
HE109	기본자기공명영상진단-척추-경추-일반
HE110	기본자기공명영상진단-척추-흉추-일반
HE111	기본자기공명영상진단-척추-요천추-일반
HE113	기본자기공명영상진단-척추-요천추-흉추와 동시촬영-일반
HE114	기본자기공명영상진단-척추-척추강-경추, 흉추, 요천추와 동시촬영-일반
HE209	기본자기공명영상진단-척추-경추-조영제주입전·후 촬영판독
HE210	기본자기공명영상진단-척추-흉추-조영제주입전·후 촬영판독
HE211	기본자기공명영상진단-척추-요천추-조영제주입전·후 촬영판독

○ 입원에피소드 기준은 다음 조건 가운데 하나라도 충족하면 동일한 이벤트에 의한 연속적인 에피소드로 간주하였음.

- 조건1: 첫 번째 청구 요양개시일과 두 번째 청구 요양개시일 사이의 간격이 28일 이내
- 조건2: 첫 번째 청구 요양종료일과 두 번째 청구 요양개시일 사이의 간격이 3일 미만
- 조건3: 두 번째 청구의 요양개시일과 요양종료일 사이의 간격이 1일 미만

○ 관심질환 발생 환자 가운데 다음 기준에 해당하는 사람은 제외하였음.

■ 확인된 급성횡단척수염 발생 365일 이전에 주상병 또는 모든 부상병에 아래 질환의 이력이 있는 환자
- 중추신경계통의 탈수초질환에서의 급성횡단척수염(G37.3)
- 급성파종성뇌염(G04.0)
- 뇌염/척수염 및 뇌척수염(G04)
- 기타 뇌염, 척수염 및 뇌척수염(G04.8)
- 상세불명의 뇌염, 척수염 및 뇌척수염(G04.9)
- 달리 분류된 질환에서의 뇌염, 척수염 및 뇌척수염(G05.* 전체)

■ 확인된 급성횡단척수염 발생 이전에 주상병 또는 모든 부상병에 아래 질환의 이력이 있는 환자
- 시신경척수염(G36.0)
- 다발경화증(G35)
- 시신경염(H46)
- 달리 분류된 질환에서의 안구후시신경염(H48.1)

■ 확인된 급성횡단척수염 발생 28일 이내 코로나19 확진 환자

(6) 연구설계 및 분석 방법

○ 본 연구에서는 Self-controlled case series (SCCS) 연구설계를 적용하여 코로나19백신 접종 이후 90일 동안을 관찰기간으로 두고, 접종 후 위험구간과 관찰기간 내 위험구간을 제외한 나머지 대조구간에서의 급성횡단척수염 발생위험을 비교하였음.

○ 기술분석

- 분석에 포함된 급성횡단척수염 환자의 연령, 성별 등 인구사회학적 특성과 접종 특성에 따른 기술분석을 수행함.
- 관찰기간 내 급성횡단척수염이 발생한 환자 수 및 접종으로부터 급성횡단척수염 발생까지의 기간 분포를 확인함.
- 위험구간에 급성횡단척수염이 발생한 환자와 대조구간에 발생한 환자의 인구사회학적 특성 및 접종 특성에 통계적으로 유의한 차이가 있는지 카이제곱검정 및 피셔(Fisher)의 정확검정을 이용하여 검정하였음.

○ 일차 분석(Primary analysis)

- SCCS 연구설계를 기반으로 조건부 포아송 회귀분석을 이용하여 접종 후 위험구간에서 급성횡단척수염 발생률을 관찰기간 내 대조구간에서의 발생률과 비교함으로써 발생률비(incidence rate ratio, IRR)를 산출함. 이때 위험구간은 1차, 2차 접종 모두 접종 후 1–28일로 동일하게 설정함.
- 만일 관찰기간 내 사망한 경우 사망 시점에 추적관찰을 종료하여 분석을 수행함.

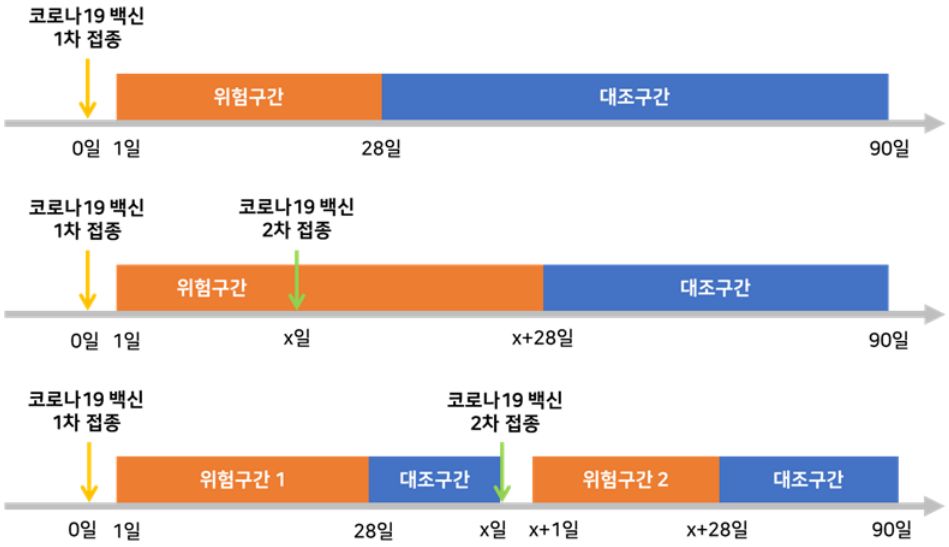


그림 4-3-58. SCCS를 적용한 Primary analysis 분석 상황별 도식

○ Sensitivity risk window analysis

- 일차 분석에서 위험구간의 길이를 접종 후 1–21일과 접종 후 1–42일로 설정하여 예방접종 후 위험구간에서 급성횡단척수염 및 급성파종성뇌척수염의 발생률을 관찰기간 내 대조구간에서의 발생률과 비교함으로써 IRR을 산출함.

○ 민감도 분석(Sensitivity analysis)

- 일차 분석 및 sensitivity risk window analysis에서 위험구간의 길이를 접종 후 1–28일과 1–21일, 1–42일로 그대로 설정하되 접종 후 1–90일 외에 접종 이전 14일의 healthy vaccinee period를 제외한 28일 또는 21일, 42일의 기간까지 관찰기간으로 포함한 민감도 분석을 실시함.
- 관찰기간을 접종 후 90일로 설정할 경우 2차 접종까지 받은 사람에서는 대조구간의 길이가 상대적으로 짧기 때문에 민감도 분석에서 접종 이전 기간까지 관찰기간에 포함하였음.
- 관찰기간 내에서 관심질환이 처음 발생한 사람을 확인하기 위하여 각각 다음을 만족하는 환자를 연구대상으로 설정하였음.
  - 위험구간이 28일인 경우: 2021년 1월 16일부터 10월 31일까지 관심질환으로 인한 입원 환자
  - 위험구간이 21일인 경우: 2021년 1월 23일부터 10월 31일까지 관심질환으로 인한 입원 환자
  - 위험구간이 42일인 경우: 2021년 1월 2일부터 10월 31일까지 관심질환으로 인한 입원 환자

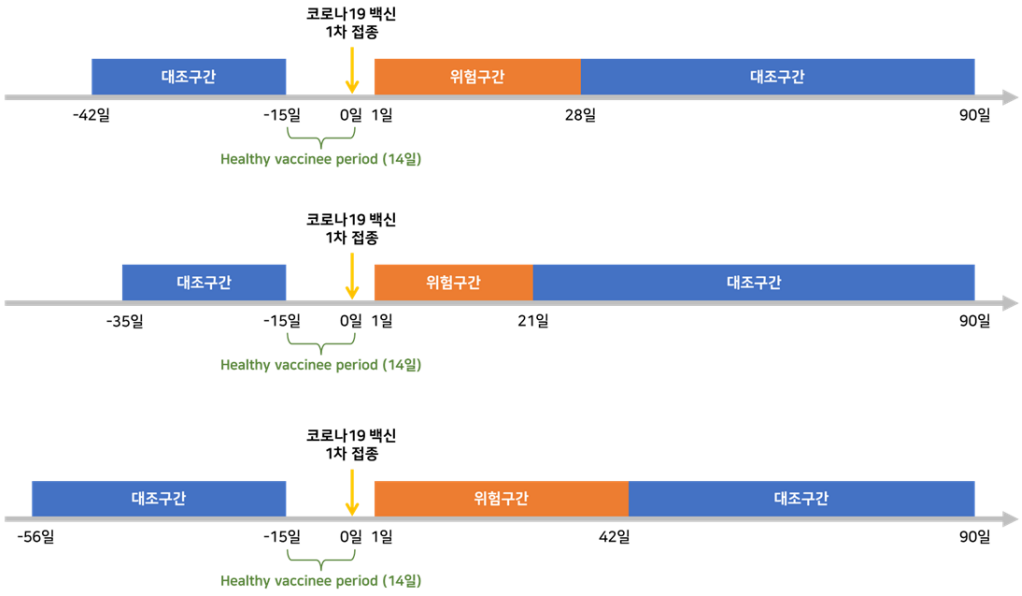


그림 4-3-59. SCCS를 적용한 민감도 분석 도식

○ 추가 분석

- 급성횡단척수염이 발생한 환자에서 백신 접종을 기준으로 위험구간 및 대조구간을 설정하여 발생률을 비교하는 SCCS 분석과 함께 추가로 관찰기간 내 급성횡단척수염이 발생한 환자에 대해 질환 발생일을 기준으로 위험구간(hazard period)과 대조구간(control period)에서의 노출 오즈를 비교하는 환자-교차연구(Case-crossover design, CCO)를 적용함.
- 확인된 급성횡단척수염 환자 중 질환 발생 이전 28일을 위험구간, 위험구간 이전 28일을 wash-out period로 두고, 그 이전 112일을 대조구간으로 두어 1:4 짝짓기 후 위험구간의 코로나19백신 접종 오즈와 대조구간의 코로나19백신 접종 오즈를 비교함.
- CCO 분석에서 연구기간 내에 질환이 발생한 환자들을 모두 포함하였으며, 코로나19백신 접종이 시작된 2022년 2월 26일부터 대조구간을 모두 포함하도록 하는 기간을 연구기간 시작일, 2022년 10월 31일을 연구기간 종료일로 설정하였음.
  - 위험구간이 28일일 경우의 연구기간(1:2 매칭): 2022년 5월 17일–10월 31일
  - 위험구간이 21일일 경우의 연구기간(1:2 매칭): 2022년 4월 19일–10월 31일
  - 위험구간이 42일일 경우의 연구기간(1:2 매칭): 2022년 7월 12일–10월 31일

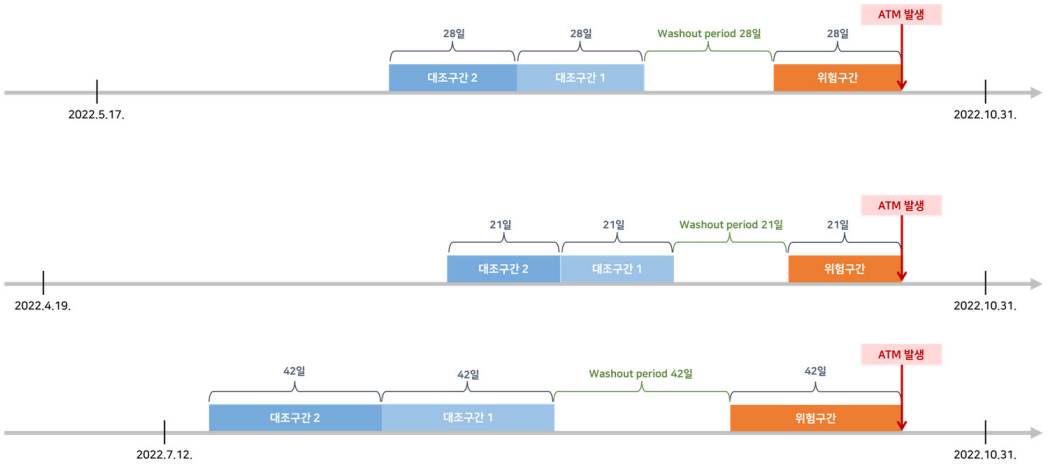


그림 4-3-60. 환자-교차 연구를 적용한 1:2 매칭 시 위험구간 및 대조구간 도식

○ 소그룹분석(Subgroup analysis)

• 인구학적 특성 및 급성횡단척수염 발생에 영향을 미칠 수 있는 특성에 따라 군을 나누어 소그룹분석을 실시함. 이때 소그룹분석에 이용된 특성은 다음과 같음.

- 성별: 여성/남성
- 연령군: 18–29세/30–49세/50–64세/65–74세/75세 이상
- 백신 종류: 아스트라제네카(AstraZeneca; AZ)백신/화이자(Pfizer-BioNTech)백신/모더나(Moderna)백신/얀센(Janssen)백신/교차 접종
- 백신 접종 횟수: 1차 접종만 받은 사람/완전접종자(얀센백신 1회 접종자 포함)
- 기저질환(1차 접종 이전 365일 내에 해당 질환으로 입원 1회 또는 외래 3회 진료받은 사람으로 정의함): 동반상병지수(Charlson comorbidity index) 5점 이상과 미만

2) 분석 결과

(1) 연구대상자 산출

○ 2021년 2월 26일부터 7월 31일까지 코로나19백신 1차를 접종받은 전체 접종자 수는 19,639,721명이었음.

○ 연구기간 동안 코로나19백신 접종 후 90일 이내에 급성횡단척수염이 처음 발생한 환자의 수는 52명이었음.

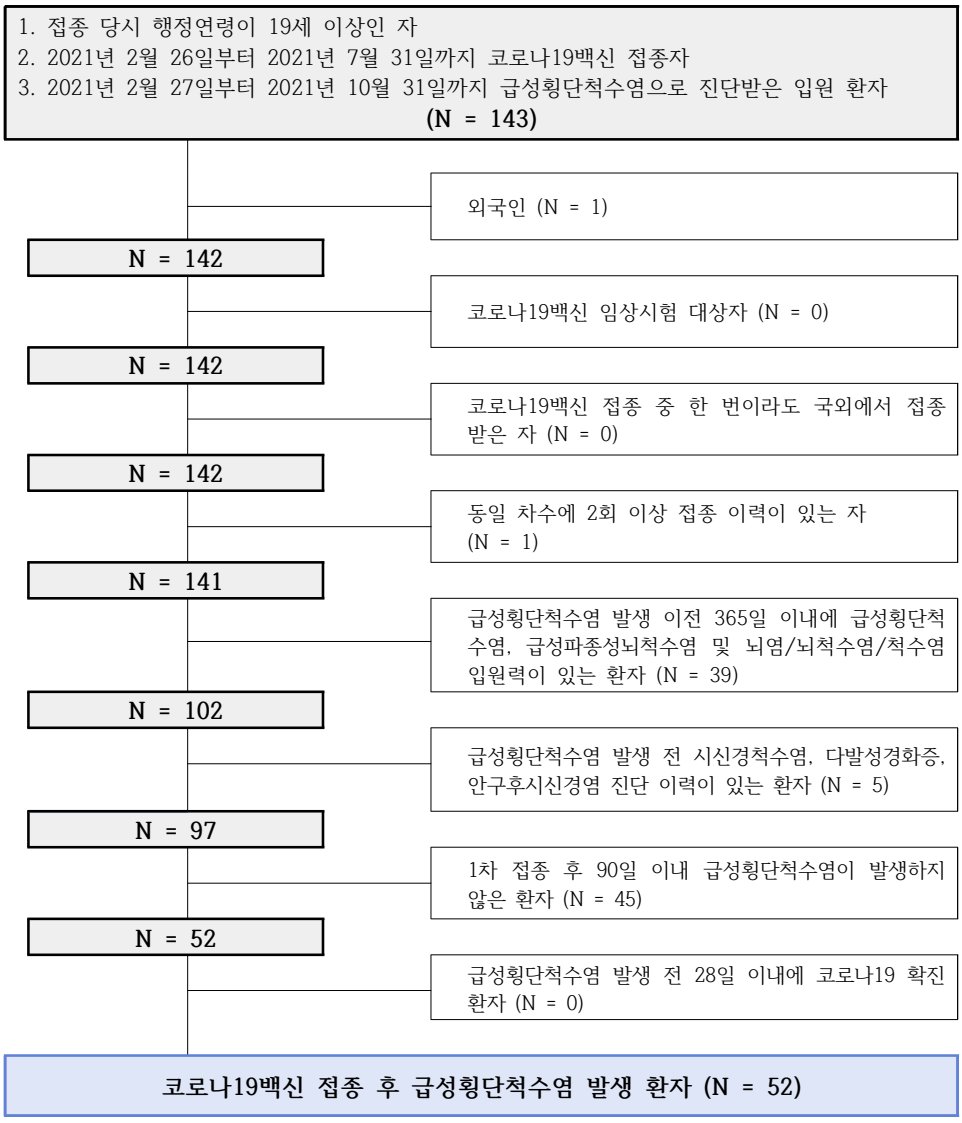


그림 4-3-61. 코로나19백신과 ATM 간의 연관성 분석을 위한 연구대상자 선정 Flow chart

(2) 기초 특성

○ 코로나19백신 1차 접종 이후 90일 이내에 급성횡단척수염이 새로 발생한 환자 52명의 인구학적 특성 및 접종 특성은 표 4-3-149와 같음.

표 4-3-149. 코로나19백신 접종 후 ATM 발생 환자의 인구학적 특성

Characteristics	N	(%)
Total	52	(100.0)
Age		
18-29	2	(3.8)
30-49	13	(25.0)
50-64	11	(21.2)
65-74	16	(30.8)
Over 75	10	(19.2)
Gender		
Male	24	(46.2)
Female	28	(53.8)
Months of 1st vaccination		
February	0	(0)
March	1	(1.9)
April	14	(26.9)
May	7	(13.4)
June	22	(42.3)
July	8	(15.4)
Insurance type		
Health insurance	52	(100.0)
Medical aid	0	(0.0)
Type of vaccination		
Pfizer-BioNTech	15	(28.8)
AstraZeneca	27	(51.9)
Moderna	2	(3.9)
Janssen	3	(5.8)
Heterologous vaccination	5	(9.6)
Vaccine doses (1st dose)		
Pfizer-BioNTech	15	(28.9)
AstraZeneca	32	(61.5)
Moderna	2	(3.8)
Janssen	3	(5.8)
Vaccine doses (2nd dose)		
Pfizer-BioNTech	17	(32.7)
AstraZeneca	11	(21.2)
Moderna	0	(0.0)
Vaccination status		
1st dose only	24	(46.2)
Fully vaccinated	28	(53.8)

○ 급성횡단척수염 환자의 연령 분포는 65–74세가 16명(30.8%)으로 가장 많았으며, 30–49세에서 13명(25.0%), 50–64세에서 11명(21.2%) 순으로 나타남.

○ 급성횡단척수염 환자의 성별 분포는 여성(28명, 53.8%)이 남성(24명, 46.2%)보다 더 많게 나타났으며, 대부분의 접종은 6월에 이루어짐(22명, 42.3%).

○ 급성횡단척수염 환자 가운데 아스트라제네카백신을 접종받은 사람(27명, 51.9%)이 가장 많았으며, 화이자백신 접종(15명, 28.8%), 교차접종(5명, 9.6%) 순으로 나타남.

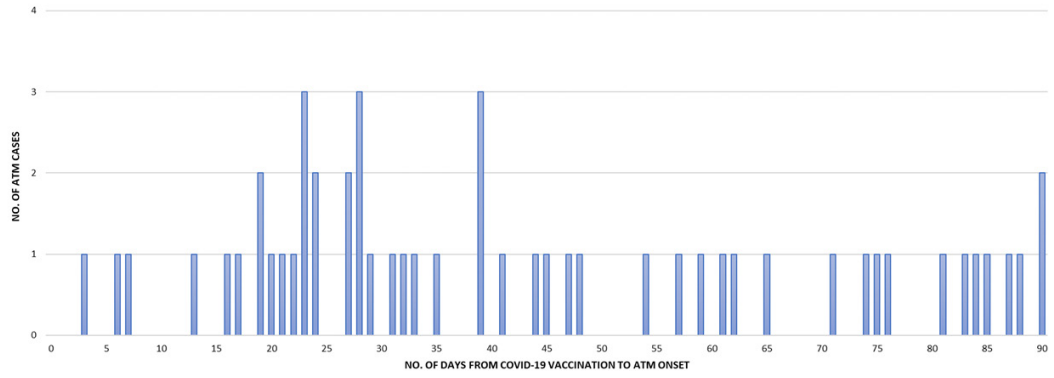


그림 4-3-62. 코로나19백신 1차 접종 이후 ATM 발생 환자의 접종일과 ATM 발생 간격 분포

○ 코로나19백신 1차 접종 이후 급성횡단척수염 발생 추이를 살펴본 결과 코로나19백신 접종 후 급성횡단척수염이 발생한 환자의 수는 일별 0–3명으로 나타났으며 특히 1차 접종 후 23–35일 사이에 발생 수가 비교적 높음을 확인함.

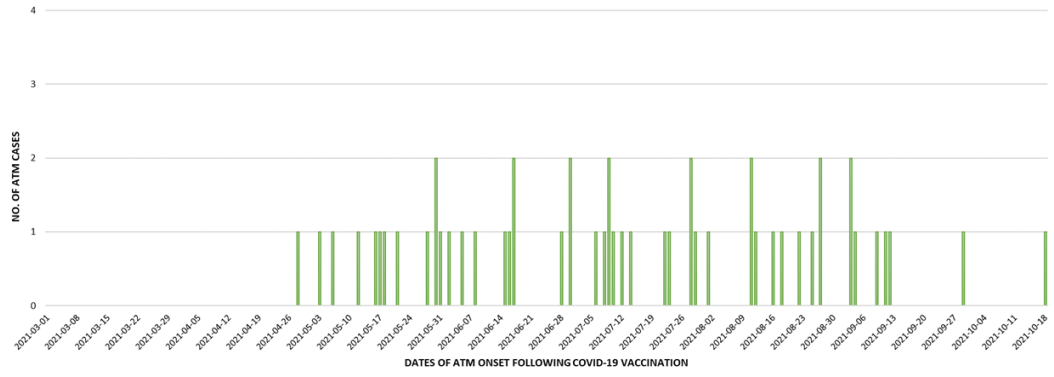


그림 4-3-63. 코로나19백신 1차 접종 이후 ATM 발생 환자의 질환 발생 날짜 분포

○ 코로나19백신 1차 접종 이후 급성횡단척수염 발생 날짜의 분포를 살펴본 결과 2021년 4월 28일에 첫 백신 접종 후 급성횡단척수염 발생 환자가 나타났고, 발생 날짜의 분포에 특정한 군집이 확인되지는 않음.

(3) 위험구간 및 대조구간에서 급성횡단척수염이 발생한 환자의 인구학적 특성

표 4-3-150. 코로나19백신 접종 후 ATM 발생 환자 특성(Primary analysis; 위험구간 28일)

Characteristics	Cases in risk interval		Cases in control interval		*p*-value
	N	(%)	N	(%)	
Total	31	(100.0)	21	(100.0)	
Age					
18-29	1	(3.2)	1	(4.8)	0.943
30-49	7	(22.6)	6	(28.5)	
50-64	7	(22.6)	4	(19.1)	
65-74	9	(29.0)	7	(33.3)	
Over 75	7	(22.6)	3	(14.3)	
Gender					
Male	16	(51.6)	8	(38.1)	0.337
Female	15	(48.4)	13	(61.9)	
Months of 1st vaccination					
February	0	(0.0)	0	(0.0)	0.902
March	0	(0.0)	1	(4.8)	
April	9	(29.0)	5	(23.8)	
May	4	(12.9)	3	(14.3)	
June	13	(42.0)	9	(42.9)	
July	5	(16.1)	3	(14.3)	
Insurance type					
Health insurance	31	(100.0)	21	(100.0)	
Medical aid	0	(0.0)	0	(0.0)	
Type of vaccination					
Pfizer-BioNTech	9	(29.0)	6	(28.6)	0.177
AstraZeneca	14	(45.2)	13	(61.9)	
Moderna	2	(6.5)	0	(0.0)	
Janssen	1	(3.2)	2	(9.5)	
Heterologous vaccination	5	(16.1)	0	(0.0)	
Vaccine doses (1st dose)					
Pfizer-BioNTech	9	(29.0)	6	(28.6)	0.716
AstraZeneca	19	(61.3)	13	(61.9)	
Moderna	2	(6.5)	0	(0.0)	
Janssen	1	(3.2)	2	(9.5)	
Vaccine doses (2nd dose)					
Pfizer-BioNTech	12	(38.7)	5	(23.8)	0.171
AstraZeneca	8	(25.8)	3	(14.3)	
Moderna	0	(0.0)	0	(0.0)	
Organization (1st vaccination)					
Nursing home	0	(0.0)	1	(4.8)	0.592
COVID-19 vaccination center	7	(22.6)	5	(23.8)	
Others (Hospital)	24	(77.4)	15	(71.4)	
Organization (2nd vaccination)					
Nursing home	0	(0.0)	0	(0.0)	0.113
COVID-19 vaccination center	6	(19.4)	4	(19.1)	
Others (Hospital)	14	(45.2)	4	(19.1)	

Characteristics	Cases in risk interval		Cases in control interval		*p*-value
	N	(%)	N	(%)	
Vaccination status					
1st dose only	12	(38.7)	12	(57.1)	0.191
Fully vaccinated	19	(61.3)	9	(42.9)	
Charlson comorbidity index					
Score <5	4	(12.9)	6	(28.6)	0.282
Score ≥5	27	(87.1)	15	(71.4)	

○ 28일의 위험구간 내 급성횡단척수염이 처음 발생한 환자는 31명, 나머지 대조구간 내 급성횡단척수염이 발생한 환자는 21명이었음.

○ 위험구간에 급성횡단척수염이 처음 발생한 환자 중 9명(29.0%)은 화이자백신, 14명(45.2%)은 아스트라제네카백신, 2명(6.5%)은 모더나백신, 1명(3.2%)은 얀센백신을 접종하였으며, 나머지 5명(7.9%)은 교차접종자였음. 또한 대조구간에 급성횡단척수염이 발생한 환자 중 6명(28.6%)은 화이자백신을 접종하였고, 13명(61.9%)은 아스트라제네카백신을 접종하였으며, 나머지 2명(9.5%)은 얀센백신을 접종하였음.

○ 코로나19백신 접종 후 급성횡단척수염이 발생한 환자 중 1차만 접종받은 환자는 위험구간에서 급성횡단척수염이 발생한 환자 가운데 12명(38.7%), 대조구간에서 급성횡단척수염이 발생한 환자 가운데 12명(57.1%)이었음.

○ 위험구간 및 대조구간에서의 급성횡단척수염 발생 환자의 분포 차이를 확인한 결과 유의 수준 0.05에서 통계적으로 유의한 차이가 관찰된 특성은 없었음.

표 4-3-151. 코로나19백신 접종 후 ATM 발생 환자 특성(Sensitivity risk window analysis; 위험구간 21일)

Characteristics	Cases in risk interval		Cases in control interval		*p*-value
	N	(%)	N	(%)	
Total	21	(100.0)	31	(100.0)	
Age					
18-29	0	(0.0)	2	(6.5)	0.819
30-49	6	(28.6)	7	(22.6)	
50-64	4	(19.0)	7	(22.6)	
65-74	6	(28.6)	10	(32.3)	
Over 75	5	(23.8)	5	(16.1)	
Gender					
Male	11	(52.4)	13	(41.9)	0.459
Female	10	(47.6)	18	(58.1)	

Characteristics	Cases in risk interval		Cases in control interval		*p*-value
	N	(%)	N	(%)	
Months of vaccination					
February	0	(0.0)	0	(0.0)	
March	0	(0.0)	1	(3.2)	
April	5	(23.7)	9	(29.0)	0.902
May	4	(19.1)	3	(9.7)	
June	9	(42.9)	13	(41.9)	
July	3	(14.3)	5	(16.1)	
Insurance type					
Health insurance	21	(100.0)	31	(100.0)	
Medical aid	0	(0.0)	0	(0.0)	
Type of vaccination					
Pfizer-BioNTech	7	(33.3)	8	(25.8)	
AstraZeneca	9	(42.9)	18	(58.1)	0.812
Moderna	1	(4.8)	1	(3.2)	
Janssen	1	(4.8)	2	(6.5)	
Heterologous vaccination	3	(14.3)	2	(6.5)	
Vaccine doses (1st dose)					
Pfizer-BioNTech	7	(33.3)	8	(25.8)	
AstraZeneca	12	(57.1)	20	(64.5)	0.946
Moderna	1	(4.8)	1	(3.2)	
Janssen	1	(4.8)	2	(6.5)	
Vaccine doses (2nd dose)					
Pfizer-BioNTech	8	(38.1)	9	(29.0)	0.629
AstraZeneca	5	(23.8)	6	(19.4)	
Moderna	0	(0.0)	0	(0.0)	
Organization (1st vaccination)					
Nursing home	0	(0.0)	1	(3.2)	0.713
COVID-19 vaccination center	6	(28.6)	6	(19.4)	
Others (Hospital)	15	(71.4)	24	(77.4)	
Organization (2nd vaccination)					
Nursing home	0	(0.0)	0	(0.0)	0.606
COVID-19 vaccination center	5	(23.8)	5	(16.1)	
Others (Hospital)	8	(38.1)	10	(32.3)	
Vaccination status					
1st dose only	7	(33.3)	17	(54.8)	0.127
Fully vaccinated	14	(66.7)	14	(45.2)	
Charlson comorbidity index					
Score <5	4	(19.1)	6	(19.4)	1.000
Score ≥5	17	(81.0)	25	(80.6)	

○ 21일의 위험구간 내 급성횡단척수염이 처음 발생한 환자는 21명, 나머지 대조구간 내 급성횡단척수염이 발생한 환자는 31명이었음.

○ 위험구간에서 발생한 환자 가운데 7명(33.3%)은 화이자백신, 9명(42.9%)은 아스트라제네카백신, 1명(4.8%)은 모더나백신, 1명(4.8%)은 얀센백신을 접종하였으며 나머지 3명(14.3%)은 교차접종자였음. 대조구간에서는 발생한 환자 중 8명(25.8%)은 화이자백신, 18명(20.5%)은 아스트라제네카백신, 1명(3.2%)은 모더나백신, 2명(6.5%)은 얀센백신을 접종받았으며, 나머지 2명(6.5%)은 교차접종자였음.

○ 코로나19백신 접종 후 급성횡단척수염이 발생한 환자 중 1차만 접종받은 환자는 위험구간에서 급성횡단척수염이 발생한 환자 가운데 7명(33.3%), 대조구간에서 급성횡단척수염이 발생한 환자 가운데 17명(54.8%)이었음.

○ 위험구간 및 대조구간에서의 급성횡단척수염 발생 환자의 분포 차이를 확인한 결과 유의 수준 0.05에서 통계적으로 유의한 차이가 관찰된 특성은 없었음.

표 4-3-152. 코로나19백신 접종 후 ATM 발생 환자 특성(Sensitivity risk window analysis; 위험구간 42일)

Characteristics	Cases in risk interval		Cases in control interval		*p*-value
	N	(%)	N	(%)	
Total	40	(100.0)	12	(100.0)	
Age					
18-29	1	(2.5)	1	(8.3)	0.285
30-49	10	(25.0)	3	(25.0)	
50-64	10	(25.0)	1	(8.3)	
65-74	10	(25.0)	6	(50.0)	
Over 75	9	(22.5)	1	(8.3)	
Gender					
Male	21	(52.5)	3	(25.0)	0.094
Female	19	(47.5)	9	(75.0)	
Months of vaccination					
February	0	(0.0)	0	(0.0)	0.457
March	0	(0.0)	1	(8.3)	
April	12	(30.0)	2	(16.7)	
May	6	(15.0)	1	(8.3)	
June	16	(40.0)	6	(50.0)	
July	6	(15.0)	2	(16.7)	
Insurance type					
Health insurance	40	(100.0)	12	(100.0)	
Medical aid	0	(0.0)	0	(0.0)	
Type of vaccination					
Pfizer-BioNTech	12	(30.0)	3	(25.0)	0.664
AstraZeneca	19	(47.5)	8	(66.7)	
Moderna	2	(5.0)	0	(0.0)	
Janssen	2	(5.0)	1	(8.3)	
Heterologous vaccination	5	(12.5)	0	(0.0)	

Characteristics	Cases in risk interval		Cases in control interval		*p*-value
	N	(%)	N	(%)	
Vaccine doses (1st dose)					
Pfizer-BioNTech	12	(30.0)	3	(25.0)	
AstraZeneca	24	(60.0)	8	(66.7)	1.000
Moderna	2	(5.0)	0	(0.0)	
Janssen	2	(5.0)	1	(8.3)	
Vaccine doses (2nd dose)					
Pfizer-BioNTech	14	(35.0)	3	(25.0)	0.691
AstraZeneca	9	(22.5)	2	(16.7)	
Moderna	0	(0.0)	0	(0.0)	
Organization (1st vaccination)					
Nursing home	0	(0.0)	1	(8.3)	0.326
COVID-19 vaccination center	10	(25.0)	2	(16.7)	
Others (Hospital)	30	(75.0)	9	(75.0)	
Organization (2nd vaccination)					
Nursing home	0	(0.0)	0	(0.0)	0.691
COVID-19 vaccination center	8	(20.0)	2	(16.1)	
Others (Hospital)	15	(37.5)	3	(25.0)	
Vaccination status					
1st dose only	17	(42.5)	7	(58.3)	0.335
Fully vaccinated	23	(57.5)	5	(41.7)	
Charlson comorbidity index					
Score <5	6	(15.0)	4	(33.3)	0.213
Score ≥5	34	(85.0)	8	(66.7)	

○ 42일의 위험구간 내 급성횡단척수염이 처음 발생한 환자는 40명, 관찰기간 내 나머지 대조구간 내 급성횡단척수염이 발생한 환자는 12명이었음.

○ 위험구간에 급성횡단척수염이 처음 발생한 환자 중 12명(30.0%)은 화이자백신, 19명(47.5%)은 아스트라제네카백신, 모더나백신과 얀센백신을 접종받은 사람은 각각 2명이었으며, 나머지 5명(12.5%)은 교차접종자였음. 또한 대조구간에 급성횡단척수염이 발생한 환자 중 3명(25.0%)은 화이자백신을 접종하였고, 8명(66.7%)은 아스트라제네카백신을 접종하였으며, 나머지 1명(8.3%)은 얀센백신을 접종하였음.

○ 코로나19백신 접종 후 급성횡단척수염이 발생한 환자 중 1차만 접종받은 환자는 위험구간에서 급성횡단척수염이 발생한 환자 가운데 12명(38.7%), 대조구간에서 급성횡단척수염이 발생한 환자 가운데 12명(57.1%)이었음.

○ 위험구간 및 대조구간에서의 급성횡단척수염 발생 환자의 분포 차이를 확인한 결과 유의 수준 0.05에서 통계적으로 유의한 차이가 관찰된 특성은 없었음.

(4) SCCS 분석 결과

표 4-3-153. 코로나19백신 접종 후 ATM 발생위험에 대한 SCCS 분석 결과

No. of cases		Incidence rate per person-year		IRR (95% CI)
Risk interval	Control interval	Risk interval	Control interval	
Primary analysis: Days 1–28 post-vaccination for risk interval				
31	21	5.98	2.77	2.16 (1.25–3.73)
Sensitivity risk window analysis: Days 1–21 post-vaccination for risk interval				
21	31	5.12	3.58	1.43 (0.83–2.45)
Sensitivity risk window analysis: Days 1–42 post-vaccination for risk interval				
40	12	5.53	2.16	2.56 (1.34–4.88)

○ SCCS 연구설계를 적용하여 코로나19백신 접종 후 위험구간에서의 급성횡단척수염 발생위험을 대조구간에서의 발생위험과 비교한 일차 분석 결과 위험구간에서의 발생위험은 대조구간에서의 발생위험 대비 2.16배(95% CI: 1.25-3.73)로 유의한 위험 증가가 관찰됨.

○ 위험구간을 21일로 더 짧게 설정하여 분석한 결과 코로나19백신 접종 후 위험구간에서의 급성횡단척수염 발생위험은 대조구간에서의 발생위험 대비 1.43배(95% CI: 0.83-2.45)로 유의한 위험 증가는 관찰되지 않았음.

○ 위험구간을 42일로 더 길게 설정하여 분석한 결과 코로나19백신 접종 후 위험구간에서의 급성횡단척수염 발생위험은 대조구간에서의 발생위험 대비 2.56배(95% CI: 1.34-4.88)로 일차 분석 결과와 마찬가지로 유의한 위험 증가가 관찰됨.

(5) SCCS 소그룹분석 결과

○ 일차 분석에서 성별, 연령군, 백신 접종 상태, 백신 종류 및 동반질환지수에 따른 소그룹분석 결과는 표 4-3-154와 같음.

표 4-3-154. 코로나19백신 접종 후 ATM 발생위험에 대한 소그룹분석 결과(Primary analysis; 위험구간 28일)

Subgroup	No. of cases		Incidence rate per person-year		IRR (95% CI)
	Risk interval	Control interval	Risk interval	Control interval	
Gender					
Male	16	8	6.88	2.24	3.07 (1.35–7.00)
Female	15	13	5.25	3.24	1.62 (0.78–3.38)
Age					
18-29	1	1	4.35	3.84	1.13 (0.17–7.46)
30-39	7	6	5.19	3.26	1.59 (0.56–4.56)
50-64	7	4	7.82	2.21	3.54 (1.07–11.67)
65-74	9	7	5.87	2.93	2.00 (0.73–5.45)
≥75	7	3	5.96	2.33	2.56 (0.66–10.01)

Subgroup	No. of cases		Incidence rate per person-year		IRR (95% CI)
	Risk interval	Control interval	Risk interval	Control interval	
Vaccination status					
1st dose only	12	12	6.52	2.95	2.21 (0.99–4.93)
Fully vaccinated	19	9	5.68	2.56	2.22 (1.00–4.90)
Type of vaccination					
Pfizer-BioNTech	9	6	4.73	3.36	1.41 (0.49–4.07)
AstraZeneca	14	13	6.04	3.01	2.01 (0.97–4.16)
Moderna	2	0	13.04	0	–
Janssen	1	2	4.35	3.93	1.11 (0.10–12.21)
Heterologous vaccination	5	0	8.61	0	–
Charlson comorbidity index					
Score <5	4	6	3.44	4.65	0.74 (0.22–2.45)
Score ≥5	27	15	6.72	2.38	2.82 (1.53–5.21)

○ 위험구간의 길이를 28일로 설정한 일차 분석에서 소그룹분석을 수행한 결과 남성에서 대조구간 대비 위험구간에서의 급성횡단척수염 발생위험이 3.07배(95% CI: 1.35-7.00) 높은 것으로 나타남.

○ 연령군에 따른 소그룹 분석에서는 50–64세에서 대조구간 대비 위험구간에서의 급성횡단척수염 발생위험이 3.54배(95% CI: 1.07-11.67) 높은 것으로 나타났으며, CCI 5점 이상인 군에서는 대조구간 대비 위험구간에서의 급성횡단척수염 발생위험이 2.82배(95% CI: 1.53-5.21) 높은 것으로 나타남.

○ 코로나19백신 종류에 따른 급성횡단척수염 발생위험 분석 결과에서는 소그룹별 유의한 위험 증가는 관찰되지 않았음.

○ 위험구간을 21일로 설정한 분석에서 성별, 연령군, 백신 접종 상태, 백신 종류 및 동반질환지수에 따른 소그룹분석 결과는 표 4-3-155와 같음.

표 4-3-155. 코로나19백신 접종 후 ATM 발생위험에 대한 소그룹분석 결과(Sensitivity risk window analysis; 위험구간 21일)

Subgroup	No. of cases		Incidence rate per person-year		IRR (95% CI)
	Risk interval	Control interval	Risk interval	Control interval	
Gender					
Male	11	13	5.97	3.21	1.86 (0.87-3.97)
Female	10	18	4.42	3.9	1.13 (0.53-2.44)
Age					
18-29	0	2	0	6.3	-
30-39	6	7	5.65	3.29	1.72 (0.60-4.95)
50-64	4	7	5.84	3.46	1.69 (0.51-5.58)
65-74	6	10	4.97	3.69	1.35 (0.50-3.63)
≥75	5	5	5.12	3.37	1.52 (0.45-5.08)
Vaccination status					
1st dose only	7	17	5.07	3.75	1.35 (0.56–3.26)
Fully vaccinated	14	14	5.14	3.39	1.52 (0.73–3.16)
Type of vaccination					
Pfizer-BioNTech	7	8	4.51	3.75	1.20 (0.41-3.51)
AstraZeneca	9	18	5	3.72	1.34 (0.64-2.84)
Moderna	1	1	8.7	2.65	3.29 (0.21-52.53)
Janssen	1	2	5.8	3.53	1.64 (0.15-18.12)
Heterologous vaccination	3	2	6.45	2.66	2.43 (0.45-12.99)
Charlson comorbidity index					
Score <5	4	6	4.28	3.95	1.09 (0.33-3.59)
Score ≥5	17	25	5.36	3.5	1.53 (0.84-2.89)

○ 코로나19백신 접종 후 21일 이내를 위험구간으로 설정하여 소그룹분석 결과, 위험구간에서의 급성횡단척수염 발생위험을 대조구간에서의 발생위험과 비교하였을 때 통계적으로 유의한 위험이 관찰되지 않았음.

○ 위험구간을 42일로 설정한 분석에서 성별, 연령군, 백신 접종 상태, 백신 종류 및 동반질환지수에 따른 소그룹분석 결과는 표 4-3-156과 같음.

표 4-3-156. 코로나19백신 접종 후 ATM 발생위험에 대한 소그룹분석 결과(Sensitivity risk window analysis; 위험구간 42일)

Subgroup	No. of cases		Incidence rate per person-year		IRR (95% CI)
	Risk interval	Control interval	Risk interval	Control interval	
Gender					
Male	21	3	6.44	1.14	5.67 (1.76-18.25)
Female	19	9	4.79	3.09	1.55 (0.69-3.48)
Age					
18-29	1	1	3.12	5.8	0.54 (0.10-2.82)
30-39	10	3	5.36	2.26	2.37 (0.66-8.46)
50-64	10	1	7.59	0.72	10.54 (1.37-81.33)
65-74	10	6	4.62	3.41	1.35 (0.49-3.76)
≥75	9	1	5.78	1.1	5.24 (0.61-44.72)
Vaccination status					
1st dose only	17	7	6.16	2.22	2.78 (1.15-6.69)
Fully vaccinated	23	5	5.15	2.09	2.47 (0.92-6.60)
Type of vaccination					
Pfizer-BioNTech	12	3	4.74	2.57	1.84 (0.47-7.27)
AstraZeneca	19	8	5.67	2.44	2.32 (1.04-5.19)
Moderna	2	0	8.7	0	-
Janssen	2	1	5.8	2.54	2.29 (0.21-25.21)
Heterologous vaccination	5	0	6.48	0	-
Charlson comorbidity index					
Score <5	6	4	3.78	4.58	0.83 (0.23-2.95)
Score ≥5	34	8	6.72	2.38	3.52 (1.65-7.51)

○ 위험구간의 길이를 42일로 설정한 일차 분석에서 소그룹분석을 수행한 결과 남성에서 대조구간 대비 위험구간에서의 급성횡단척수염 발생위험이 5.67배(95% CI: 1.76-18.25) 높은 것으로 나타남.

○ 연령군에 따른 소그룹 분석에서는 50–64세에서 대조구간 대비 위험구간에서의 급성횡단척수염 발생위험이 10.54배(95% CI: 1.37-81.33) 높은 것으로 나타났으며, CCI 5점 이상인 군에서는 대조구간 대비 위험구간에서의 급성횡단척수염 발생위험이 3.52배(95% CI: 1.65-7.52) 높은 것으로 나타남.

○ 코로나19백신 종류에 따른 급성횡단척수염 발생위험 분석 결과에서는 소그룹별 유의한 위험 증가는 관찰되지 않았음.

(6) 환자-교차연구 분석 결과

○ 위험구간이 28일일 경우의 연구기간(2022년 5월 17일–10월 31일) 내 급성횡단척수염이 새로 발생한 환자 76명의 인구학적 특성 및 접종 특성은 표 4-3-157과 같음.

표 4-3-157. 코로나19백신 접종 후 ATM 발생 환자 가운데 환자-교차연구 분석 대상의 인구학적 특성(위험구간 21일)

Characteristics	N	(%)
Total	86	(100.0)
Age		
18-29	3	(3.5)
30-49	23	(26.7)
50-64	17	(19.8)
65-74	26	(30.2)
Over 75	17	(19.8)
Gender		
Male	43	(50.0)
Female	43	(50.0)
Months of 1st vaccination		
February	0	(0.0)
March	3	(3.5)
April	22	(25.6)
May	15	(17.4)
June	30	(34.9)
July	16	(18.6)
Insurance type		
Health insurance	85	(98.8)
Medical aid	1	(1.2)
Type of vaccination		
Pfizer-BioNTech	29	(33.7)
AstraZeneca	38	(44.2)
Moderna	3	(3.5)
Janssen	4	(4.7)
Heterologous vaccination	12	(14.0)
Vaccine doses (1st dose)		
Pfizer-BioNTech	29	(33.7)
AstraZeneca	50	(58.1)
Moderna	3	(3.5)
Janssen	4	(4.7)
Vaccine doses (2nd dose)		
Pfizer-BioNTech	38	(44.1)
AstraZeneca	21	(24.4)
Moderna	1	(1.2)

○ 위험구간이 42일일 경우의 연구기간(2022년 7월 12일–10월 31일) 내 급성횡단척수염이 새로 발생한 환자 49명의 인구학적 특성 및 접종 특성은 표 4-3-158과 같음.

표 4-3-158. 코로나19백신 접종 후 ATM 발생 환자 가운데 환자-교차연구 분석 대상의 인구학적 특성(위험구간 42일)

Characteristics	N	(%)
Total	49	(100.0)
Age		
18-29	2	(4.1)
30-49	16	(32.7)
50-64	7	(14.3)
65-74	17	(34.7)
Over 75	7	(14.3)
Gender		
Male	22	(42.9)
Female	27	(55.1)
Months of 1st vaccination		
February	0	(0.0)
March	2	(4.1)
April	9	(18.4)
May	12	(24.5)
June	15	(30.6)
July	11	(22.5)
Insurance type		
Health insurance	48	(98.0)
Medical aid	1	(2.0)
Type of vaccination		
Pfizer-BioNTech	16	(32.7)
AstraZeneca	20	(40.8)
Moderna	2	(4.1)
Janssen	2	(4.1)
Heterologous vaccination	9	(18.4)
Vaccine doses (1st dose)		
Pfizer-BioNTech	16	(32.7)
AstraZeneca	29	(59.2)
Moderna	2	(4.1)
Janssen	2	(4.1)
Vaccine doses (2nd dose)		
Pfizer-BioNTech	24	(49.0)
AstraZeneca	14	(28.6)
Moderna	0	(0.0)

표 4-3-159. 코로나19백신 접종과 ATM 발생 간의 연관성에 대한 환자-교차연구 분석 결과

Time window period	Case period	Control period	Crude odds ratio (95% CI)
28 days	(n = 76)	(n = 152)	
Non-vaccinated	61	138	1
Vaccinated	15	14	2.14 (1.03-4.44)
21 days	(n = 86)	(n = 172)	
Non-vaccinated	73	120	1
Vaccinated	13	52	0.37 (0.18-0.73)
42 days	(n = 49)	(n = 98)	
Non-vaccinated	35	76	1
Vaccinated	14	22	1.43 (0.62-3.30)

○ 환자-교차 연구설계를 적용하여 급성횡단척수염 발생 이전 위험구간에서의 코로나19백신 접종 오즈와 대조구간에서의 코로나19백신 접종 오즈를 비교한 결과 위험구간이 28일일 때 대조구간에 비해 위험구간에서의 백신 접종 오즈가 2.14배(95% CI: 1.03-4.44)로 통계적으로 유의하게 높았음.

○ 위험구간이 21일일 때 가장 연구기간이 길게 설정되었기 때문에 대조구간에 2021년 2월–4월의 초기 접종이 많이 포함될 수 있으나 28일 또는 42일일 때는 초기 접종이 배재되어 위험구간 및 대조구간의 길이별 연구 결과의 차이가 나타났을 수 있음.

(7) 민감도 분석 결과

○ 위험구간을 28일로 설정하였을 때 접종 전 대조구간을 포함한 민감도분석에서 연구기간 동안 코로나19백신 접종 후 90일 이내에 급성횡단척수염이 처음 발생한 환자의 수는 57명이었음.

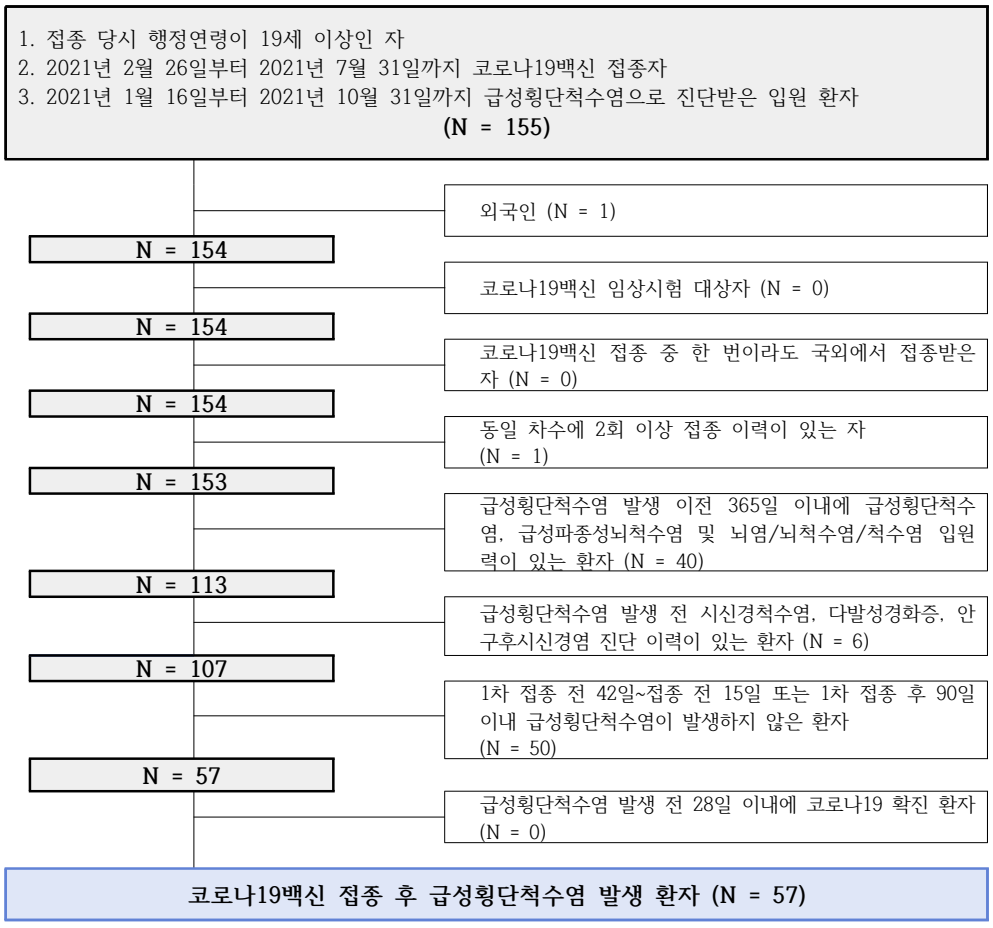


그림 4-3-64. 코로나19백신과 ATM 간의 연관성 분석을 위한 민감도 분석 시 연구대상자 선정 Flow chart (위험구간 접종 후 28일)

○ 위험구간을 21일로 설정하였을 때 접종 전 대조구간을 포함한 민감도분석에서 연구기간 동안 코로나19백신 접종 후 90일 이내에 급성횡단척수염이 처음 발생한 환자의 수는 55명이었음.

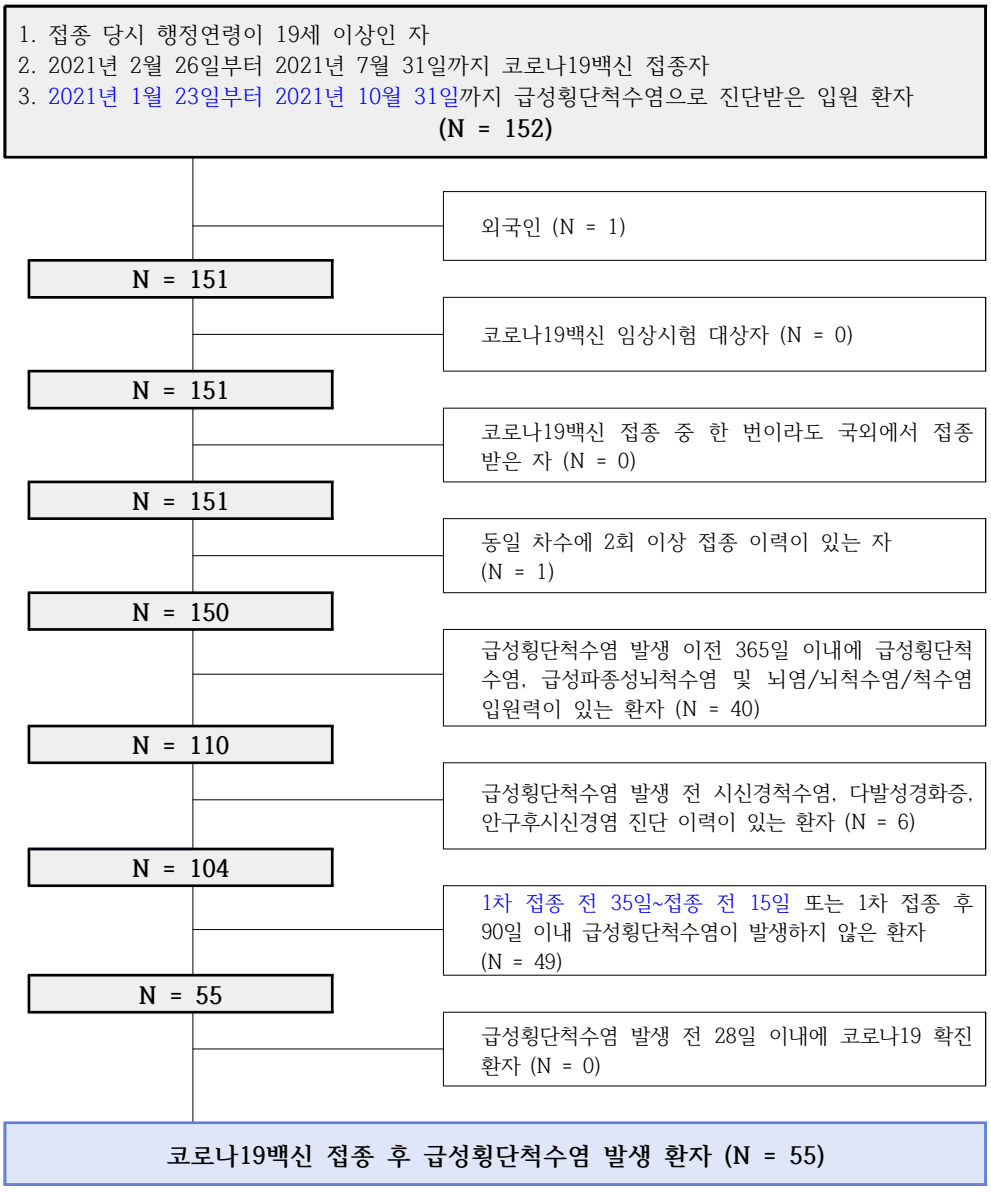


그림 4-3-65. 코로나19백신과 ATM 간의 연관성 분석을 위한 민감도 분석 시 연구대상자 선정 Flow chart (위험구간 접종 후 21일)

○ 위험구간을 42일로 설정하였을 때 접종 전 대조구간을 포함한 민감도분석에서 연구기간 동안 코로나19백신 접종 후 90일 이내에 급성횡단척수염이 처음 발생한 환자의 수는 62명이었음.

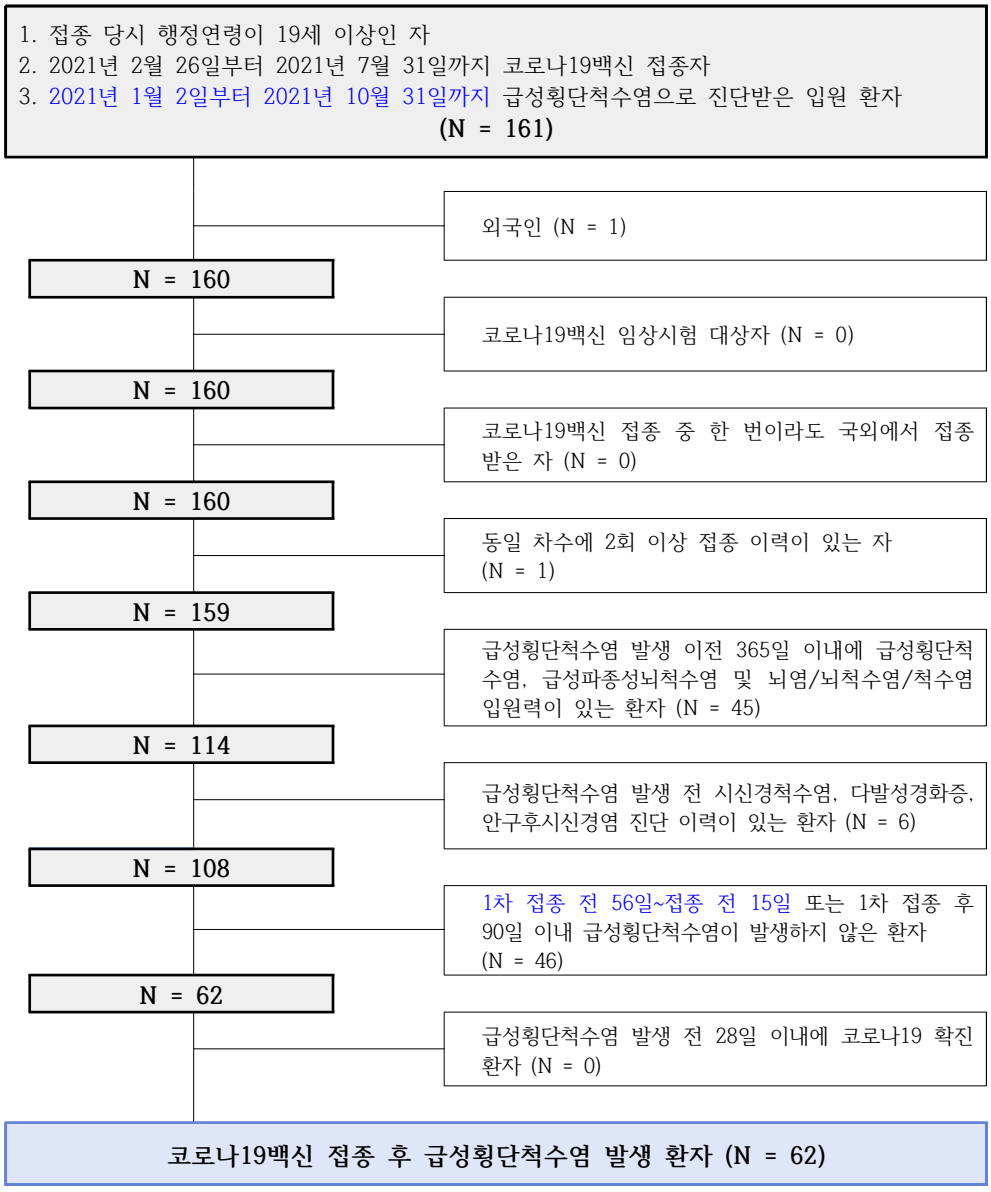


그림 4-3-66. 코로나19백신과 ATM 간의 연관성 분석을 위한 민감도 분석 시 연구대상자 선정 Flow chart (위험구간 접종 후 42일)

표 4-3-160. 코로나19백신 접종 후 ATM 발생위험에 대한 SCCS 민감도 분석 결과

No. of cases		Incidence rate per person-year		IRR (95% CI)
Risk interval	Control interval	Risk interval	Control interval	
Sensitivity analysis: Days –42 to –14 pre-vaccination and 1–28 post-vaccination for risk interval				
31	26	5.28	2.08	2.54 (1.49-4.31)
Sensitivity analysis: Days –35 to –14 pre-vaccination and 1–21 post-vaccination for risk interval				
21	34	4.72	2.78	1.70 (0.99-2.91)
Sensitivity analysis: Days –56 to –14 pre-vaccination and 1–42 post-vaccination for risk interval				
40	22	4.47	1.64	2.72 (1.58-4.69)

○ SCCS 연구설계를 적용한 민감도분석 결과 위험구간에서의 급성횡단척수염 발생위험은 대조구간에서의 발생위험 대비 2.54배(95% CI: 1.49-4.31)로 통계적으로 유의한 위험 증가가 관찰됨.

○ 위험구간을 21일로 더 짧게 설정하여 민감도분석한 결과 코로나19백신 접종 후 위험구간에서의 급성횡단척수염 발생위험은 대조구간에서의 발생위험 대비 1.70배(95% CI: 0.99-2.91)로 나타났음.

○ 위험구간을 42일로 더 길게 설정하여 민감도분석한 결과 코로나19백신 접종 후 위험구간에서의 급성횡단척수염 발생위험은 대조구간에서의 발생위험 대비 2.72배(95% CI: 1.58-4.69)로 위험구간을 28일로 설정했을 때의 분석 결과와 마찬가지로 유의한 위험 증가가 관찰됨.

○ 전반적으로 접종 전 대조구간을 포함한 민감도분석에서 접종 이후의 대조구간만을 포함한 분석보다 IRR 값이 높은 것으로 나타났으며, 이는 접종 이전 급성횡단척수염이 새로 발생한 경우 코로나19백신을 접종하지 않으려는 경향이 반영된 것으로 고려할 수 있음.

○ 위험구간을 28일로 설정한 민감도분석에서 성별, 연령군, 백신 접종 상태, 백신 종류 및 동반질환 지수에 따른 소그룹분석 결과는 표 4-3-161과 같음.

표 4-3-161. 코로나19백신 접종 후 ATM 발생위험에 대한 민감도 분석 소그룹분석 결과(위험구간 접종 후 28일)

Subgroup	No. of cases		Incidence rate per person-year		IRR (95% CI)
	Risk interval	Control interval	Risk interval	Control interval	
Gender					
Male	16	11	5.87	1.84	3.19 (1.46-6.95)
Female	15	15	4.77	2.30	2.07 (1.01-4.28)
Age					
18-29	1	1	4.35	2.42	1.80 (0.23-13.88)
30-39	7	6	5.19	2.12	2.45 (0.85-7.04)
50-64	7	5	6.68	1.77	3.77 (1.14-12.48)
65-74	9	9	5.00	2.26	2.22 (0.85-5.81)
≥75	7	5	4.85	2.05	2.36 (0.73-7.67)

Subgroup	No. of cases		Incidence rate per person-year		IRR (95% CI)
	Risk interval	Control interval	Risk interval	Control interval	
Vaccination status					
1st dose only	12	12	6.52	2.03	3.21 (1.44-7.15)
Fully vaccinated	19	14	4.71	2.13	2.22 (1.09-4.48)
Type of vaccination					
Pfizer-BioNTech	9	8	4.15	2.41	1.72 (0.65-4.55)
AstraZeneca	14	15	5.42	2.22	2.44 (1.18-5.07)
Moderna	2	1	6.52	1.52	4.30 (0.22-85.85)
Janssen	1	2	4.35	2.71	1.61 (0.15-17.72)
Heterologous vaccination	5	0	8.61	0	-
Charlson comorbidity index					
Score <5	4	6	3.44	2.92	1.18 (0.35-3.93)
Score ≥5	27	20	5.74	1.92	2.99 (1.66-5.40)

○ 남성에서는 대조구간 대비 위험구간에서의 급성횡단척수염 발생위험이 3.19배(95% CI: 1.46-6.95) 높은 것으로 나타났고, 여성에서는 발생위험이 2.07배(95% CI: 1.01-4.28) 높은 것으로 나타남.

○ 연령군에서는 50–64세에서 대조구간 대비 위험구간에서의 급성횡단척수염 발생위험이 3.77배(95% CI: 1.14-12.48) 높은 것으로 나타남.

○ 백신 접종 상태에 따른 소그룹 분석 결과 1차 백신만 접종 받은 경우 대조구간 대비 위험구간에서의 급성횡단척수염 발생위험이 3.21배(95% CI: 1.44-7.15) 높았으며, 완전접종한 경우는 대조구간 대비 위험구간에서의 급성횡단척수염 발생위험이 2.22배(95% CI: 1.09-4.48) 높은 것으로 나타남.

○ 아스트라제네카 백신을 접종받은 군에서는 대조구간 대비 위험구간에서의 급성횡단척수염 발생위험이 2.44배(95% CI: 1.18-5.07)로 유의하게 높았으며, CCI 5점 이상인 군에서는 급성횡단척수염 발생위험이 2.99배(95% CI: 1.66-5.40) 높은 것으로 나타남.

○ 위험구간을 21일로 설정한 민감도분석에서 성별, 연령군, 백신 접종 상태, 백신 종류 및 동반질환 지수에 따른 소그룹분석 결과는 표 4-3-162와 같음.

표 4-3-162. 코로나19백신 접종 후 ATM 발생위험에 대한 민감도 분석 소그룹분석 결과(위험구간 접종 후 21일)

Subgroup	No. of cases		Incidence rate per person-year		IRR (95% CI)
	Risk interval	Control interval	Risk interval	Control interval	
Gender					
Male	11	14	5.62	2.49	2.26 (1.05-4.83)
Female	10	20	4.01	3.03	1.32 (0.62-2.84)
Age					
18-29	0	2	0.00	4.62	-
30-39	6	7	5.65	2.43	2.32 (0.80-6.69)
50-64	4	8	5.00	2.82	1.78 (0.53-6.00)
65-74	6	10	4.97	2.75	1.81 (0.67-4.86)
≥75	5	7	4.14	2.87	1.44 (0.46-4.53)
Vaccination status					
1st dose only	7	17	5.07	2.87	1.76 (0.73-4.26)
Fully vaccinated	14	17	4.56	2.70	1.69 (0.83-3.44)
Type of vaccination					
Pfizer-BioNTech	7	10	3.93	2.96	1.32 (0.48-3.65)
AstraZeneca	9	18	5.00	2.82	1.77 (0.84-3.77)
Moderna	1	2	4.35	2.95	1.48 (0.10-22.24)
Janssen	1	2	5.80	2.71	2.14 (0.19-23.63)
Heterologous vaccination	3	2	6.45	1.92	3.35 (0.62-18.15)
Charlson comorbidity index					
Score <5	4	6	4.28	2.86	1.50 (0.45-4.97)
Score ≥5	17	28	4.84	2.77	1.75 (0.96-3.19)

○ 남성에서 대조구간 대비 위험구간에서의 급성횡단척수염 발생위험이 2.26배(95% CI: 1.05-4.83) 높은 것으로 나타났으나 성별을 제외한 대부분의 소그룹에서 위험구간에서의 급성횡단척수염 발생위험을 대조구간에서의 발생위험과 비교하였을 때 유의한 위험 증가는 관찰되지 않았음.

○ 위험구간을 42일로 설정한 민감도분석에서 성별, 연령군, 백신 접종 상태, 백신 종류 및 동반질환 지수에 따른 소그룹분석 결과는 표 4-3-163과 같음.

표 4-3-163. 코로나19백신 접종 후 ATM 발생위험에 대한 민감도 분석 소그룹분석 결과(위험구간 접종 후 42일)

Subgroup	No. of cases		Incidence rate per person-year		IRR (95% CI)
	Risk interval	Control interval	Risk interval	Control interval	
Gender					
Male	21	10	4.70	1.49	3.15 (1.43-6.97)
Female	19	12	4.24	1.79	2.34 (1.12-4.99)
Age					
18-29	1	1	3.12	2.48	1.26 (0.16-9.95)
30-39	10	4	4.90	1.33	3.69 (1.15-11.85)
50-64	10	3	5.82	1.01	5.76 (1.36-24.37)
65-74	10	9	3.80	2.14	1.78 (0.71-4.49)
≥75	9	5	4.00	1.78	2.25 (0.71-7.13)
Vaccination status					
1st dose only	17	8	5.91	1.30	4.55 (1.97-10.55)
Fully vaccinated	23	14	3.78	1.93	1.96 (0.98-3.92)
Type of vaccination					
Pfizer-BioNTech	12	9	3.37	2.24	1.51 (0.61-3.71)
AstraZeneca	19	11	4.98	1.57	3.17 (1.50-6.70)
Moderna	2	1	4.35	1.60	2.71 (0.12-59.97)
Janssen	2	1	5.80	1.35	4.29 (0.39-47.26)
Heterologous vaccination	5	0	6.48	0.00	-
Charlson comorbidity index					
Score <5	6	4	3.78	1.98	1.91 (0.54-6.73)
Score ≥5	34	18	4.61	1.58	2.92 (1.60-5.32)

○ 남성에서는 대조구간 대비 위험구간에서의 급성횡단척수염 발생위험이 3.15배(95% CI: 1.43-6.97) 높은 것으로 나타났고, 여성에서는 발생위험이 2.34배(95% CI: 1.12-4.99) 높은 것으로 나타남.

○ 연령군에서는 30–39세에서 대조구간 대비 위험구간에서의 급성횡단척수염 발생위험이 3.69배(95% CI: 1.15-11.85), 50–64세에서 대조구간 대비 위험구간에서의 급성횡단척수염 발생위험이 5.76배(95% CI: 1.36-24.37) 높은 것으로 나타남.

○ 백신 접종 상태에 따른 소그룹 분석 결과 1차 백신만 접종 받은 경우 대조구간 대비 위험구간에서의 급성횡단척수염 발생위험이 4.55배(95% CI: 1.97-10.55) 높은 것으로 나타남.

○ 아스트라제네카 백신을 접종받은 군에서는 대조구간 대비 위험구간에서의 급성횡단척수염 발생위험이 3.17배(95% CI: 1.50-6.70)로 유의하게 높았으며, CCI 5점 이상인 군에서는 급성횡단척수염 발생위험이 2.92배(95% CI: 1.60-5.32) 높은 것으로 나타남.

다. 급성횡단척수염 인과성 검토

1) 국내외 문헌고찰

(1) 백신과 급성횡단척수염의 연관성을 보고한 역학연구

○ 백신과 급성횡단척수염 간의 연관성 연구

- Vaccine Safety Datalink는 미국 질병통제예방센터(CDC) 예방접종안전국과 미국 전역의 여러 통합의료시스템 간의 협력시스템으로 약 6,400만 건의 백신 접종 후 부작용에 대해 분석함. 횡단척수염의 경우 단 7건만이 발병 5-28일 전에 1차 노출 기간 동안 예방접종을 받았으며 예방접종 위험이 통계적으로 유의하게 증가하지 않아 횡단척수염과 사전 예방접종 사이에는 연관성이 없음을 확인함.[90]

○ 코로나19백신과 급성횡단척수염 간의 연관성 연구

- 2020년 9월 아스트라제네카백신 임상시험 중 급성횡단척수염이 발생하여 임상시험이 중단되었다 재개되었으며, 2022년 1월 유럽의약품청에서는 백신 접종 후 보고된 매우 드문 횡단척수염 사례에 대해 예방접종을 받는 사람들과 의료 전문가들의 인식을 높이기 위해 횡단척수염을 아스트라제네카와 얀센 백신의 제품 정보에 추가할 것을 권고하였음.
- 영국, 브라질 및 남아프리카 공화국에서 진행된 4건의 무작위배정 비교임상시험에서 ChAdOx1 nCoV-19 백신 접종군 또는 대조군(수막구균 그룹 A, C, W 및 Y 결합 백신 또는 식염수)에 2020년 4월 23일부터 11월 4일 사이에 23,848명의 참가자가 등록되었으며 11,636명의 참여 대상 중 3건의 급성횡단척수염 사례가 보고됨. AstraZeneca 백신 접종 후 2명의 급성횡단척수염 발생이 보고되었고 이 중 한 증례는 궁극적으로 예방 접종과 관련이 없을 것으로 간주되었고(기존 MS를 질환자 포함) 한 증례만 ChAdOx1 nCoV-19 추가 백신 접종 후 14일째 특발성, 짧은 분절, 척수의 탈수초화 양상으로 볼 때 백신 접종과 관련이 있다고 보고되었음. 세 번째 환자는 대조군에서 수막구균백신(MenACWY) 접종 후 68일에 발생했으나 백신과 관련성 없는 것으로 간주됨.[91]
- 오스트리아에서 28편의 연구결과를 분석한 결과 SARS CoV-2 백신 접종의 가장 흔한 부작용은 두통으로 3,051건이었고 네 번째 신경학적 부작용은 횡단척수염으로 지금까지 11건이 보고되었음. 그 중 7건에서 AstraZeneca 백신 후 횡단척수염이 발생하였고 Johnson & Johnson 백신 접종한 환자에서 횡단척수염은 안면마비와 관련이 있었음. 모더나 백신 접종 후 횡단척수염이 발생한 환자는 추가로 비타민 B12 결핍이 있었음.[92]
- 대만 질병통제예방센터에 따르면 2021년 3월 22일부터 7월 28일까지 예방접종을 시작한 이후 대만에서 접종된 백신은 9,987,157건이고 부작용 사례는 5,620건이 보고되었고 중증 부작용 사

90) Baxter, R., et al., Acute Demyelinating Events Following Vaccines: A Case-Centered Analysis. Clin Infect Dis, 2016. 63 (11): p. 1456-1462.
91) Voysey, M., et al., Safety and efficacy of the ChAdOx1 nCoV-19 vaccine (AZD1222) against SARS-CoV-2: an interim analysis of four randomised controlled trials in Brazil, South Africa, and the UK. The Lancet, 2021. 397 (10269): p. 99-111.
92) Finsterer, J., Neurological side effects of SARS-CoV-2 vaccinations. Acta Neurol Scand, 2022. 145 (1): p. 5-9.

례 2,548건 중 횡단척수염 2건이 확인됨. 이 중 대만에서 COVID-19백신 접종 후 급성횡단척수염이 발생한 것은 처음임.[93]

- 2021년 9월 30일 현재 COVID-19백신은 64억 회 투여되었으며 27억 회는 완전히 예방접종을 받은 상황이며 12건의 횡단척수염 사례가 보고됨. 횡단척수염의 연간 발생률이 일반 인구에서 1.34–4.60/백만, 후천성 탈수초의 경우 24.6/백만, COVID-19 환자에서 0.5/백만이라는 점을 고려하면[94] 현재 백신 접종 후 횡단척수염의 발생률은 낮은 것으로 간주됨.[95]

(2) 백신 메커니즘 관련 연구

○ 현재 COVID-19에 대한 4가지 유형의 백신이 있으며 전체바이러스백신[whole virus vaccine (live attenuated, inactivated)], 핵산백신[nucleic acid vaccine (mRNA, DNA)], 바이러스벡터백신[viral vector vaccine (non-replicating, replicating)], 그리고 단백질소단위백신[protein-based (subunit, virus-like particle)]이 그것임. 전체 바이러스 백신은 약화되거나 비활성화된 형태의 SARS-CoV-2를 사용하여 보호 면역을 유발함. 핵산 백신은 SARS-CoV-2 스파이크 단백질을 코딩하는 mRNA 또는 DNA를 세포에 도입하여 세포가 항체를 생산하도록 유도함. 바이러스 벡터 백신은 화학적으로 약화된 바이러스를 사용하여 SARS-CoV-2 항원 코드를 세포에 삽입함. 반면 단백질 소단위 백신은 스파이크 단백질 또는 그 항원 단편을 기반으로 함.[96]

○ 2021년 9월 30일 현재 총 32건의 백신접종 후 발생한 탈수초성질환이 보고되었음. 화이자-바이오엔텍 백신 접종 후 11건, 옥스포드 아스트라제네카 백신 접종 후 8건, 모더나 접종 후 6건, 시노박/시노팜 백신 후 5건, 스푸트니크 백신 및 존슨앤존슨 백신 접종 후 1건 발생함. 대부분의 경우는 여성이었음[22/32 (68.8%)]. 가장 흔한 증상은 횡단척수염(12/32)과 다발성경화증-유사(첫 진단 또는 재발)(12/32), 급성파종성뇌척수염-유사(5/32), 시신경척수염-유사였음(3/18). 횡단척수염은 12명의 환자(남자 6명, 여자 6명)에서 보고되었으며 중앙 연령은 44.5세(36-78세)였음. 백신 접종과 증상 발현 사이의 중간 간격은 6.5일(1-21)이며 CSF 분석은 6/12명의 환자에서 중앙값이 15개 세포(6-481개 세포/μl)인 pleocytosis를 보여줌. 림프구는 4/6에서 우세한 세포인 반면, 다형핵 세포는 2명의 환자에서 우세하였고 8/12 사례에서 높은 단백질 수준이 보고되었으며 중앙값은 0.596g/L(0.44–1.68g/L) 였음. 척수 MRI에서 흉추와 경추의 동시 침범이 6/12 사례에서 보고되었으며, 5/12 환자에서 단독 흉수 손상이 보고됨. 경추단독은 2명의 환자에서 관찰되었고, conus medullaris 침범은 1명의 환자에서 보고됨.[97]

93) Hsiao, Y.T., et al., Acute Transverse Myelitis after COVID-19 Vaccination. Medicina (Kaunas), 2021. 57 (10).
94) Roman, G.C., et al., Acute Transverse Myelitis (ATM):Clinical Review of 43 Patients With COVID-19-Associated ATM and 3 Post-Vaccination ATM Serious Adverse Events With the ChAdOx1 nCoV-19 Vaccine (AZD1222). Front Immunol, 2021. 12: p. 653786.
95) Ismail, II and S. Salama, A systematic review of cases of CNS demyelination following COVID-19 vaccination. J Neuroimmunol, 2022. 362: p. 577765.
96) Ismail, II and S. Salama, A systematic review of cases of CNS demyelination following COVID-19 vaccination. J Neuroimmunol, 2022. 362: p. 577765.
97) Ismail, II and S. Salama, A systematic review of cases of CNS demyelination following COVID-19 vaccination. J Neuroimmunol, 2022. 362: p. 577765.

○ 횡단척수염 12건의 사례 중에서 바이러스 벡터 백신은(6/12) mRNA 기반 백신(5/12), 비활성화된 백신(1/12)이었음. 이렇듯 횡단척수염 사례는 바이러스벡터백신과 mRNA기반백신 모두와 관련이 있었으며(각각 50% 대 41.6%), 횡단척수염이 바이러스벡터백신에만 국한된 이전 발표된 데이터와 대조적이었음. 또한 비활성화된 COVID-19백신을 접종한 후 증상 발생 사이의 중앙값 간격이 14일로, 바이러스벡터 및 mRNA백신의 경우 각각 7.5일 및 6일인 것과 대조적으로 더 길었음.[98)]

○ COVID-19백신 후 탈수초화의 정확한 기전은 아직 잘 알려지지 않았지만, 환자의 감수성 외에도 백신 관련 요인의 조합이 관련될 수 있고 분자모방은 백신 접종에 사용된 바이러스의 단백질과 자가항원 간의 유사성이 원치 않는 면역 반응을 유발하는 주요 면역병원성 인자 중 하나를 나타내는 것으로 알려짐.[99)] ChAdOx1백신(AZD1222)에서 SARS-CoV-2 구조적 표면 벡터 당단백질 항원(스파이크 단백질, nCoV-19) 유전자는 탈수초화를 유발할 수 있다고 알려짐.[100)]

2) 인과적기준에 따른 인과성의 근거평가

○ COVID-19 Vaccine and acute transverse myelitis

기준(Criterion)		증거(Evidence)	충족 여부
Hill	Committee of US Surgeon General		
관련성의 강도 (Strength of association)	관련성의 강도 (Strength of association)	• 영국, 브라질 및 남아프리카 공화국에서 진행 된 4건의 무작위배정 비교임상시험에서 ChAdOx1 nCoV-19 백신 접종군 또는 대조군에 2020년 4월 23일부터 11월 4일 사이에 23,848명의 참가자가 등록되었으며 11,636명의 참여 대상 중 3건의 급성횡단척수염 사례가 보고됨. AstraZeneca 백신 접종 후 2명의 급성횡단척수염 발생이 보고되었고 이 중 한 증례는 궁극적으로 예방 접종과 관련이 없을 것으로 간주되었고(기존 MS를 질환자 포함) 한 증례만 ChAdOx1 nCoV-19 추가 백신 접종 후 14일째 특발성, 짧은 분절, 척수의 탈수초화 양상으로 볼 때 백신 접종과 관련이 있다고 보고되었음. 세 번째 환자는 대조군에서 수막구균백신(MenACWY) 접종 후 68일에 발생했으나 백신과 관련성 없는 것으로 간주됨. [The Lancet, 2021.397 (10269):p.99-111.] • 오스트리아에서 28편의 연구결과를 분석한 결과 SARS CoV-2 백신 접종의 가장 흔한 부작용은 두통으로 3051건이었고 네 번째 신경학적 부작용은 횡단척수염으로 지금까지 11건이 보고되었음. 그 중 7건에서 AstraZeneca 백신 후 횡단척수염이 발생하였고 Johnson & Johnson 백신 접종한 환자에서 횡단척수염은 안면마비와 관련이 있었음. 모더나 백신 접종 후 횡단성 척수염이 발생한 환자는 추가로 비타민 B12 결핍이 있었음. [Acta Neurol Scand,2022.145 (1):p.5-9.]	Not

98) Ismail, II and S. Salama, A systematic review of cases of CNS demyelination following COVID-19 vaccination. J Neuroimmunol, 2022. 362: p. 577765.
99) García-Grimshaw, M., et al., Neurologic adverse events among 704,003 first-dose recipients of the BNT162b2 mRNA COVID-19 vaccine in Mexico: A nationwide descriptive study. Clinical Immunology, 2021. 229: p. 108786.
100) Knoll, M.D. and C. Wonodi, Oxford–AstraZeneca COVID-19 vaccine efficacy. The Lancet, 2021. 397 (10269): p. 72-74.

기준(Criterion)		증거(Evidence)	충족 여부
Hill	Committee of US Surgeon General		
관련성의 강도 (Strength of association)	관련성의 강도 (Strength of association)	• 대만 질병통제예방센터에 따르면 2021년 3월 22일부터 2021년 7월 28일까지 예방접종을 시작한 이후 대만에서 접종된 백신은 9,987,157건이고 부작용 사례는 5,620건이 보고되었고 중증 부작용 사례 2,548건 중 횡단척수염 2건이 확인됨. 이 중 대만에서 COVID-19백신 접종 후 급성횡단척수염이 발생한 것은 처음임. [MedicinA (Kaunas),2021.57 (10).] • 2021년 9월 30일 현재 COVID-19백신은 64억 회 투여되었으며 27억 회는 완전히 예방접종을 받은 상황이며 12건의 횡단척수염 사례가 보고됨. 횡단척수염의 연간 발생률이 일반 인구에서 1.34–4.60/백만, 후천성 탈수초의 경우 24.6/백만, COVID-19 환자에서 0.5/백만이라는 점을 고려하면[Front Immunol,2021.12:p.653786.] 현재 백신 접종 후 횡단척수염의 발생률은 낮은 것으로 간주됨. [J Neuroimmunol, 2022. 362:p.577765.]	
일관성 (Consistency)	결과의 반복성 (Replication of the findings)	• 위의 첫 번째 선행 연구에서 백신 접종 후 급성횡단척수염(ATM)은 11,636명의 참가자 중 ChAdOx1 nCOV-19 백신(AZD1222) 임상시험 중 3건이 관찰되어 시험 초반에 우려를 불러일으켰으나 나중에 결국 한 케이스만 백신 접종과 관련이 있다고 보고되었음. [Front. Immunol. 2021, 12, 653786.] • 두 번째 오스트리아 연구는 11건의 사례가 보고되었으나 발생률을 확인하기 어려웠고 세 번째, 네 번째 선행 연구에서는 현재 백신 접종 후 횡단척수염의 발생률은 낮은 것으로 비교적 일관되게 나타남.	Not
특이성 (Specificity)	연관성의 특이성 (Specificity of the association)	• 백신 접종 후의 급성횡단척수염의 발생 관련한 특이성이 없음.	Not
시간적 선후 관계 (Temporality)	시간적 선후 관계(Temporal relationship)	• 2021년 9월 30일 현재 COVID-19백신은 64억 회 투여되었으며 27억 회는 완전히 예방접종을 받은 상황이며 12건의 횡단척수염 사례가 보고됨. 횡단척수염의 연간 발생률이 일반 인구에서 1.34–4.60/백만, 후천성 탈수초의 경우 24.6/백만, COVID-19 환자에서 0.5/백만이라는 점을 고려하면 [Front Immunol, 2021.12: p.653786.] 현재 백신 접종 후 횡단척수염의 발생률은 낮은 것으로 간주됨. [J Neuroimmunol, 2022. 362:p.577765.]	Not
생물학적 용량-반응 관계 (Biologic gradient)	용량-반응 관계 (Dose-response relationship)	• 백신의 용량을 증가시키거나 감소시켜서 급성횡단척수염의 발생률이 변화하였다는 연구는 시행된 바 없으며, 윤리적으로도 시행하기 어려움. • 총 12명의 급성횡단척수염 환자 중 10명의 환자에서 1차 접종 후 급성횡단척수염이 발생했고, 2차 접종 후 2명에서만 급성횡단척수염이 발생했음. [J Neuroimmunol, 2022. 362: p.577765.] 백신 1회 더 접종이 발생률을 높이지는 않았음.	Not

기준(Criterion)		증거(Evidence)	충족 여부
Hill	Committee of US Surgeon General		
개연성 (Plausibility)	생물학적 개연성 (Biological plausibility)	• 횡단척수염은 12명의 환자(남자 6명, 여자 6명)에서 보고되었으며 중앙 연령은 44.5세(36-78세)였음. 백신 접종과 증상 발현 사이의 중간 간격은 6.5일(1-21)이며 CSF 분석은 6/12명의 환자에서 중앙값이 15개 세포(6-481개 세포/μl)인 pleocytosis를 보여줌. 림프구는 4/6에서 우세한 세포인 반면, 다형핵 세포는 2명의 환자에서 우세하였고 8/12 사례에서 높은 단백질 수준이 보고되었으며 중앙값은 0.596g/L (0.44–1.68g/L) 였음. 척수 MRI에서 흉추와 경추의 동시 침범이 6/12 사례에서 보고되었으며, 5/12 환자에서 단독 흉수 손상이 보고됨. 경추단독은 2명의 환자에서 관찰되었고, conus medullaris 침범은 1명의 환자에서 보고됨.[J Neuroimmunol, 2022. 362: p.577765.] • 횡단척수염 12건의 사례 중에서 바이러스 벡터 백신은(6/12) 사례에서, mRNA 기반 백신(5/12), 비활성화된 백신(1/12) 였음. 이렇듯 횡단척수염 사례는 바이러스벡터백신과 mRNA기반백신 모두와 관련이 있었으며(각각 50% 대 41.6%), 횡단척수염이 바이러스벡터백신에만 국한된 이전 발표된 데이터와 대조적이었음. 또한 비활성화된 COVID-19백신을 접종한 후 증상 발생 사이의 중앙값 간격이 14일로, 바이러스벡터 및 mRNA백신의 경우 각각 7.5일 및 6일인 것과 대조적으로 더 길었음.[J Neuroimmunol, 2022. 362: p.577765.] • COVID-19백신 후 탈수초화의 정확한 기전은 아직 잘 알려지지 않았지만, 환자의 감수성 외에도 백신 관련 요인의 조합이 관련될 수 있고 분자모방은 백신 접종에 사용된 바이러스의 단백질과 자가항원 간의 유사성이 원치 않는 면역 반응을 유발하는 주요 면역병원성 인자 중 하나를 나타내는 것으로 알려짐.[Clinical Immunology, 2021. 229: p. 108786.] ChAdOx1 백신(AZD1222)에서 SARS-CoV-2 구조적 표면 벡터 당단백질 항원(스파이크 단백질, nCoV-19) 유전자는 탈수초화를 유발할 수 있다고 알려짐. [Lancet, 2021. 397 (10269): p. 72-74.]	Not
기존 지식과의 일치성 (Coherence to previous knowledge)	기존 지식과의 일치성 (Consistency of other knowledge)	• Vaccine Safety Datalink는 미국 질병통제예방센터(CDC) 예방접종안전국과 미국 전역의 여러 통합의료시스템 간의 협력시스템으로 COVID-19백신 이전의 약 6,400만 건의 백신접종 후 부작용에 대해 분석함. 횡단척수염의 경우 단 7건만이 발병 5-28일 전에 1차 노출 기간 동안 예방접종을 받았으며 예방접종 위험이 통계적으로 유의하게 증가하지 않아 횡단척수염과 사전 예방접종 사이에는 연관성이 없음을 확인함. [Clin Infect Dis, 2016. 63 (11): p. 1456-1462.]	Not
실험 (Experiment)		• 동물시험 등 특별한 시험은 시행된 적이 없음.	Not
유사성 (Analogy)		• COVID-19백신 이전의 예방접종에서도 횡단척수염과 사전 예방접종 사이에는 연관성이 없음을 확인함.	Not
	가능한 다른 해석에 대한 고려 (Consideration of alternative explanations)	• 여러 요인들에 대한 보고가 있으나, 현재로서는 근거가 부족함.	Not
	노출의 중단 (Cessation of exposure)	• 추후 백신접종이 완전히 완료되는 경우에 노출의 중단에 대한 결과를 알 수 있을 것이라 판단됨.	Not

라. 급성파종성뇌척수염 관찰발생률/기대발생률

1) 연구방법

(1) 연구 목적

○ 코로나19백신 접종과 잠재적으로 관련된 질환 “급성파종성뇌척수염”의 약 10년간의 월별 발생률 추세를 분석하여 2021년의 예상 발생률을 제시하고, 실 관측된 발생률과의 차이를 확인하고자 함.

(2) 자료원

○ 본 연구에서는 국민건강보험공단의 청구 데이터베이스(2011.01.01.–2021.10.31.) 연계 자료원을 활용함.

○ 연구기간: 2011년 1월 1일–2021년 10월 31일

- 코로나19 유행 이전 기간: 2011년 1월–2019년 12월
- Pre-vaccination period: 2020년 2월–2021년 2월
- Post-vaccination period: 2021년 3월–2021년 10월

(3) 연구대상

○ 2011년 1월부터 2021년 10월까지의 월별 건강보험 청구자료 내에서 주상병 또는 모든 부상병에 급성파종성뇌척수염으로 입원 이력이 있는 사람을 포함함.

○ 연구에 활용한 질환의 조작적 정의는 아래와 같음.

- 본 연구에서는 급성파종성뇌척수염 발생 환자를 주상병 또는 모든 부상병에 급성파종성뇌척수염(ICD-10 code: G04.0<급성파종성뇌척수염>; 하위코드 포함)으로 진단받은 환자로 정의하였음.
- 급성파종성뇌척수염 발생 환자 가운데 다음 기준에 해당하는 사람은 제외하였음.

■ 확인된 급성파종성뇌척수염 발생 365일 이전에 주상병 또는 모든 부상병에 아래 질환 이력이 있는 환자
- 급성파종성뇌염(G04.0)
- 중추신경계통의 탈수초질환에서의 급성횡단척수염(G37.3)
- 뇌염/척수염 및 뇌척수염(G04) - 하위코드 미포함
- 기타 뇌염, 척수염 및 뇌척수염(G04.8)
- 상세불명의 뇌염, 척수염 및 뇌척수염(G04.9)
- 달리 분류된 질환에서의 뇌염, 척수염 및 뇌척수염(G05.* 전체)

■ 확인된 급성파종성뇌척수염 발생 이전에 주상병 또는 모든 부상병에 아래 질환의 이력이 있는 환자
- 시신경척수염(G36.0)
- 다발경화증(G35)
- 시신경염(H46)
- 달리 분류된 질환에서의 안구후시신경염(H48.1)

(4) 분석방법

○ 월별 발생 수 산출

• 사례정의에 따라 2011년 1월부터 2021년 10월까지 해당 질환으로 인한 입원 건수 등을 산출함.

○ 관찰값(Observed value) 산출

• 2021년 3–10월의 실제 발생 수를 산출하여 예측값과 비교함.

○ ARIMA 분석

• 인구구조의 변화, 의료행태의 변화 등을 간편하게 반영하기 위해 Seasonal ARIMA 모델을 이용하여 예측값을 산출함.

• R Auto.ARIMA 패키지로 AIC, BIC 기반 Parameter를 설정함.

• Seasonal ARIMA의 95% 신뢰구간을 넘어서는 발생이 확인될 경우 Poisson regression을 실시함.

○ 소그룹분석

• 성별: 여성/남성

• 연령군: 1–5세/6–12세/13–17세/18–29세/30–39세/40–49세/50–64세/65–74세/75세 이상

2) 분석 결과

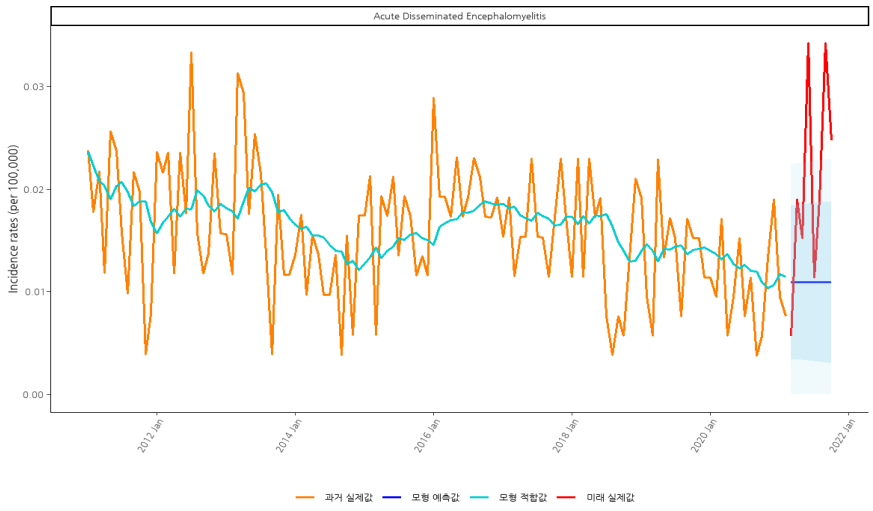


그림 4-3-67. Observed and predicted incidences of acute disseminated encephalomyelitis

○ 2021년 3월부터 10월까지 8개월간의 전반적인 급성파종성뇌척수염 발생률 예측값은 1,000만 명당 1.09명이었으며, 실제 발생률 관찰값은 1,000만 명당 2.04명으로 나타남. 예측값 대비 실제 관찰값의 발생률비는 1.87 (95% CI: 1.29-2.74)로 유의수준 0.05에서 통계적으로 유의하게 높게 발생한 것으로 나타남.

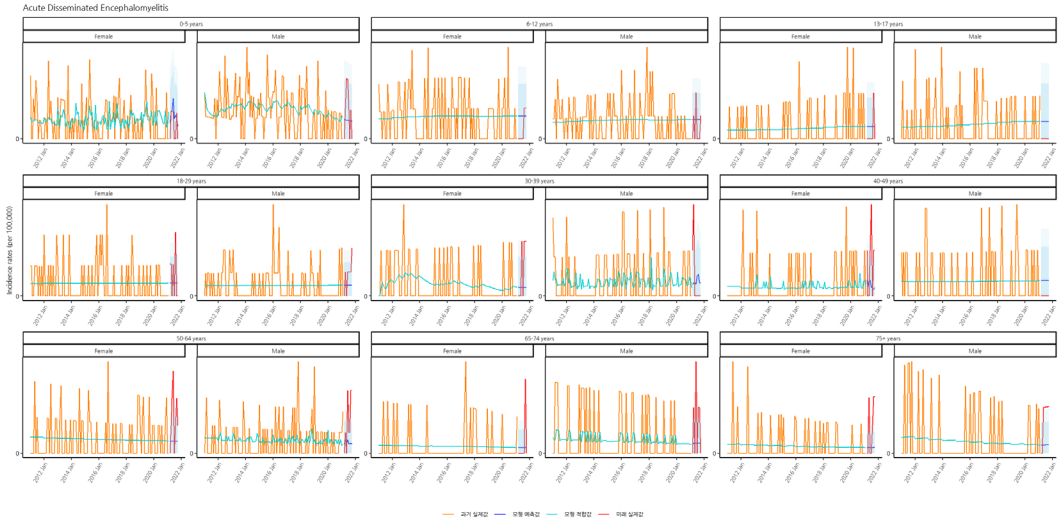


그림 4-3-68. Observed and predicted incidences of acute disseminated encephalomyelitis by sex and age groups

○ 2021년 3월부터 10월까지 8개월간의 전반적인 급성파종성뇌척수염 발생 예측값과 관찰값을 성별 및 연령군별로 확인한 결과 모든 성별 및 연령군에서 예측값과 실제 관찰값 간에 유의한 차이가 나타나지 않았음.

마. 급성파종성뇌척수염의 연관성 분석

○ 본 연구에서는 코로나19백신 접종 후 급성파종성뇌척수염(Acute Disseminated Encephalomyelitis, ADEM)의 발생위험 평가를 위하여 자기-대조환자군연구(Self-Controlled Case Series, SCCS)를 수행함.

○ ATM 및 ADEM에 대한 분석 프로토콜을 개발하였고, 임상위원회(한림대학교강동성심병원 신경과 배종석 교수님, 한림대학교성심병원 신경과 김유환 교수님)의 조작적 정의에 대한 검토 후 최종 프로토콜을 개발하였음.

1) 연구방법

(1) 연구 목적

○ 우리나라 인구에서 코로나19백신 접종 후 급성파종성뇌척수염(ADEM)의 발생위험이 증가하는지 평가하고자 함.

(2) 자료원

○ 본 연구에서는 질병관리청 코로나19 접종 등록 정보(2021.02.26.–10.31)와 국민건강보험공단의 청구 데이터베이스(2002.01.01.–2021.10.31.) 연계 자료원을 활용함.

○ 연계자료원에서 활용 가능한 접종기록 및 의료 이용 기록 가운데 분석에 필요한 정보를 추출하

여 분석 데이터셋을 구축함.

(3) 연구대상

○ 다음 조건을 모두 만족하는 환자를 연구대상으로 선정하였음.

- 제1차 코로나19백신 접종 당일 행정연령(출생년도 기준) 기준 19세 이상
- 2021년 2월 26일부터 2021년 7월 31일까지 코로나19백신 접종자
- 2021년 2월 27일부터 2021년 10월 31일까지 급성파종성뇌척수염으로 인한 입원 환자

○ 연구대상 가운데 다음 기준에 해당하는 사람은 제외하였음.

- 외국인
- 코로나19백신 임상시험 대상자
- 국외접종자(1, 2차 접종 한 번이라도 국외 접종인 경우)
- 동일 차수에 2회 이상 접종한 사람

(4) 노출

○ 본 연구에서는 관찰기간 내 모든 종류 및 차수의 코로나19백신 접종을 노출로 정의하였음.

○ 이때 분석대상 백신의 종류 및 권장 접종 간격은 표 4-3-164와 같음.

표 4-3-164. 코로나19백신 종류별 권장 접종 차수 및 접종 간격

제조회사	접종 차수	권장 접종 간격
모더나(Moderna)	2회	28일
옥스퍼드 대학-아스트라제네카(Oxford University-AstraZeneca)	2회	4-12주
얀센(Johnson&Johnson's Janssen)a	1회	-
화이자-바이오엔테크(Pfizer-BioNTech)	2회	21일(-42일)

(5) 관심 질환

○ 본 연구에서는 급성파종성뇌척수염 발생 환자를 1차 코로나19백신 접종 후 입원한 환자 중 주상병 또는 모든 부상병에 급성파종성뇌척수염(ICD-10 code: G04.0<급성파종성뇌염)으로 진단받고, 입원 에피소드 내에 급성파종성뇌척수염 관련 시술을 받은 환자로 정의하였음.

표 4-3-165. 급성파종성뇌척수염 관련 시술코드

B0510	뇌척수액, 복수, 늑막액, 관절액 등의 체액 일반검사
HE109	기본자기공명영상진단-척추-경추-일반
HE110	기본자기공명영상진단-척추-흉추-일반
HE111	기본자기공명영상진단-척추-요천추-일반
HE113	기본자기공명영상진단-척추-요천추-흉추와동시촬영-일반
HE114	기본자기공명영상진단-척추-척추강-경추, 흉추, 요천추와 동시촬영-일반
HE209	기본자기공명영상진단-척추-경추-조영제주입 전·후 촬영판독
HE210	기본자기공명영상진단-척추-흉추-조영제주입 전·후 촬영판독
HE211	기본자기공명영상진단-척추-요천추-조영제주입 전·후 촬영판독

○ 입원에피소드 기준은 다음 조건 가운데 하나라도 충족하면 동일한 이벤트에 의한 연속적인 에피소드로 간주하였음.

■ 조건1: 첫 번째 청구 요양개시일과 두 번째 청구 요양개시일 사이의 간격이 28일 이내
■ 조건2: 첫 번째 청구 요양종료일과 두 번째 청구 요양개시일 사이의 간격이 3일 미만
■ 조건3: 두 번째 청구의 요양개시일과 요양종료일 사이의 간격이 1일 미만

○ 관심질환 발생 환자 가운데 다음 기준에 해당하는 사람은 제외하였음.

■ 확인된 급성파종성뇌척수염 발생 365일 이전에 주상병 또는 모든 부상병에 아래 질환의 이력이 있는 환자
- 급성파종성뇌염(G04.0)
- 중추신경계통의 탈수초질환에서의 급성횡단척수염(G37.3)
- 뇌염/척수염 및 뇌척수염(G04)
- 기타 뇌염, 척수염 및 뇌척수염(G04.8)
- 상세불명의 뇌염, 척수염 및 뇌척수염(G04.9)
- 달리 분류된 질환에서의 뇌염, 척수염 및 뇌척수염(G05.* 전체)

■ 확인된 급성파종성뇌척수염 발생 이전에 주상병 또는 모든 부상병에 아래 질환의 이력이 있는 환자
- 시신경척수염(G36.0)
- 다발경화증(G35)
- 시신경염(H46)
- 달리 분류된 질환에서의 안구후시신경염(H48.1)

■ 확인된 급성파종성뇌척수염 발생 28일 이내 코로나19 확진 환자

(6) 연구설계 및 분석 방법

○ 본 연구에서는 Self-controlled case series (SCCS) 연구설계를 적용하여 코로나19백신 접종 이후 90일 동안을 관찰기간으로 두고, 접종 후 위험구간과 관찰기간 내 위험구간을 제외한 나머지 대조구간에서의 급성파종성뇌척수염 발생위험을 비교하였음.

○ 기술분석

• 분석에 포함된 급성파종성뇌척수염 환자의 연령, 성별 등 인구사회학적 특성과 접종 특성에 따른 기술분석을 수행함.
• 관찰기간 내 급성파종성뇌척수염 발생한 환자 수 및 접종으로부터 급성파종성뇌척수염 발생까지의 기간 분포를 확인함.
• 위험구간에 급성파종성뇌척수염이 발생한 환자와 대조구간에 발생한 환자의 인구사회학적 특성 및 접종 특성에 통계적으로 유의한 차이가 있는지 카이제곱검정 및 피셔(Fisher)의 정확검정을 이용하여 검정하였음.

○ 일차 분석(Primary analysis)

• SCCS 연구설계를 기반으로 조건부 포아송 회귀분석을 이용하여 접종 후 위험구간에서 급성파종성뇌척수염의 발생률을 관찰기간 내 대조구간에서의 발생률과 비교함으로써 발생률비(incidence rate ratio, IRR)를 산출함. 이때 위험구간은 1차, 2차 접종 모두 접종 후 1–28일로 동일하

게 설정함.

- 만일 관찰기간 내 사망한 경우 사망 시점에 추적관찰을 종료하여 분석을 수행함.

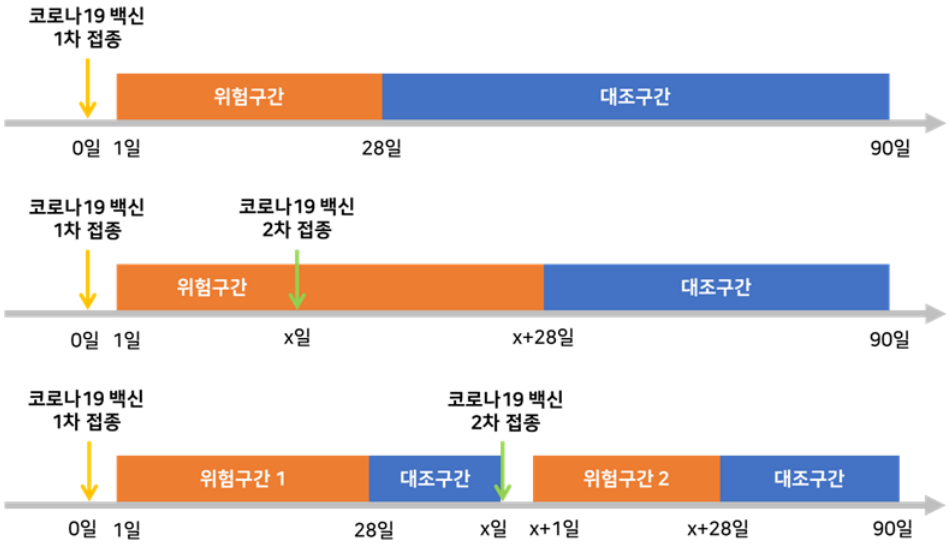


그림 4-3-69. SCCS를 적용한 Primary analysis 분석 상황별 도식

○ Sensitivity risk window analysis

- 일차 분석에서 위험구간의 길이를 접종 후 1–21일과 접종 후 1–42일로 설정하여 예방접종 후 위험구간에서 급성횡단척수염 및 급성파종성뇌척수염의 발생률을 관찰기간 내 대조구간에서의 발생률과 비교함으로써 IRR을 산출함.

○ 민감도 분석(Sensitivity analysis)

- 일차 분석 및 sensitivity risk window analysis에서 위험구간의 길이를 접종 후 1–28일과 1–21일, 1–42일로 그대로 설정하되 접종 후 1–90일 외에 접종 이전 14일의 healthy vaccinee period를 제외한 28일 또는 21일, 42일의 기간까지 관찰기간으로 포함한 민감도 분석을 실시함.
- 관찰기간을 접종 후 90일로 설정할 경우 2차 접종까지 받은 사람에서는 대조구간의 길이가 상대적으로 짧기 때문에 민감도 분석에서 접종 이전 기간까지 관찰기간에 포함하였음.
- 관찰기간 내에서 관심질환이 처음 발생한 사람을 확인하기 위하여 각각 다음을 만족하는 환자를 연구대상으로 설정하였음.
  - 위험구간이 28일인 경우: 2021년 1월 16일부터 10월 31일까지 관심질환으로 인한 입원 환자
  - 위험구간이 21일인 경우: 2021년 1월 23일부터 10월 31일까지 관심질환으로 인한 입원 환자
  - 위험구간이 42일인 경우: 2021년 1월 2일부터 10월 31일까지 관심질환으로 인한 입원 환자

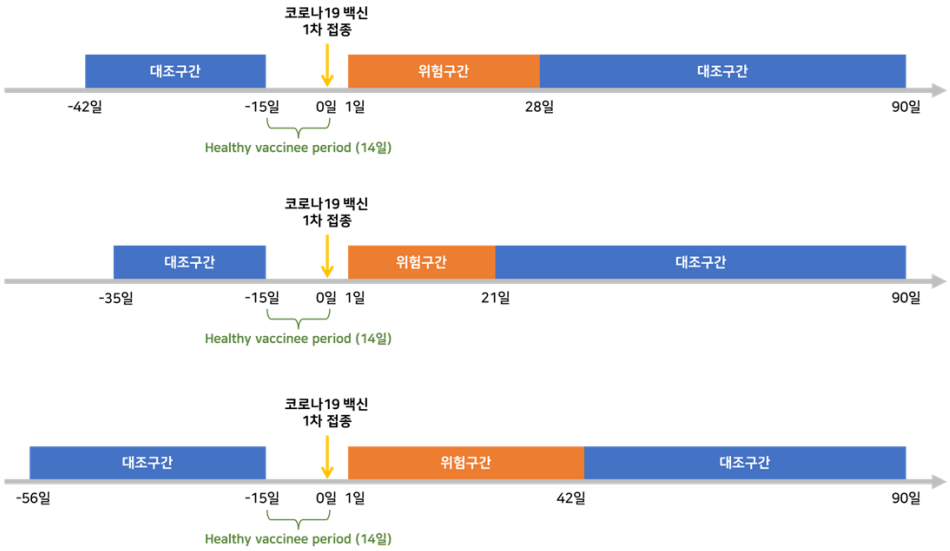


그림 4-3-70. SCCS를 적용한 민감도 분석 도식

○ 추가 분석

- 급성파종성뇌척수염이 발생한 환자에서 백신 접종을 기준으로 위험구간 및 대조구간을 설정하여 발생률을 비교하는 SCCS 분석과 함께 추가로 관찰기간 내 급성파종성뇌척수염이 발생한 환자에 대해 질환 발생일을 기준으로 위험구간(hazard period)과 대조구간(control period)에서의 노출 오즈를 비교하는 환자-교차연구(Case-crossover design)를 적용함.
- 확인된 급성파종성뇌척수염 환자 중 질환 발생 이전 28일을 위험구간, 위험구간 이전 28일을 washout period로 두고, 그 이전 112일을 대조구간으로 두어 1:4 짝짓기 후 위험구간의 코로나19백신 접종 오즈와 대조구간의 코로나19백신 접종 오즈를 비교함.
- CCO 분석에서 연구기간 내에 질환이 발생한 환자들을 모두 포함하였으며, 코로나19백신 접종이 시작된 2022년 2월 26일부터 대조구간을 모두 포함하도록 하는 기간을 연구기간 시작일, 2022년 10월 31일을 연구기간 종료일로 설정하였음.
  - 위험구간이 28일일 경우의 연구기간(1:2 매칭): 2022년 5월 17일–10월 31일
  - 위험구간이 21일일 경우의 연구기간(1:2 매칭): 2022년 4월 19일–10월 31일
  - 위험구간이 42일일 경우의 연구기간(1:2 매칭): 2022년 7월 12일–10월 31일

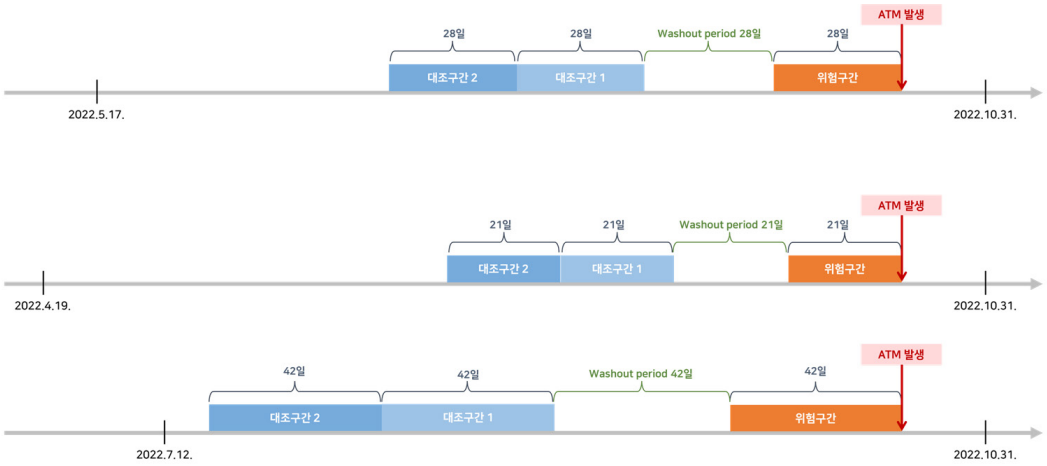


그림 4-3-71. 환자-교차 연구를 적용한 1:2 매칭 시 위험구간 및 대조구간 도식

○ 소그룹분석(Subgroup analysis)

• 인구학적 특성 및 급성파종성뇌척수염 발생에 영향을 미칠 수 있는 특성에 따라 군을 나누어 소그룹분석을 실시함. 이때 소그룹분석에 이용된 특성은 다음과 같음.

- 성별: 여성/남성
- 연령군: 18–29세/30–49세/50–64세/65–74세/75세 이상
- 백신 종류: 아스트라제네카(AstraZeneca; AZ)백신/화이자(Pfizer-BioNTech)백신/모더나(Moderna)백신/얀센(Janssen)백신/교차 접종
- 백신 접종 횟수: 1차 접종만 받은 사람/완전접종자(얀센백신 1회 접종자 포함)
- 기저질환(1차 접종 이전 365일 내에 해당 질환으로 입원 1회 또는 외래 3회 진료받은 사람으로 정의함): 동반상병지수(Charlson comorbidity index) 5점 이상과 미만

2) 분석 결과

(1) 연구대상자 산출

○ 2021년 2월 26일부터 7월 31일까지 코로나19백신 1차를 접종받은 전체 접종자 수는 19,639,721명이었음.

○ 연구기간 동안 코로나19백신 접종 후 90일 이내에 급성파종성뇌척수염이 처음 발생한 환자의 수는 7명이었음.

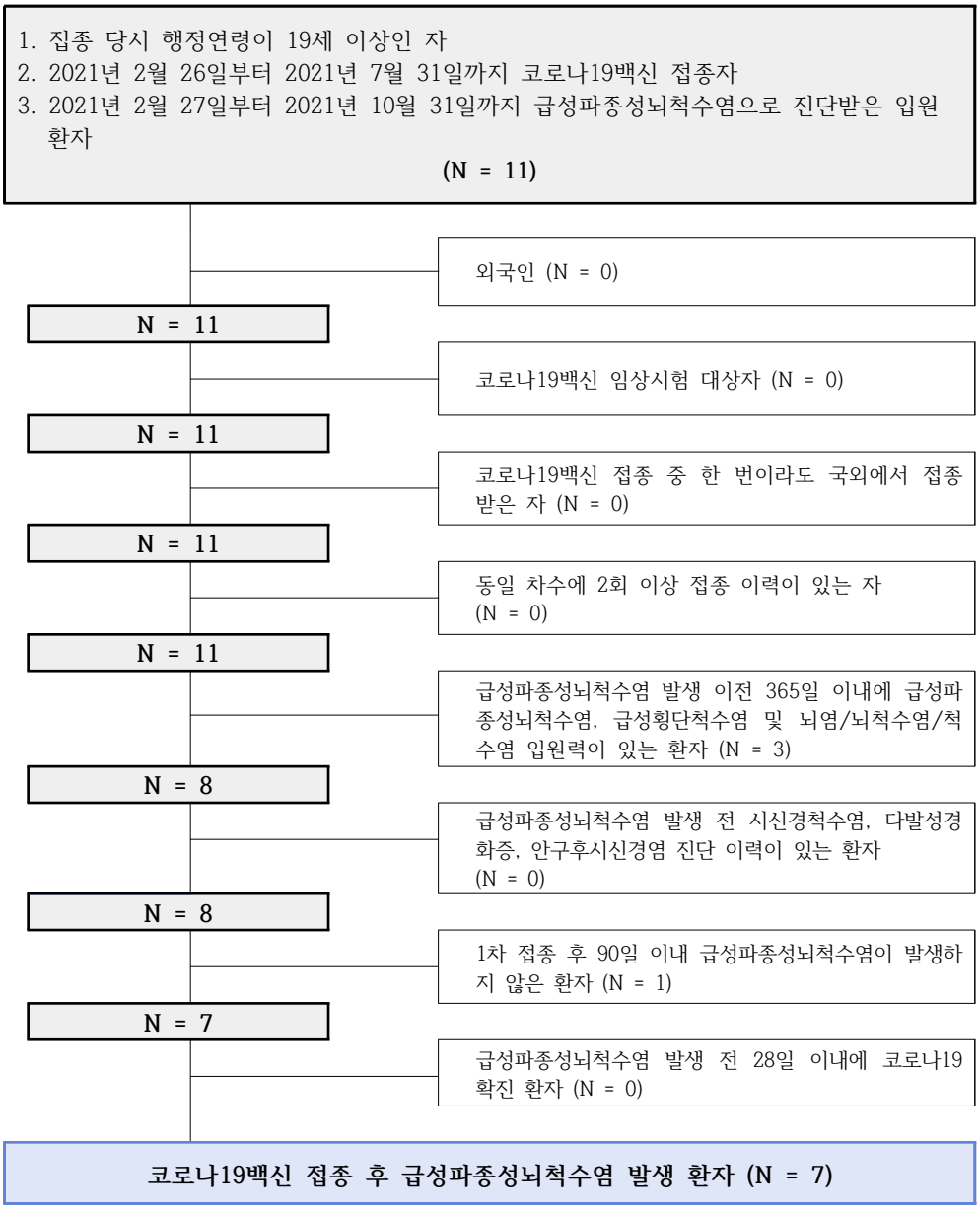


그림 4-3-72. 코로나19백신과 ADEM 간의 연관성 분석을 위한 연구대상자 선정 Flow chart

(2) 기초 특성

○ 코로나19백신 1차 접종 이후 90일 이내에 급성파종성뇌척수염이 새로 발생한 환자 52명의 인구학적 특성 및 접종 특성은 표 4-3-166과 같음.

표 4-3-166. 코로나19백신 접종 후 ADEM 발생 환자의 인구학적 특성

Characteristics	N	(%)
Total	7	(100.0)
Age		
18-29	2	(28.6)
30-49	1	(14.3)
50-64	4	(57.1)
65-74	0	(0.0)
Over 75	0	(0.0)
Gender		
Male	3	(42.9)
Female	4	(57.1)
Months of 1st vaccination		
February	0	(0.0)
March	2	(28.6)
April	2	(28.6)
May	0	(0.0)
June	2	(28.6)
July	1	(14.3)
Insurance type		
Health insurance	7	(100.0)
Medical aid	0	(0.0)
Type of vaccination		
Pfizer-BioNTech	2	(28.6)
AstraZeneca	5	(71.4)
Moderna	0	(0.0)
Janssen	0	(0.0)
Heterologous vaccination	0	(0.0)
Vaccine doses (1st dose)		
Pfizer-BioNTech	2	(28.6)
AstraZeneca	5	(71.4)
Moderna	0	(0.0)
Janssen	0	(0.0)
Vaccine doses (2nd dose)		
Pfizer-BioNTech	2	(28.6)
AstraZeneca	1	(14.3)
Moderna	0	(0.0)
Vaccination status		
1st dose only	4	(57.1)
Fully vaccinated	3	(42.9)

○ 급성파종성뇌척수염 환자의 연령 분포는 50–64세가 4명(57.1%)으로 가장 많았으며, 18–29세에서 2명(28.6%), 30–49에서 1명(14.3%) 순으로 나타남.

○ 급성파종성뇌척수염 환자의 성별 분포는 여성(4명, 57.1%)이 남성(3명, 42.9%)보다 더 많게 나타났으며, 접종은 주로 3월, 4월, 6월에 이루어짐(각 2명씩, 28.6%).

○ 급성파종성뇌척수염 환자 가운데 대부분 아스트라제네카백신을 접종받았으며(5명, 71.4%), 이외에는 화이자백신을 접종받음(2명, 28.6%).

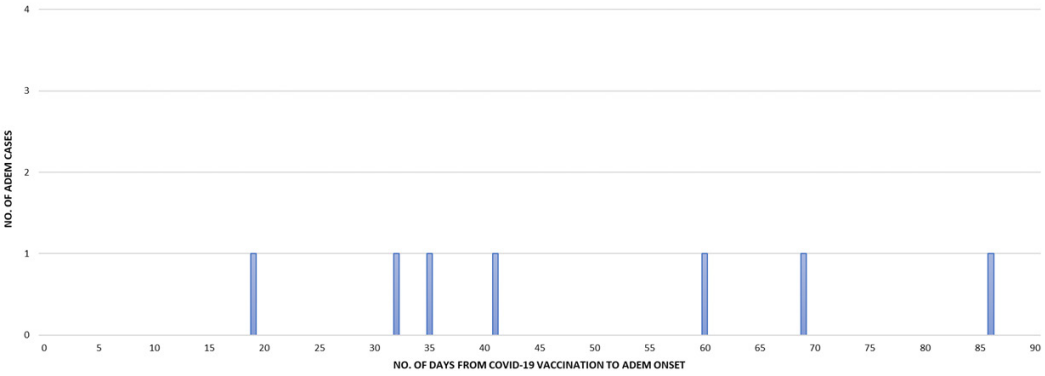


그림 4-3-73. 코로나19백신 1차 접종 이후 ADEM 발생 환자의 접종일과 ADEM 발생 간격 분포

○ 코로나19백신 1차 접종 이후 급성파종성뇌척수염 발생 추이를 살펴본 결과 코로나19백신 접종 후 급성파종성뇌척수염이 발생한 환자의 수는 일별 최대 1명으로 나타났으며 접종 후 19일 째 발생한 급성파종성뇌척수염 사례가 가장 빠른 시일 내 발생한 사례로 확인되었음.

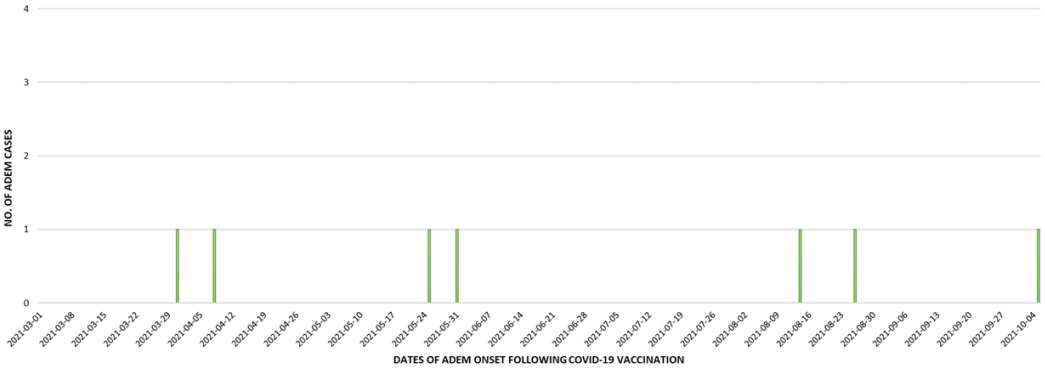


그림 4-3-74. 코로나19백신 1차 접종 이후 ADEM 발생 환자의 질환 발생 날짜 분포

○ 코로나19백신 1차 접종 이후 급성파종성뇌척수염 발생 날짜의 분포를 살펴본 결과 2021년 3월 31일에 첫 백신 접종 후 급성파종성뇌척수염 발생 환자가 나타났고, 발생 날짜의 분포에 특정한 군집이 확인되지는 않음.

(3) 위험구간 및 대조구간에서 급성파종성뇌척수염이 발생한 환자의 인구학적 특성

표 4-3-167. 코로나19백신 접종 후 ADEM 발생 환자 특성(Primary analysis; 위험구간 28일)

Characteristics	Cases in risk interval		Cases in control interval		*p*-value
	N	(%)	N	(%)	
Total	2	(100.0)	5	(100.0)	
Age					
18-29	0	(0.0)	2	(40.0)	0.333
30-49	1	(50.0)	0	(0.0)	
50-64	1	(50.0)	3	(60.0)	
65-74	0	(0.0)	0	(0.0)	
Over 75	0	(0.0)	0	(0.0)	
Gender					
Male	1	(50.0)	2	(40.0)	1.000
Female	1	(50.0)	3	(60.0)	
Months of 1st vaccination					
February	0	(0.0)	0	(0.0)	1.000
March	1	(50.0)	1	(20.0)	
April	0	(0.0)	2	(40.0)	
May	0	(0.0)	0	(0.0)	
June	1	(50.0)	1	(20.0)	
July	0	(0.0)	1	(20.0)	
Insurance type					
Health insurance	2	(100.0)	5	(100.0)	
Medical aid	0	(0.0)	0	(0.0)	
Type of vaccination					
Pfizer-BioNTech	0	(0.0)	2	(40.0)	1.000
AstraZeneca	2	(100.0)	3	(60.0)	
Moderna	0	(0.0)	0	(0.0)	
Janssen	0	(0.0)	0	(0.0)	
Heterologous vaccination	0	(0.0)	0	(0.0)	
Vaccine doses (1st dose)					
Pfizer-BioNTech	0	(0.0)	2	(40.0)	1.000
AstraZeneca	2	(100.0)	3	(60.0)	
Moderna	0	(0.0)	0	(0.0)	
Janssen	0	(0.0)	0	(0.0)	
Vaccine doses (2nd dose)					
Pfizer-BioNTech	0	(0.0)	2	(40.0)	0.333
AstraZeneca	1	(50.0)	0	(0.0)	
Moderna	0	(0.0)	0	(0.0)	
Organization (1st vaccination)					
Nursing home	0	(0.0)	1	(20.0)	1.000
COVID-19 vaccination center	0	(0.0)	0	(0.0)	
Others (Hospital)	2	(100.0)	4	(80.0)	
Organization (2nd vaccination)					
Nursing home	0	(0.0)	0	(0.0)	1.000
COVID-19 vaccination center	0	(0.0)	0	(0.0)	
Others (Hospital)	1	(50.0)	2	(40.0)	
Vaccination status					
1st dose only	1	(50.0)	3	(60.0)	1.000
Fully vaccinated	1	(50.0)	2	(40.0)	
Charlson comorbidity index					
Score <5	1	(50.0)	0	(0.0)	0.286
Score ≥5	1	(50.0)	5	(100.0)	

○ 28일의 위험구간 내 급성파종성뇌척수염이 처음 발생한 환자는 2명, 나머지 대조구간 내 급성파종성뇌척수염이 발생한 환자는 5명이었음.

○ 위험구간에 급성파종성뇌척수염이 처음 발생한 환자는 모두 아스트라제네카백신을 접종하였으며(2명, 100.0%), 대조구간에서 급성파종성뇌척수염이 발생한 환자 중 2명(40.0%)은 화이자백신을 접종하였고, 3명(60.0%)은 아스트라제네카백신을 접종하였음.

○ 코로나19백신 접종 후 급성파종성뇌척수염이 발생한 환자 중 1차만 접종받은 환자는 위험구간에서 급성파종성뇌척수염이 발생한 환자 가운데 1명(50.0%), 대조구간에서 급성파종성뇌척수염이 발생한 환자 가운데 3명(60.0%)이었음. 또한 코로나19백신을 2차까지 접종한 환자 중 위험구간 내 급성파종성뇌척수염이 발생한 환자는 1명(50.0%)이었으며, 대조구간 내 급성파종성뇌척수염이 발생한 환자는 2명(40.0%)이었음.

○ 위험구간 및 대조구간에서의 급성파종성뇌척수염 발생 환자의 분포 차이를 확인한 결과 유의 수준 0.05에서 통계적으로 유의한 차이가 관찰된 특성은 없었음.

표 4-3-168. 코로나19백신 접종 후 ADEM 발생 환자 특성(Sensitivity risk window analysis; 위험구간 21일)

Characteristics	Cases in risk interval		Cases in control interval		*p*-value
	N	(%)	N	(%)	
Total	2	(100.0)	5	(100.0)	
Age					
18-29	0	(0.0)	2	(40.0)	0.333
30-49	1	(50.0)	0	(0.0)	
50-64	1	(50.0)	3	(60.0)	
65-74	0	(0.0)	0	(0.0)	
Over 75	0	(0.0)	0	(0.0)	
Gender					
Male	1	(50.0)	2	(40.0)	1.000
Female	1	(50.0)	3	(60.0)	
Months of vaccination					
February	0	(0.0)	0	(0.0)	1.000
March	1	(50.0)	1	(20.0)	
April	0	(0.0)	2	(40.0)	
May	0	(0.0)	0	(0.0)	
June	1	(50.0)	1	(20.0)	
July	0	(0.0)	1	(20.0)	
Insurance type					
Health insurance	2	(100.0)	5	(100.0)	
Medical aid	0	(0.0)	0	(0.0)	
Type of vaccination					
Pfizer-BioNTech	0	(0.0)	2	(40.0)	1.000
AstraZeneca	2	(100.0)	3	(60.0)	
Moderna	0	(0.0)	0	(0.0)	
Janssen	0	(0.0)	0	(0.0)	
Heterologous vaccination	0	(0.0)	0	(0.0)	

Characteristics	Cases in risk interval		Cases in control interval		*p*-value
	N	(%)	N	(%)	
Vaccine doses (1st dose)					
Pfizer-BioNTech	0	(0.0)	2	(40.0)	1.000
AstraZeneca	2	(100.0)	3	(60.0)	
Moderna	0	(0.0)	0	(0.0)	
Janssen	0	(0.0)	0	(0.0)	
Vaccine doses (2nd dose)					
Pfizer-BioNTech	0	(0.0)	2	(40.0)	0.333
AstraZeneca	1	(50.0)	0	(0.0)	
Moderna	0	(0.0)	0	(0.0)	
Organization (1st vaccination)					
Nursing home	0	(0.0)	1	(20.0)	1.000
COVID-19 vaccination center	0	(0.0)	0	(0.0)	
Others (Hospital)	2	(100.0)	4	(80.0)	
Organization (2nd vaccination)					
Nursing home	0	(0.0)	0	(0.0)	1.000
COVID-19 vaccination center	0	(0.0)	0	(0.0)	
Others (Hospital)	1	(50.0)	2	(40.0)	
Vaccination status					
1st dose only	1	(50.0)	3	(60.0)	1.000
Fully vaccinated	1	(50.0)	2	(40.0)	
Charlson comorbidity index					
Score <5	1	(50.0)	0	(0.0)	0.286
Score ≥5	1	(50.0)	5	(100.0)	

○ 21일의 위험구간 내 급성파종성뇌척수염이 처음 발생한 환자는 2명, 나머지 대조구간 내 급성파종성뇌척수염이 발생한 환자는 5명이었므로 위험구간을 28일로 설정하였을 때와 위험구간 및 대조구간에서의 환자 분포는 같게 나타남.

표 4-3-169. 코로나19백신 접종 후 ADEM 발생 환자 특성(Sensitivity risk window analysis; 위험구간 42일)

Characteristics	Cases in risk interval		Cases in control interval		*p*-value
	N	(%)	N	(%)	
Total	6	(100.0)	1	(100.0)	
Age					
18-29	1	(16.7)	1	(100.0)	0.429
30-49	1	(16.7)	0	(0.0)	
50-64	4	(66.7)	0	(0.0)	
65-74	0	(0.0)	0	(0.0)	
Over 75	0	(0.0)	0	(0.0)	
Gender					
Male	2	(33.3)	1	(100.0)	0.429
Female	4	(66.7)	0	(0.0)	
Months of vaccination					
February	0	(0.0)	0	(0.0)	0.143
March	2	(33.3)	0	(0.0)	
April	2	(33.3)	0	(0.0)	
May	0	(0.0)	0	(0.0)	
June	2	(33.3)	0	(0.0)	
July	0	(0.0)	1	(100.0)	

Characteristics	Cases in risk interval		Cases in control interval		*p*-value
	N	(%)	N	(%)	
Insurance type					
Health insurance	6	(100.0)	1	(100.0)	
Medical aid	0	(0.0)	0	(0.0)	
Type of vaccination					
Pfizer-BioNTech	1	(16.7)	1	(100.0)	0.286
AstraZeneca	5	(83.3)	0	(0.0)	
Moderna	0	(0.0)	0	(0.0)	
Janssen	0	(0.0)	0	(0.0)	
Heterologous vaccination	0	(0.0)	0	(0.0)	
Vaccine doses (1st dose)					
Pfizer-BioNTech	1	(16.7)	1	(100.0)	0.286
AstraZeneca	5	(83.3)	0	(0.0)	
Moderna	0	(0.0)	0	(0.0)	
Janssen	0	(0.0)	0	(0.0)	
Vaccine doses (2nd dose)					
Pfizer-BioNTech	1	(16.7)	1	(100.0)	0.429
AstraZeneca	1	(16.7)	0	(0.0)	
Moderna	0	(0.0)	0	(0.0)	
Organization (1st vaccination)					
Nursing home	1	(16.7)	0	(0.0)	1.000
COVID-19 vaccination center	0	(0.0)	0	(0.0)	
Others (Hospital)	5	(83.3)	1	(100.0)	
Organization (2nd vaccination)					
Nursing home	0	(0.0)	0	(0.0)	0.429
COVID-19 vaccination center	0	(0.0)	0	(0.0)	
Others (Hospital)	2	(33.3)	1	(100.0)	
Vaccination status					
1st dose only	4	(66.7)	0	(0.0)	0.429
Fully vaccinated	2	(33.3)	1	(100.0)	
Charlson comorbidity index					
Score <5	1	(16.7)	0	(0.0)	1.000
Score ≥5	5	(83.3)	1	(100.0)	

○ 42일의 위험구간 내 급성파종성뇌척수염이 처음 발생한 환자는 6명, 나머지 대조구간 내 급성파종성뇌척수염이 발생한 환자는 1명이었음.

○ 위험구간에 급성파종성뇌척수염이 처음 발생한 환자 중 아스트라제네카백신을 접종한 환자는 5명(83.3%), 화이자백신을 접종한 환자는 1명(16.7%)이었으며, 대조구간에서 급성파종성뇌척수염이 발생한 환자 1명(100.0%)은 화이자백신을 접종하였음.

○ 코로나19백신 접종 후 급성파종성뇌척수염이 발생한 환자 중 1차만 접종받은 환자는 위험구간에서 급성파종성뇌척수염이 발생한 환자 가운데 4명(66.7%)이었으며 대조구간에서 급성파종성뇌척수염이 발생한 환자 중에는 없었음. 또한 코로나19백신을 2차까지 접종한 환자 중 위험구간 내 급성파종성뇌척수염이 발생한 환자는 2명(33.3%)이었으며, 대조구간 내 급성파종성뇌척수염이 발생한 환자는 1명(100.0%)이었음.

○ 위험구간 및 대조구간에서의 급성파종성뇌척수염 발생 환자의 분포 차이를 확인한 결과 유의 수준 0.05에서 통계적으로 유의한 차이가 관찰된 특성은 없었음.

표 4-3-170. 코로나19백신 접종 후 ADEM 발생위험에 대한 SCCS 분석 결과

No. of cases		Incidence rate per person-year		IRR (95% CI)
Risk interval	Control interval	Risk interval	Control interval	
Primary analysis: Days 1–28 post-vaccination for risk interval				
2	5	2.91	5.03	0.58 (0.10-3.21)
Sensitivity risk window analysis: Days 1–21 post-vaccination for risk interval				
2	5	3.62	4.43	0.82 (0.15-4.56)
Sensitivity risk window analysis: Days 1–42 post-vaccination for risk interval				
6	1	6.28	1.38	4.56 (0.46-45.34)

(4) SCCS 분석 결과

○ SCCS 연구설계를 적용하여 코로나19백신 접종 후 위험구간에서의 급성파종성뇌척수염 발생위험을 대조구간에서의 발생위험과 비교한 일차 분석 결과 위험구간에서의 발생위험은 대조구간에서의 발생위험 대비 0.58배(95% CI: 0.10-3.21)로 유의한 위험 증가는 관찰되지 않았음.

○ 위험구간을 21일로 더 짧게 설정하여 분석한 결과 코로나19백신 접종 후 위험구간에서의 급성파종성뇌척수염 발생위험은 대조구간에서의 발생위험 대비 0.82배(95% CI: 0.15-4.56)로 유의한 위험 증가는 관찰되지 않았음.

○ 위험구간을 42일로 더 길게 설정하여 분석한 결과 코로나19백신 접종 후 위험구간에서의 급성파종성뇌척수염 발생위험은 대조구간에서의 발생위험 대비 4.56배(95% CI: 0.46-45.34)이나 대상자 수가 매우 적어 통계적으로 유의하지 않았음.

(5) SCCS 소그룹분석 결과

○ 일차 분석에서 성별, 연령군, 백신 접종 상태, 백신 종류 및 동반질환지수에 따른 소그룹분석 결과는 표 4-3-171과 같음.

표 4-3-171. 코로나19백신 접종 후 ADEM 발생위험에 대한 소그룹분석 결과(Primary analysis; 위험구간 28일)

Subgroup	No. of cases		Incidence rate per person-year		IRR (95% CI)
	Risk interval	Control interval	Risk interval	Control interval	
Gender					
Male	1	2	2.63	5.62	0.47 (0.04-6.16)
Female	1	3	3.26	4.70	0.69 (0.07-6.93)

Subgroup	No. of cases		Incidence rate per person-year		IRR (95% CI)
	Risk interval	Control interval	Risk interval	Control interval	
Age					
18-29	0	2	0	8.91	-
30-39	1	0	13.04	0	-
50-64	1	3	2.92	5.00	0.58 (0.08-4.40)
65-74	0	0	0	0	-
≥75	0	0	0	0	-
Vaccination status					
1st dose only	1	3	3.26	4.70	0.69 (0.07-6.93)
Fully vaccinated	1	2	2.63	5.62	0.47 (0.04-6.16)
Type of vaccination					
Pfizer-BioNTech	0	2	0	8.91	-
AstraZeneca	2	3	4.77	3.89	1.22 (0.22-6.67)
Moderna	0	0	0	0	-
Janssen	0	0	0	0	-
Heterologous vaccination	0	0	0	0	-
Charlson comorbidity index					
Score <5	1	0	8.91	0	-
Score ≥5	1	5	1.74	5.80	0.30 (0.03-3.01)

○ 위험구간의 길이를 28일로 설정한 일차 분석에서 소그룹분석을 수행한 결과 남성에서 대조구간 대비 위험구간에서의 급성파종성뇌척수염 발생위험을 대조구간에서의 발생위험과 비교하였을 때 유의한 위험 증가는 관찰되지 않았음.

○ 위험구간을 21일로 설정한 분석에서 성별, 연령군, 백신 접종 상태, 백신 종류 및 동반질환지수에 따른 소그룹분석 결과는 표 4-3-172와 같음.

표 4-3-172. 코로나19백신 접종 후 ADEM 발생위험에 대한 소그룹분석 결과(Sensitivity risk window analysis; 위험구간 21일)

Subgroup	No. of cases		Incidence rate per person-year		IRR (95% CI)
	Risk interval	Control interval	Risk interval	Control interval	
Gender					
Male	1	2	3.10	4.84	0.64 (0.05-8.47)
Female	1	3	4.35	4.20	1.04 (0.10-10.30)
Age					
18-29	0	2	0	7.61	-
30-39	1	0	17.39	0	-
50-64	1	3	3.77	4.44	0.85 (0.12-6.12)
65-74	0	0	0	0	-
≥75	0	0	0	0	-
Vaccination status					
1st dose only	1	3	4.35	4.20	1.04 (0.10-10.30)
Fully vaccinated	1	2	3.10	4.84	0.64 (0.05-8.47)

Subgroup	No. of cases		Incidence rate per person-year		IRR (95% CI)
	Risk interval	Control interval	Risk interval	Control interval	
Type of vaccination					
Pfizer-BioNTech	0	2	0	7.61	-
AstraZeneca	2	3	6.19	3.47	1.79 (0.34-9.51)
Moderna	0	0	0	0	-
Janssen	0	0	0	0	-
Heterologous vaccination	0	0	0	0	-
Charlson comorbidity index					
Score <5	1	0	10.74	0	-
Score ≥5	1	5	2.17	5.12	0.43 (0.04-4.34)

○ 코로나19백신 접종 후 21일 이내를 위험구간으로 설정하여 소그룹분석 결과, 위험구간에서의 급성파종성뇌척수염 발생위험을 대조구간에서의 발생위험과 비교하였을 때 유의한 위험 증가는 관찰되지 않았음.

○ 위험구간을 42일로 설정한 분석에서 성별, 연령군, 백신 접종 상태, 백신 종류 및 동반질환지수에 따른 소그룹분석 결과는 표 4-3-173과 같음.

표 4-3-173. 코로나19백신 접종 후 ADEM 발생위험에 대한 소그룹분석 결과(Sensitivity risk window analysis; 위험구간 42일)

Subgroup	No. of cases		Incidence rate per person-year		IRR (95% CI)
	Risk interval	Control interval	Risk interval	Control i nterval	
Gender					
Male	2	1	4.04	4.15	0.97 (0.08-11.91)
Female	4	0	8.70	0.00	-
Age					
18-29	1	1	2.90	6.76	0.43 (0.03-6.85)
30-39	1	0	8.70	0.00	-
50-64	4	0	8.07	0.00	0.85 (0.12-6.12)
65-74	0	0	0.00	0.00	-
≥75	0	0	0.00	0.00	-
Vaccination status					
1st dose only	4	0	8.70	0.00	1.04 (0.10-10.30)
Fully vaccinated	2	1	4.04	4.15	0.97 (0.08-11.91)
Type of vaccination					
Pfizer-BioNTech	1	1	2.90	6.76	0.43 (0.03-6.85)
AstraZeneca	5	0	8.19	0.00	-
Moderna	0	0	0.00	0.00	-
Janssen	0	0	0.00	0.00	-
Heterologous vaccination	0	0	0.00	0.00	-

Subgroup	No. of cases		Incidence rate per person-year		IRR (95% CI)
	Risk interval	Control interval	Risk interval	Control i nterval	
Charlson comorbidity index					
Score <5	1	0	6.64	0.00	-
Score ≥5	5	1	6.21	1.58	3.93 (0.37-42.13)

○ 코로나19백신 접종 후 42일 이내를 위험구간으로 설정하여 소그룹분석 결과, 위험구간에서의 급성파종성뇌척수염 발생위험을 대조구간에서의 발생위험과 비교하였을 때 유의한 위험 증가는 관찰되지 않았음.

(6) 환자-교차연구 분석 결과

○ 위험구간이 28일일 경우의 연구기간(2022년 5월 17일–10월 31일) 및 위험구간이 21일인 경우의 연구기간(2022년 4월 19일–10월 31일) 내 급성파종성뇌척수염이 새로 발생한 환자 6명의 인구학적 특성 및 접종 특성은 표 4-3-174와 같음.

표 4-3-174. 코로나19백신 접종 후 ADEM 발생 환자 가운데 환자-교차연구 분석 대상의 인구학적 특성(위험구간 28, 21일)

Characteristics	N	(%)
Total	6	(100.0)
Age		
18-29	2	(33.3)
30-49	1	(16.7)
50-64	3	(50.0)
65-74	0	(0.0)
Over 75	0	(0.0)
Gender		
Male	39	(51.3)
Female	37	(48.7)
Months of 1st vaccination		
February	0	(0.0)
March	0	(0.0)
April	2	(33.3)
May	0	(0.0)
June	2	(33.3)
July	2	(33.3)
Insurance type		
Health insurance	6	(100.0)
Medical aid	0	(0.0)
Type of vaccination		
Pfizer-BioNTech	3	(50.0)
AstraZeneca	3	(50.0)
Moderna	0	(0.0)
Janssen	0	(0.0)
Heterologous vaccination	0	(0.0)

Characteristics	N	(%)
Vaccine doses (1st dose)		
Pfizer-BioNTech	3	(50.0)
AstraZeneca	3	(50.0)
Moderna	0	(0.0)
Janssen	0	(0.0)
Vaccine doses (2nd dose)		
Pfizer-BioNTech	3	(50.0)
AstraZeneca	1	(16.7)
Moderna	0	(0.0)

표 4-3-175. 코로나19백신 접종 후 ADEM 발생 환자 가운데 환자-교차연구 분석 대상의 인구학적 특성(위험구간 42일)

Characteristics	N	(%)
Total	4	(100.0)
Age		
18-29	2	(50.0)
30-49	1	(25.0)
50-64	1	(25.0)
65-74	0	(0.0)
Over 75	0	(0.0)
Gender		
Male	3	(75.0)
Female	1	(25.0)
Months of 1st vaccination		
February	0	(0.0)
March	0	(0.0)
April	0	(0.0)
May	0	(0.0)
June	2	(33.3)
July	2	(33.3)
Insurance type		
Health insurance	4	(100.0)
Medical aid	0	(0.0)
Type of vaccination		
Pfizer-BioNTech	3	(75.0)
AstraZeneca	1	(25.0)
Moderna	0	(0.0)
Janssen	0	(0.0)
Heterologous vaccination	0	(0.0)
Vaccine doses (1st dose)		
Pfizer-BioNTech	3	(75.0)
AstraZeneca	1	(25.0)
Moderna	0	(0.0)
Janssen	0	(0.0)
Vaccine doses (2nd dose)		
Pfizer-BioNTech	3	(75.0)
AstraZeneca	1	(25.0)
Moderna	0	(0.0)

○ 위험구간이 42일일 경우의 연구기간(2022년 7월 12일–10월 31일) 내 급성파종성뇌척수염이 새로 발생한 환자 4명의 인구학적 특성 및 접종 특성은 표 4-3-175과 같음.

표 4-3-176. 코로나19백신 접종과 ADEM 발생 간의 연관성에 대한 환자-교차연구 분석 결과

Time window period	Case period	Control period	Crude odds ratio (95% CI)
28 days			
1:2 matching	(n = 6)	(n = 12)	
Non-vaccinated	5	11	1
Vaccinated	1	1	2.00 (0.13–31.98)
21 days			
1:2 matching	(n = 6)	(n = 12)	
Non-vaccinated	5	8	1
Vaccinated	1	4	0.37 (0.03–4.42)
42 days			
1:2 matching	(n = 4)	(n = 8)	
Non-vaccinated	2	8	1
Vaccinated	2	0	–

○ 환자-교차 연구설계를 적용하여 급성파종성뇌척수염 발생 이전 위험구간에서의 코로나19백신 접종 오즈와 대조구간에서의 코로나19백신 접종 오즈를 비교한 결과 위험구간이 28일일 때 대조구간에 비해 위험구간에서의 백신 접종 오즈가 2.00배(95% CI: 0.13-31.98)로 통계적으로 유의한 차이가 나타나지 않았음.

○ 위험구간이 21일일 때 가장 연구기간이 길게 설정되었기 때문에 대조구간에 2021년 2–4월의 초기 접종이 많이 포함될 수 있으나 28일일 때는 초기 접종이 배제되어 연구 결과의 차이가 나타났을 수 있음.

○ 위험구간이 42일일 때 대조구간에서 백신접종 받은 사례가 없었기 때문에 오즈비가 산출되지 않았음.

(7) 민감도 분석 결과

○ 위험구간을 28일로 설정하였을 때 접종 전 대조구간을 포함한 민감도분석에서 연구기간 동안 코로나19백신 접종 후 90일 이내에 급성파종성뇌척수염이 처음 발생한 환자의 수는 접종 이전 구간을 포함하지 않았을 때와 마찬가지로 7명이었음.

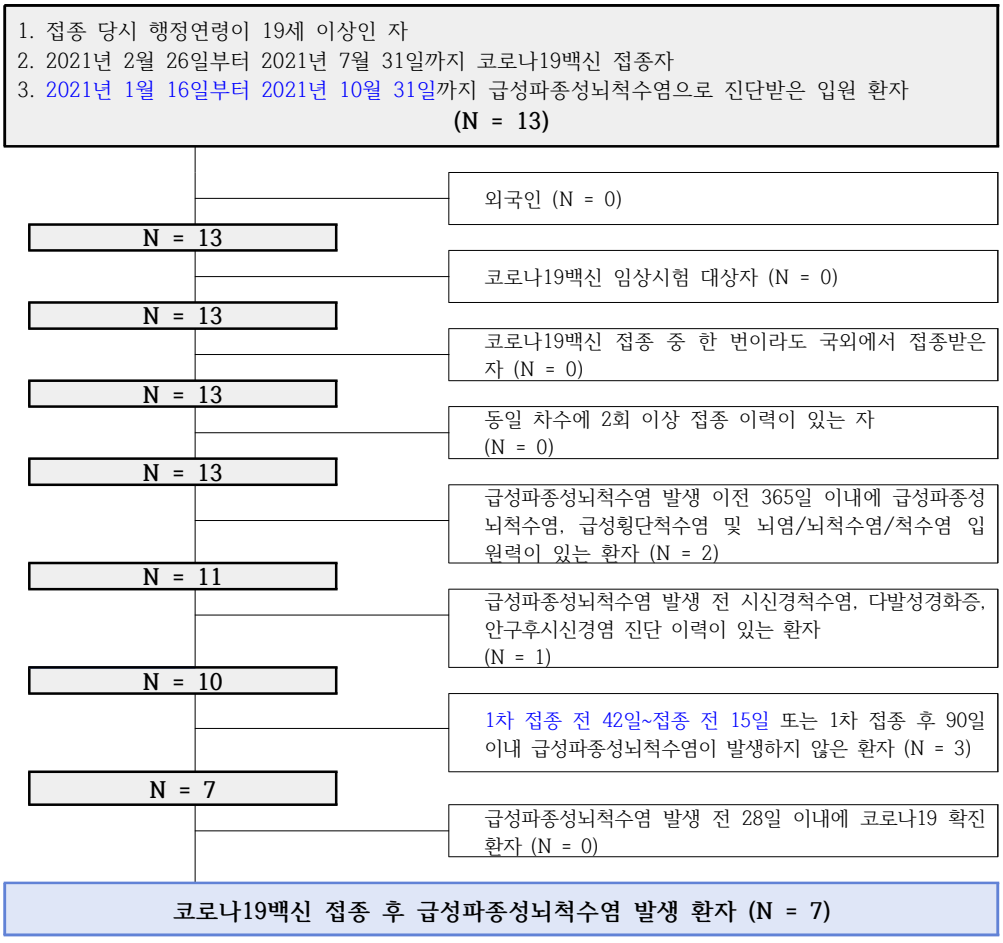


그림 4-3-75. 코로나19백신과 ADEM 간의 연관성 분석을 위한 민감도 분석 시 연구대상자 선정 Flow chart (위험구간 접종 후 28일)

○ 위험구간을 21일로 설정하였을 때 접종 전 대조구간을 포함한 민감도분석에서 연구기간 동안 코로나19백신 접종 후 90일 이내에 급성파종성뇌척수염이 처음 발생한 환자의 수는 접종 이전 구간을 포함하지 않았을 때와 마찬가지로 7명이었음.

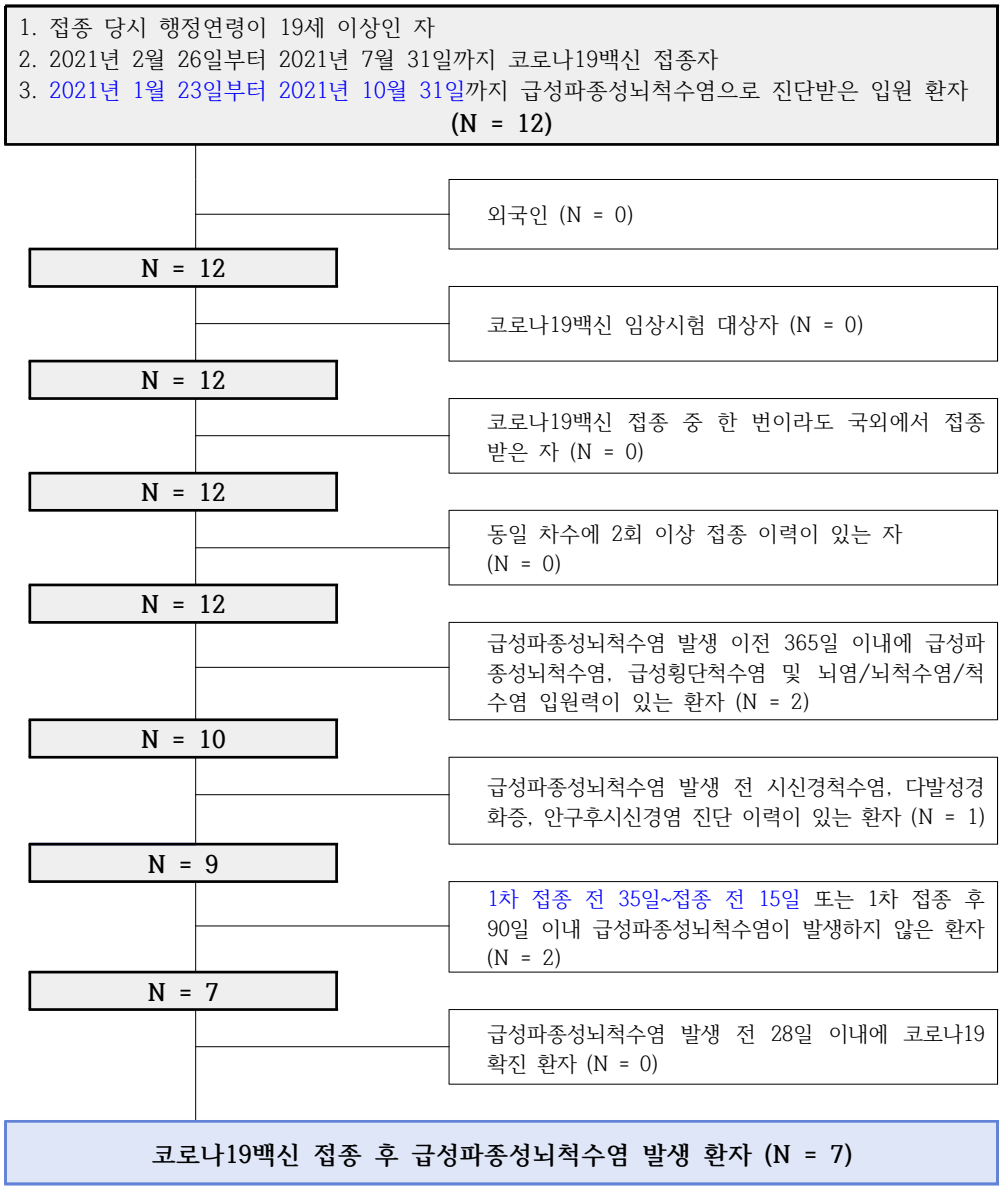


그림 4-3-76. 코로나19백신과 ADEM 간의 연관성 분석을 위한 민감도 분석 시 연구대상자 선정 Flow chart (위험구간 접종 후 21일)

○ 위험구간을 42일로 설정하였을 때 접종 전 대조구간을 포함한 민감도분석에서 연구기간 동안 코로나19백신 접종 후 90일 이내에 급성파종성뇌척수염이 처음 발생한 환자의 수는 접종 이전 구간을 포함하지 않았을 때와 마찬가지로 7명이었음.

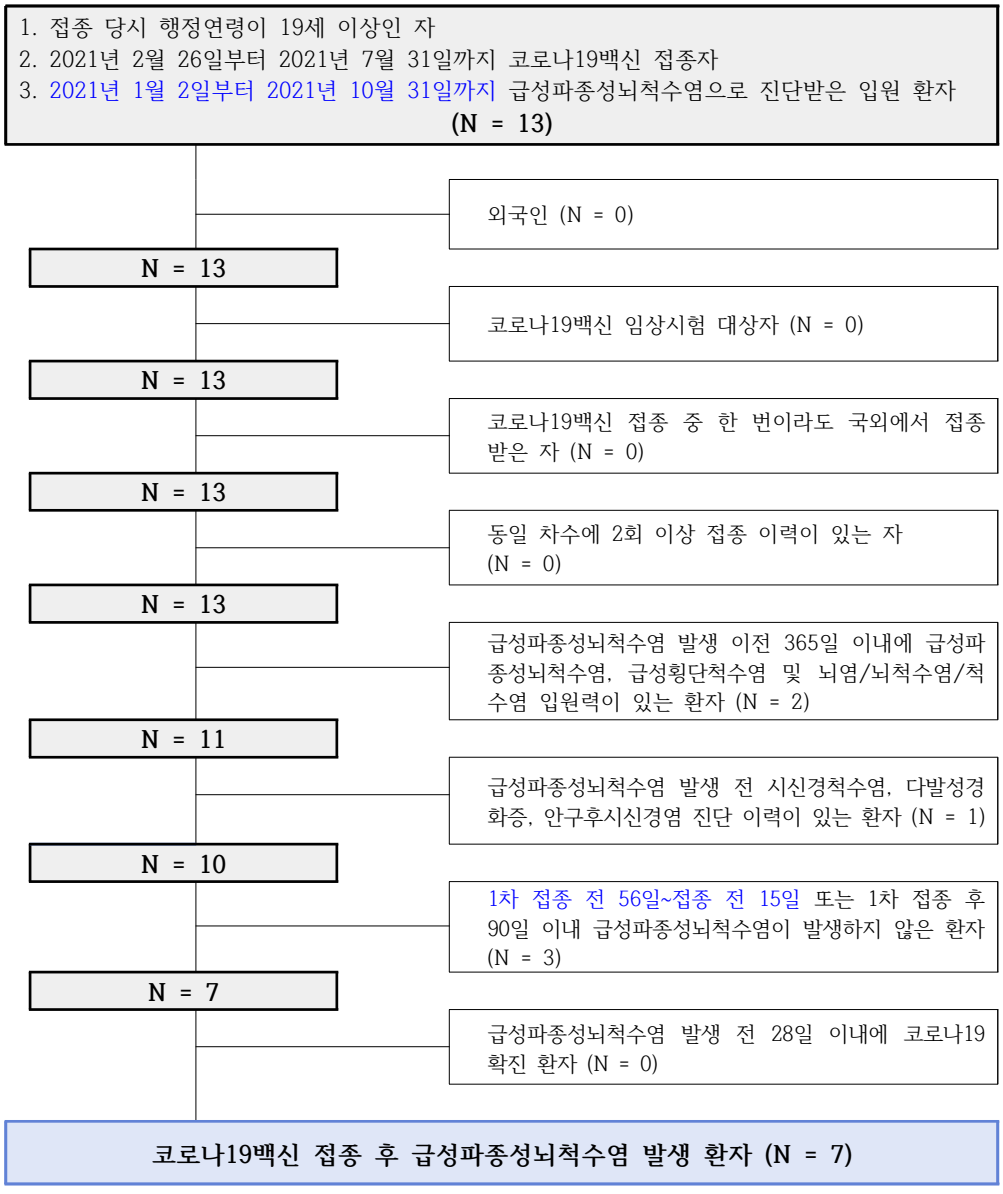


그림 4-3-77. 코로나19백신과 ADEM 간의 연관성 분석을 위한 민감도 분석 시 연구대상자 선정 Flow chart (위험구간 접종 후 42일)

표 4-3-177. 코로나19백신 접종 후 ADEM 발생위험에 대한 SCCS 민감도 분석 결과

No. of cases		Incidence rate per person-year		IRR (95% CI)
Risk interval	Control interval	Risk interval	Control interval	
Sensitivity analysis: Days –42 to –14 pre-vaccination and 1–28 post-vaccination for risk interval				
2	5	2.91	3.27	0.89 (0.16-4.86)
Sensitivity analysis: Days –35 to –14 pre-vaccination and 1–21 post-vaccination for risk interval				
2	5	3.62	3.27	1.11 (0.20-6.12)
Sensitivity analysis: Days –56 to –14 pre-vaccination and 1–42 post-vaccination for risk interval				
6	1	6.28	0.65	9.61 (1.02-90.72)

○ SCCS 연구설계를 적용한 민감도분석 결과 위험구간에서의 급성파종성뇌척수염 발생위험은 대조구간에서의 발생위험 대비 0.89배(95% CI: 0.16-4.86)로 유의한 위험 증가가 관찰되지 않음.

○ 위험구간을 21일로 더 짧게 설정하여 민감도분석한 결과 코로나19백신 접종 후 위험구간에서의 급성파종성뇌척수염 발생위험은 대조구간에서의 발생위험 대비 1.11배(95% CI: 0.20-6.12)로 나타났음.

○ 위험구간을 42일로 더 길게 설정하여 민감도분석한 결과 코로나19백신 접종 후 위험구간에서의 급성파종성뇌척수염 발생위험은 대조구간에서의 발생위험 대비 9.61배(95% CI: 1.02-90.72)로 통계적으로 유의한 위험 증가가 관찰됨. 그러나 이는 관찰기간 90일 이내에서 접종 후 42일의 위험구간을 두면서 대조구간의 길이가 짧아졌기 때문에 나타난 결과로 해석됨.

○ 위험구간을 28일로 설정한 민감도분석에서 성별, 연령군, 백신 접종 상태, 백신 종류 및 동반질환 지수에 따른 소그룹분석 결과는 표 4-3-178과 같음.

표 4-3-178. 코로나19백신 접종 후 ADEM 발생위험에 대한 민감도 분석 소그룹분석 결과(위험구간 접종 후 28일)

Subgroup	No. of cases		Incidence rate per person-year		IRR (95% CI)
	Risk interval	Control interval	Risk interval	Control interval	
Gender					
Male	1	2	2.63	3.41	0.77 (0.06-9.81)
Female	1	3	3.26	3.18	1.03 (0.10-10.13)
Age					
18-29	0	2	0.00	5.29	-
30-39	1	0	13.04	0.00	-
50-64	1	3	2.92	3.31	0.88 (0.11-6.80)
65-74	0	0	0.00	0.00	-
≥75	0	0	0.00	0.00	-
Vaccination status					
1st dose only	1	3	3.26	3.18	1.03 (0.10-10.13)
Fully vaccinated	1	2	2.63	3.41	0.77 (0.06-9.81)

Subgroup	No. of cases		Incidence rate per person-year		IRR (95% CI)
	Risk interval	Control interval	Risk interval	Control interval	
Type of vaccination					
Pfizer-BioNTech	0	2	0.00	5.29	-
AstraZeneca	2	3	4.77	2.60	1.83 (0.34-10.01)
Moderna	0	0	0.00	0.00	-
Janssen	0	0	0.00	0.00	-
Heterologous vaccination	0	0	0.00	0.00	-
Charlson comorbidity index					
Score <5	1	0	8.91	0.00	-
Score ≥5	1	5	1.74	3.78	0.46 (0.05-4.49)

○ 모든 소그룹에서 대조구간 대비 위험구간에서 급성파종성뇌척수염 발생의 유의한 위험 증가는 관찰되지 않았음.

○ 위험구간을 21일로 설정한 민감도분석에서 성별, 연령군, 백신 접종 상태, 백신 종류 및 동반질환 지수에 따른 소그룹분석 결과는 표 4-3-179와 같음.

표 4-3-179. 코로나19백신 접종 후 ADEM 발생위험에 대한 민감도 분석 소그룹분석 결과(위험구간 접종 후 21일)

Subgroup	No. of cases		Incidence rate per person-year		IRR (95% CI)
	Risk interval	Control interval	Risk interval	Control interval	
Gender					
Male	1	2	3.10	3.41	0.91 (0.07-11.75)
Female	1	3	4.35	3.18	1.37 (0.14-13.50)
Age					
18-29	0	2	0.00	5.29	-
30-39	1	0	17.39	0.00	-
50-64	1	3	3.77	3.31	1.14 (0.16-8.33)
65-74	0	0	0.00	0.00	-
≥75	0	0	0.00	0.00	-
Vaccination status					
1st dose only	1	3	4.35	3.18	1.37 (0.14-13.50)
Fully vaccinated	1	2	3.10	3.41	0.91 (0.07-11.75)
Type of vaccination					
Pfizer-BioNTech	0	2	0.00	5.29	-
AstraZeneca	2	3	6.19	2.60	2.38 (0.45-12.68)
Moderna	0	0	0.00	0.00	-
Janssen	0	0	0.00	0.00	-
Heterologous vaccination	0	0	0.00	0.00	-
Charlson comorbidity index					
Score <5	1	0	10.74	0.00	-
Score ≥5	1	5	2.17	3.78	0.58 (0.06-5.76)

○ 모든 소그룹에서 대조구간 대비 위험구간에서 급성파종성뇌척수염 발생의 유의한 위험 증가는 관찰되지 않았음.

○ 위험구간을 42일로 설정한 민감도분석에서 성별, 연령군, 백신 접종 상태, 백신 종류 및 동반질환 지수에 따른 소그룹분석 결과는 표 4-3-180과 같음.

표 4-3-180. 코로나19백신 접종 후 ATM 발생위험에 대한 민감도 분석 소그룹분석 결과(위험구간 접종 후 42일)

Subgroup	No. of cases		Incidence rate per person-year		IRR (95% CI)
	Risk interval	Control interval	Risk interval	Control interval	
Gender					
Male	2	1	4.04	1.71	2.36 (0.20-27.80)
Female	4	0	8.70	0.00	-
Age					
18-29	1	1	2.90	2.65	1.10 (0.07-17.51)
30-39	1	0	8.70	0.00	-
50-64	4	0	8.07	0.00	-
65-74	0	0	0.00	0.00	-
≥75	0	0	0.00	0.00	-
Vaccination status					
1st dose only	4	00	8.70	0.00	-
Fully vaccinated	2	1	4.04	1.71	2.36 (0.20-27.80)
Type of vaccination					
Pfizer-BioNTech	1	1	2.90	2.65	1.10 (0.07-17.51)
AstraZeneca	5	0	8.19	0.00	-
Moderna	0	0	0.00	0.00	-
Janssen	0	0	0.00	0.00	-
Heterologous vaccination	0	0	0.00	0.00	-
Charlson comorbidity index					
Score <5	1	0	6.64	0.00	-
Score ≥5	5	1	6.21	0.76	8.21 (0.82-82.64)

○ 모든 소그룹에서 대조구간 대비 위험구간에서 급성파종성뇌척수염 발생의 유의한 위험 증가는 관찰되지 않았음.

바. 급성파종성뇌척수염 인과성 검토

1) 국내외 문헌고찰

(1) 백신과 급성파종성뇌척수염의 연관성을 보고한 역학연구

○ 백신과 급성파종성뇌척수염 간의 연관성 연구

- 백신접종 후 급성파종성뇌척수염은 광견병, 디프테리아-파상풍-소아마비, 천연두, 홍역, 볼거리, 풍진, 일본뇌염, 백일해, 인플루엔자, B형 간염 및 돼지 백신을 포함한 여러 백신과 관련이 있는 것으로 알려져있음. 대부분의 백신에서 발병률은 예방 접종을 받은 개인 100,000명당 0.1–0.2 정도로 낮았음. 예방접종 후 급성파종성뇌척수염은 재접종에 비해 1차 예방 접종 후에 훨씬 더 자주 발생하는 것으로 보고됨.[101)]
- Vaccine Safety Datalink (VSD)는 미국 질병통제예방센터(CDC) 예방접종안전국과 미국 전역의 여러 통합의료시스템 간의 협력시스템으로 약 6,400만 건의 백신 접종 후 부작용에 대해 분석함. 급성파종성뇌척수염의 경우 8건만이 발병 5–28일 전에 1차 노출 기간 동안 예방접종을 받았으며 급성파종성뇌척수염 발병 5–28일 전의 Tdap 노출은 15.8 (95% [CI], 1.2–471.6, p=0.04)로 급성파종성뇌척수염과 Tdap 백신의 연관성이 있을 수 있지만 초과위험(excess risk)은 접종된 백신 100만개당 1.16건을 넘지 않음.[102)]

○ 코로나19백신과 급성파종성뇌척수염 간의 연관성 연구

- 2021년 5월 말까지 EU/EEA에서 10건의 급성파종성뇌척수염이 아스트라제네카백신 접종 후 보고되었으나 인과 관계는 확인되지 않아 추가 데이터를 수집하여 평가하고자 하였으나 이후 백신의 제품 정보에 추가하거나 인과성이 확인되지는 않음.
- 오스트리아에서 28편의 연구결과를 분석한 결과 SARS CoV-2 백신 접종의 가장 흔한 부작용은 두통으로 3,051건이었고 급성파종성뇌척수염은 한건만 보고됨.[103)]
- 대만 질병통제예방센터에 따르면 2021년 3월 22일부터 7월 28일까지 예방접종을 시작한 이후 대만에서 접종된 백신은 9,987,157건이고 부작용 사례는 5,620건이 보고되었고 중증 부작용 사례 2,548건 중 급성파종성뇌척수염 2건이 확인됨.[104)]

(2) 백신 메커니즘 관련 연구

○ 2021년 9월 30일 현재 총 32건의 백신접종 후 발생한 탈수초성질환이 보고되었음. 화이자-바이오엔텍 백신 접종 후 11건, 옥스포드 아스트라제네카 백신 접종 후 8건, 모더나 접종 후 6건, 시노박/시노팜 백신 후 5건, 스푸트니크 백신 및 존슨앤존슨 백신 접종 후 1건 발생함. 대부분의 경우는 여성이었음[22/32 (68.8%)]. 가장 흔한 증상은 횡단척수염(12/32)과 다발성경화증-유사(첫 진단 또는 재발)(12/32), 급성파종성뇌척수염-유사(5/32), 시신경척수염-유사였음(3/18).[105)]

---

101) Huynh, W., et al., Post-vaccination encephalomyelitis: literature review and illustrative case. J Clin Neurosci, 2008. 15 (12): p. 1315-22.
102) Baxter, R., et al., Acute Demyelinating Events Following Vaccines: A Case-Centered Analysis. Clin Infect Dis, 2016. 63 (11): p. 1456-1462.
103) Finsterer, J., Neurological side effects of SARS-CoV-2 vaccinations. Acta Neurol Scand, 2022. 145 (1): p. 5-9.
104) Hsiao, Y.T., et al., Acute Transverse Myelitis after COVID-19 Vaccination. Medicina (Kaunas), 2021. 57 (10).

○ 급성파종성뇌척수염-유사 발현은 5명의 환자(3명의 여성, 2명의 남성)에서 보고되었으며, 중앙값 연령은 46세(24-56세)였고 증상 발생까지의 시간 간격은 다른 케이스보다 길었으며 중앙값은 14일(12-30일)이었음. 긴장간대발작(GTCS)이 3/5의 환자에서, 두통은 2/5의 환자에서 보고됨. AQP-4 항체 및 MOG 항체에 대한 혈청학적 검사는 4명의 환자에서 음성이었고 5번째 환자에서는 검사를 받지 않았음. CSF 분석은 3/5명의 환자(환자 2, 4 및 5)에서 다혈구증가증을 보여주었으며, 증가된 단백질은 1명의 환자(0.75g/L)에서만 보고되었고 또한 OCB는 4/5 환자에서 테스트되었으며 음성이었음. 급성파종성뇌척수염-유사 5명 사례 중에서 mRNA기반백신(2/5), 비활성화된백신(2/5), 바이러스벡터백신(1/5)였음.[106)]

○ 급성파종성뇌척수염은 일반적으로 광범위하고 다양한 임상적 표현을 갖는 단상성 질환으로서 급성파종성뇌척수염이 프로토타입이며 백신과 관련된 가장 흔한 백질질환 중 하나라는 점을 감안 할 때 급성파종성뇌척수염의 사례는 거의 보고되지 않았다고 볼 수 있음.[107)]

105) Ismail, II and S. Salama, A systematic review of cases of CNS demyelination following COVID-19 vaccination. J Neuroimmunol, 2022. 362: p. 577765.
106) Ismail, II and S. Salama, A systematic review of cases of CNS demyelination following COVID-19 vaccination. J Neuroimmunol, 2022. 362: p. 577765.
107) Ismail, II and S. Salama, A systematic review of cases of CNS demyelination following COVID-19 vaccination. J Neuroimmunol, 2022. 362: p. 577765.

2) 인과적기준에 따른 인과성의 근거평가

▣ COVID-19 Vaccine and acute disseminated encephalomyelitis

기준(Criterion)		증거(Evidence)	충족 여부
Hill	Committee of US Surgeon General		
관련성의 강도 (Strength of association)	관련성의 강도 (Strength of association)	• 오스트리아에서 28편의 연구결과를 분석한 결과 SARS CoV-2 백신 접종의 가장 흔한 부작용은 두통으로 3,051건이었고 급성파종성뇌척수염은 1건만 보고됨. [Acta Neurol Scand, 2022.145 (1): p.5-9.] • 대만 질병통제예방센터에 따르면 2021년 3월 22일부터 7월 28일까지 예방접종을 시작한 이후 대만에서 접종된 백신은 9,987,157건이고 부작용 사례는 5,620건이 보고되었고 중증 부작용 사례 2,548건 중 급성파종성뇌척수염 2건이 확인됨. [MedicinA (Kaunas),2021.57 (10).]	Not
일관성 (Consistency)	결과의 반복성 (Replication of the findings)	• 위의 2개 선행 연구에서 코로나19백신과 급성파종성뇌척수염 간에 관련성이 없다는 결과가 반복적으로 일관되게 나타남.	Not
특이성 (Specificity)	연관성의 특이성 (Specificity of the association)	• 백신 접종 후의 급성파종성뇌척수염의 발생 관련한 특이성이 없음.	Not
시간적 선후 관계 (Temporality)	시간적 선후 관계 (Temporal relationship)	• 2021년 9월 30일 현재 COVID-19백신은 64억 회 투여되었으며 27억 회는 완전히 예방접종을 받은 상황이며 5건의 급성파종성뇌척수염 사례가 보고됨. 급성파종성뇌척수염은 일반적으로 광범위하고 다양한 임상적 표현을 갖는 단상성 질환으로서 급성파종성뇌척수염이 프로토타입이며 백신과 관련된 가장 흔한 백질질환 중 하나라는 점을 감안 할 때 급성파종성뇌척수염의 사례는 거의 보고되지 않았다고 볼 수 있음.[J Neuroimmunol, 2022. 362:p.577765.] 일반적으로 대부분의 백신에서 발병률은 예방접종을 받은 개인 100,000명당 0.1-0.2 정도로 낮음. [J Clin Neurosci, 2008. 15 (12): p. 1315-22.]	Not
생물학적 용량-반응 관계 (Biologic gradient)	용량-반응 관계 (Dose-response relationship)	• 백신의 용량을 증가시키거나 감소시켜서 급성파종성뇌척수염의 발생률이 변화하였다는 연구는 시행된 바 없으며, 윤리적으로도 시행하기 어려움. • 총 5명의 급성파종성뇌척수염 환자 중 백신 1회 더 접종이 발생률을 높이지는 않았음. [J Neuroimmunol, 2022. 362: p.577765.]	Not
개연성 (Plausibility)	생물학적 개연성 (Biological plausibility)	• 백신 접종 후 급성파종성뇌척수염이 백신의 바이러스 성분에 의해 유발되는 것으로 생각되었지만 나중에 백신이 전파된 CNS 조직의 오염과 관련될 수도 있음이 인식되었으며 이 이론은 생체 내 감염된 조직이 아닌 재조합 단백질을 기반으로 한 백신 개발 후의 접종 후 급성파종성뇌척수염발병률이 크게 감소한 것으로 이미 보고 된 바 있음. [Curr Opin Neurol 2007;20:247-54.] • 급성파종성뇌척수염-유사 5명 사례 중에서 mRNA기반백신(2/5), 비활성화된 백신(2/5), 바이러스벡터백신은(1/5)였으며 백신별 차이가 거의 없었음. 급성파종성뇌척수염은 일반적으로 광범위하고 다양한 임상적 표현을 갖는 단상성 질환으로서 급성파종성뇌척수염이 프로토타입이며 백신과 관련된 가장 흔한 백질질환 중 하나라는 점을 감안 할 때 급성파종성뇌척수염의 사례는 거의 보고되지 않았다고 볼 수 있음. [J Neuroimmunol, 2022. 362:p.577765.]	Not

기준(Criterion)		증거(Evidence)	충족 여부
Hill	Committee of US Surgeon General		
기존 지식과의 일치성 (Coherence to previous knowledge)	기존 지식과의 일치성 (Consistency of other knowledge)	• 백신접종 후 급성파종성뇌척수염은 광견병, 디프테리아-파상풍-소아마비, 천연두, 홍역, 볼거리, 풍진, 일본 B 뇌염, 백일해, 인플루엔자, B형 간염 및 돼지 백신을 포함한 여러 백신과 관련이 있는 것으로 알려져있음. 대부분의 백신에서 발병률은 예방 접종을 받은 개인 100,000명당 0.1-0.2 정도로 낮았음. 예방접종 후 급성파종성뇌척수염은 재접종에 비해 1차 예방 접종 후에 훨씬 더 자주 발생하는 것으로 보고됨. [J Clin Neurosci, 2008. 15 (12): p. 1315-22.] • Vaccine Safety Datalink는 미국 질병통제예방센터(CDC) 예방접종안전국과 미국 전역의 여러 통합의료시스템 간의 협력시스템으로 약 6,400만 건의 백신 접종 후 부작용에 대해 분석함. 급성파종성뇌척수염의 경우 8건만이 발병 5-28일 전에 1차 노출 기간 동안 예방접종을 받았으며 급성파종성뇌척수염 발병 5–28일 전의 Tdap 노출은 15.8 (95% [CI], 1.2-471.6, P=.04)로 급성파종성뇌척수염과 Tdap 백신의 연관성이 있을 수 있지만 초과 위험(excess risk)은 접종된 백신 100만개당 1.16건을 넘지 않음. [Clin Infect Dis, 2016. 63 (11): p. 1456-1462.]	Not
실험 (Experiment)		• 동물시험 등 특별한 시험은 시행된 적이 없음.	Not
유사성 (Analogy)		• COVID-19백신 이전의 예방접종에서 급성파종성뇌척수염과 일부 사전 예방접종 사이에 연관성이 확인되었으나 COVID-19백신과 급성파종성뇌척수염의 연관성은 확인할 수 없었음.	Not
	가능한 다른 해석에 대한 고려 (Consideration of alternative explanations)	• 여러 요인들에 대한 보고가 있으나, 현재로서는 근거가 부족함.	Not
	노출의 중단 (Cessation of exposure)	• 추후 백신접종이 완전히 완료되는 경우에 노출의 중단에 대한 결과를 알 수 있을 것이라 판단됨.	Not

사. 연구결과에 대한 고찰

○ 관찰발생률/기대발생률 분석에서 2011년 1월 1일부터 2021년 2월 28일까지 약 10년간의 급성횡단척수염 발생 관찰값을 바탕으로 접종도입 이후 기간인 2021년 3월부터 10월까지의 발생 예측값을 산출하여 실제 관찰값과 비교한 결과 접종 이후 기간에서 전반적인 발생률 예측값 대비 실제 관찰값에서 통계적으로 유의한 차이는 없었음(IRR= 0.96; 95% CI: 0.83-1.10).

○ 관찰발생률/기대발생률 분석에서 2011년 1월 1일부터 2021년 2월 28일까지 약 10년간의 급성횡단척수염 발생 관찰값을 바탕으로 접종도입 이후 기간인 2021년 3월부터 10월까지의 발생 예측값을 산출하여 실제 관찰값과 비교한 결과 접종 이후 기간에서 전반적인 발생률 예측값 대비 실제 관찰값에서 통계적으로 유의하게 높게 발생한 것으로 나타남(IRR=1.87; 95% CI: 1.29-2.74). 그러나 성별 및 연령에 따른 소그룹분석 결과 통계적으로 유의한 차이가 나타나지 않았음. 본 발생률은 국민건강보험공단의 청구자료를 확인한 것으로, 코로나19백신의 이상반응으로 급성파종성뇌척수염의 발생 가능성이 널리 알려져 있어 백신 도입 이후 환자들이 백신 접종 후 병원에 유사 증상으로 내원하면 진단을 위하여 해당 진단명을 부여하게 되었을 가능성이 있음. 특히 2021년 3월부터 10월까지 8개월간의 급성파종성뇌척수염 발생률 예측값은 1,000만 명당 1.09명인데, 실제 발생률 관찰값은 1,000만 명당 2.04명으로 나타났으므로 인구집단에서 관찰된 발생한 환자 수는 약 12명 정도로 예측됨.

○ 급성횡단척수염에 대하여 1) SCCS 연구설계를 적용하였을 때 총 연구대상에 52명이 포함됨. 분석 결과 위험구간이 접종 후 28일로 설정하였을 때의 발생위험은 대조구간에 비해 2.16배(95% CI: 1.25-3.73)로 통계적으로 유의하게 높은 것으로 관찰됨. 민감도 분석으로 위험구간을 21일로 설정하였을 때에는 유의한 위험이 관찰되지 않았으며 42일로 설정하였을 때에는 위험구간에서의 발생위험이 대조구간에서의 발생위험 대비 유의하게 높은 것으로 관찰됨(IRR=2.56; 95% CI: 1.34–4.88). 2) 환자-교차연구 설계를 적용한 연구에서도 위험구간을 급성횡단척수염 발생 이전 28일로 설정한 분석 결과 대조구간에 비해 위험구간에서의 백신 접종 오즈가 유의하게 높은 것으로 관찰됨(OR=2.14; 95% CI: 1.03-4.44).

○ 2020년 9월 아스트라제네카백신 임상시험 중 급성횡단척수염이 발생하여 임상시험이 중단되었다 재개되었으며, 2022년 1월 유럽의약품청에서는 백신 접종 후 보고된 매우 드문 횡단척수염 사례에 대해 예방접종을 받는 사람들과 의료 전문가들의 인식을 높이기 위해 횡단척수염을 아스트라제네카와 얀센 백신의 제품 정보에 추가할 것을 권고하였음.

○ 본 연구에서 위험구간을 28일과 42일로 설정한 소그룹분석 결과에서 아스트라제네카백신 접종군에서 급성횡단척수염 발생위험이 유의하게 높은 것으로 나타남. 따라서 백신 접종 후 아스트라제네카 접종군에서 급성횡단척수염 발생위험이 유의하다는 점은 본 연구와 기존 선행 연구 간의 유사한 결과이나 기존 연구들에서는 아스트라제네카 백신 접종 후 5–6일 사이에 위험이 증가

하다고 보고된 점은 본 연구 결과와 차이가 있음.

○ 이와 같이 역학연구결과에서 급성횡단척수염은 코로나19백신 접종 이후 통계적으로 유의하게 발생 위험이 높아지는 것으로 확인되었음. 그러나 해외문헌 및 임상적 유의성에 대하여 고찰한 결과 현재 결과만으로 백신과의 인과성을 인정하기에는 충분하지 않다고 판단되었음. 그 이유는 본 연구는 국민건강보험공단에 청구된 진단명을 기준으로 발생 환자를 정의하였는데, 해당 질병의 검사를 위하여 내원한 경우에도 해당 진단명을 부여했을 가능성이 있기 때문임. 특히 본 연구는 국민건강보험공단에 청구된 진단명을 기준으로 환자를 정의하였기 때문에 '뇌척수액, 복수, 늑막액, 관절액 등의 체액 일반검사'와 같이 해당 질병의 검사를 위하여 내원한 경우에도 해당 진단명을 부여했을 가능성이 있음. 또한 확인된 급성횡단척수염 환자 중 시신경척수염(neuromyelitis optica, NMO)과 다발경화증(multiple sclerosis, MS) 등과 같은 유사한 중추신경계의 염증탈수초질환을 감별 제외하고자 하였으나 자료의 한계로 인하여 감별진단이 충분하지 못하였을 가능성이 있음. 뿐만 아니라 코로나19백신이 급성횡단척수염과 연관성이 있을 수 있다고 전문가 및 대중에게 알려지면서 접종 후 환자들이 유사 증상으로 내원하여 진료를 받았을 가능성이 있어 detection bias 발생의 가능성이 있음. 이에 따라서 상대위험도가 실제보다 과장되어 나타났을 가능성이 있음. 특히 백신 도입 초기에 그 영향이 크게 미쳤을 것으로 추정되므로 추가 연구를 통하여 통계적 유의성이 지속되는지 확인한 후 인과성에 대한 판단을 내려야 할 것으로 판단됨.

○ 급성파종성뇌척수염은 1) SCCS 연구설계를 적용하였을 때 총 연구대상에 7명이 포함되었음. 위험구간의 길이에 관계없이 위험구간에서 대조구간에 비하여 통계적으로 유의하게 높은 발생위험이 관찰되지 않음. 이는 2) 환자-교차연구 설계를 적용한 분석에서도 일관되게 모두 유의하지 않아 관련성이 없는 것으로 나타남.

○ 접종 이전 위험구간을 포함한 민감도분석 결과 급성횡단척수염과 급성파종성뇌척수염 모두 전반적으로 접종 이후의 대조구간만을 포함한 분석보다 IRR 값이 높은 것으로 나타났으며, 이는 접종 이전 급성횡단척수염 또는 급성파종성뇌척수염이 새로 발생한 경우 코로나19백신을 접종하지 않으려는 경향이 반영된 것으로 고려할 수 있음.

○ 역학연구 결과 급성파종성뇌척수염은 연구대상으로 포함된 대상 수가 매우 적었으며, 모든 분석에서 코로나19백신과의 통계적 유의성을 보이지 않았음.

○ 국내외 문헌고찰 결과 현재까지 대규모 인구집단에서의 연구가 부족하며, 기존 선행연구에서는 미국과 영국 등의 자발적부작용보고자료를 활용한 연구들이 대다수를 차지함. 부작용보고자료의 경우 과소보고의 문제가 있으며, 보고자료의 질이 일정하지 않음에서 편향이 발생할 수 있고, 이로 인하여 대규모 인구에서의 청구자료를 활용한 연구결과와 차이가 발생할 수 있음.

○ 본 연구결과와 문헌 고찰을 통한 국내·외 인과적 근거 평가를 종합해보면, 코로나19백신과 급성횡단척수염·급성파종성뇌척수염의 인과성을 현재 근거로 판단하기 어려움. 향후 급성횡단척수염 및 급성파종성뇌척수염의 진단명의 타당성을 확인할 필요가 있으며, 연구기간을 연장하여 연구대상자 수를 추가로 확보하여 분석을 수행할 수 있을 것으로 생각됨.

11) (혈소판 감소증이 없는) 심부정맥혈전증·폐색전증

▣ 요약

▶ 자기대조환자군연구를 통해 COVID-19백신 접종에 따른 심부정맥혈전증 및 폐색전 증 등의 대조기간 대비 접종후위험기간의 발생률비를 산출하였다.

- 본 분석의 위험기간은 접종 후 21일로 설정되었고, 총 49일을 모두 겪지 않더라도 대상자로 포함하고, 관찰기간은 개인별 관찰기간을 적용하였다.

▶ 분석결과 접종후위험기간과 접종 후 대조기간을 비교할 때 관련 질환을 모두 모은 결합지표(Composite outcome)에서 전체 백신의 발생률 증가는 확인되지 않았다.

▶ 그러나 화이자백신에서 전체 결합지표와 개별 질환의 접종 후 대조기간 대비 접종후위험기간의 일관된 발생률의 소폭 증가(발생률비 1.22; 95%신뢰구간 1.04-1.40)가 탐지되었으며, 이에 대한 세부분석이 요구된다는 점에 대부분의 전문가가 동의하였다.

▶ 물론 이 결과는 해외연구결과와 일치하지 않고, 이상반응에 대한 우려로 인한 과잉진단의 가능성이 존재한다. 따라서 향후 화이자백신 접종 후 심부정맥혈전증, 폐색전증에 대한 면밀한 역학적 임상적 인과성평가가 진행될 예정이다.

가. 연관성 분석

1) 분석방법

○ 코로나19백신 접종은 드물지만 생명을 위협할 수 있는 중증이상반응의 발생가능성이 있다. 이미 위험성이 알려진 바이러스전달체 백신에서 혈소판 감소성 혈전증 등이 대표적이며, mRNA 백신 접종 후 급성 심근염 또는 심낭염이 발생할 수 있다는 해외의 다수의 보고가 있다.[108)109)]

○ 이외 국내에서 다양한 이상반응에 대한 보고가 이어지며 혈전 관련 질환인 심부정맥혈전증과 폐색전증에 대한 신고도 빈번하게 이루어지고 있다.

○ 해외 연구결과에서 바이러스 전달체 백신에서의 위험성 증가가 보고된 사례가 있으며, mRNA 백신에서는 위험성 증가의 근거가 뚜렷하지 않다. 그러나 현재까지 국내 자료를 바탕으로 코로나19백신 접종 후 발생하는 심부정맥혈전증과 폐색전증에 대한 역학적 위험 평가는 수행되지 않았으며, 면밀한 인과성 평가가 요구된다.

2) 연구방법

(1) 인구집단 및 자료원

○ 본 연구에서는 국민건강보험공단이 제공하는 건강보험청구자료를 전 국민의 백신 접종 전후 이상반응 감시를 위한 자료원으로 활용한다.

○ 백신 접종력은 질병관리청이 제공하는 코로나19백신 접종력을 활용한다.

○ 코로나19백신 접종자의 관찰기간은 국내 백신 접종 시작일부터 2022년 4월 1일까지로 한다. 따라서 제시된 관찰기간을 충족하지 못한 대상은 연구대상에서 제외된다.

(2) 연구방법론

○ 본 연구는 자기대조위험구간연구(Self Controlled Risk Interval study, SCRI)를 활용하여 우리나라에서 코로나19백신 접종 후 발생하는 (혈소판 감소증이 없는)심부정맥혈전증 및 폐색전증과 백신 접종 사이의 관련성을 평가한다.

○ 특정 노출에 대해 가장 교란비뚤림이 적은 대조군은 자기 자신이다. 따라서 코로나19백신 접종의 영향이 발생할 것으로 추정되는 시기(Risk interval)과 접종의 영향이 감소한 시점(Post-vaccination Control interval) 사이의 발생률 비교는 동반상병 등의 교란변수가 최소화될 수 있다.

---

108) Witberg, G., Barda, N., Hoss, S., Richter, I., Wiessman, M., Aviv, Y., ... & Kornowski, R. (2021). Myocarditis after Covid-19 vaccination in a large health care organization. New England Journal of Medicine.

109) Mevorach, D., Anis, E., Cedar, N., Bromberg, M., Haas, E. J., Nadir, E., ... & Alroy-Preis, S. (2021). Myocarditis after BNT162b2 mRNA vaccine against Covid-19 in Israel. New England Journal of Medicine, 385 (23), 2140-2149.

○ 본 연구는 접종 전 대조군과 접종 후 대조군을 모두 활용하여 백신 접종 1회 이상 투여군에 대하여 심부정맥혈전증 및 폐색전증의 발생률비를 집중적으로 평가하였으며, 2차 접종완료 군의 경우 1차 접종 후부터 2차 접종 이전까지 관찰기간을 개인별로 각각 산출(individual person-days)하여 IRR을 산출하였다.

○ 자료원 : 질병관리청 코로나19 접종 등록 정보(2021.02.26.–10.31)와 국민건강보험공단의 청구 데이터베이스 연계 자료원(2002.01.01.–2022.04.01.)

○ 연구기간 : 코로나19백신 긴급승인된 2021년 2월 26일부터 데이터 활용 가능 시기까지

○ 연구 대상

선정기준	코로나19 접종등록 정보를 기준으로 2021년 2월 27일부터 10월 31일까지 접종이력이 있는 자
제외기준	• 접종일 기준, 12세 미만 • 백신 접종 이력이 2차만 있는 경우 • 외국인 • 동일차수 중복 • 관찰기간(observation period)이전(혈소판 감소증이 없는)심부정맥혈전증 및 폐색전증 진단환자 • 접종 관찰기간 내(2021.02.26.–12.31.) 최종 백신투여일로부터 90일이 경과 되지 않은 자 • 접종이력에 따른 제외기준

○ 주요 노출 : 관찰기간 내 모든 코로나19백신 접종

○ 발생률비 측정: Vaccine의 종류(제조사)에 따라 분석 수행

○ 관심 질환

- (혈소판 감소증이 없는) 심부정맥혈전증 및 폐색전증
- 결과 정의: 표 4-3-171의 질환을 진단을 받고, 표 4-3-172의 약제사용력이 1회 이상 있는 경우(외래, 입원, 응급실내원)로 정의하며, 표 4-3-171의 1–5의 질환 중 단 1개라도 있는 경우와 각각의 6개 코드로 구분하여 총 6가지의 경우의 수로 결과를 정의

표 4-3-181. 상병코드 정의

No.	질환 구분	ICD-code
1	Deep vein thrombosis (broad)	I80.2, I80.3, I81, I82.0, I82.2, I82.3, I82.8, I82.9, K55.0
2	Deep vein thrombosis (narrow)	I80.2, I80.3, I82.2, I82.8, I82.9
3	Portal vein thrombosis	I81
4	Pulmonary embolism	I26

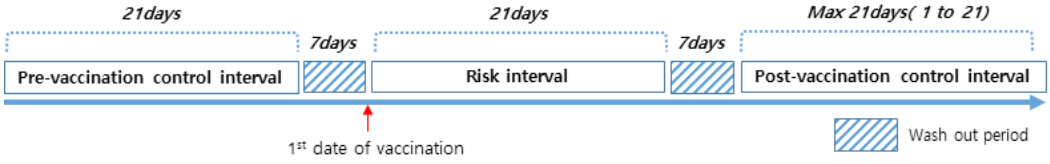
표 4-3-182. 약제 정의

성분명	주성분코드
dalteparin sodium	140230BIJ, 140231BIJ, 140232BIJ, 140233BIJ, 140234BIJ,
enoxaparin sodium	152130BIJ, 152131BIJ, 152132BIJ, 152133BIJ, 152134BIJ
heparin sodium	168630BIJ, 168631BIJ, 168632BIJ, 168636BIJ, 168637BIJ, 168638BIJ
nadroparin calcium	198430BIJ, 198432BIJ
fondaparinux sodium	450130BIJ
bemiparin sodium	465830BIJ, 465831BIJ
warfarin sodium	249103ATB, 249105ATB
rivaroxaban	511401ATB, 511402ATB, 511403ATB, 511404ATB
dabigatran	613701ACH, 613702ACH
apixaban	617001ATB, 617002ATB
edoxaban	643601ATB, 643602ATB, 643603ATB

3) 분석 내용

○ **연구설계: 자기대조위험구간연구(Self-controlled risk interval design)**

- 본 연구의 Interval period는 21일(washout: 7일)로 정의함. 단, 2차 이상 접종완료자의 post-vaccination control interval은 1차 접종완료 후 Risk interval (21일)과 washout (7일)이 경과한 시점(1차 접종 후 28일)으로부터 2차 접종일 직전까지로 정의하며, person time의 unit은 day로 산출함.



* 발생률비(IRR: Incidence Rate Ratio)
IRR(a): (No of event/person-time at Risk interval)/(No of event/person-year at pre-vaccination control interval)
IRR(b): (No of event/person-time at Risk interval)/(No of event/person-year at post-vaccination control interval)

○ 세부 분석내용

1	기술분석	• 연구대상자의 기본정보 기술 • 연구대상자 투여백신의 특성 기술 • 연구대상자 특성 및 투여백신의 종류에 따른 Time to event
2	발생률비 측정	• 1차 접종된 백신의 종류(제조사)에 따라 분석 수행
3	세부군별 분석	• 성별 • 연령(20세 단위, 13–19, 20–39, 40–59, 60세 이상) • 최초접종일 기준 접종시기별(21.02.27.–04.30., 05.01.–07.30., 08.01.–10.31.) • 가입구분(건강보험/의료급여) • 최초접종일 기준, 요양병원 입원여부

4) 분석 결과

○ 본 연구는 백신 1회 접종직후위험구간(접종 후 21일까지)과 대조구간(ⓐ 접종 전 – 8일–50일, ⓑ 1차 접종 이후(28–49일)의 (혈소판 감소증이 없는)심부정맥혈전증 및 폐색전증의 발생률비를 비교하였다.

○ 접종 후 위험시기(접종 후 21일까지)와 위험시기후 대조구간(접종 후 28–49일)의 발생률비를 주요하게 평가하였으며, 접종 전 대조구간(접종 28일에서 7일 전)과의 비교는 참조적으로 활용되었다.

표 4-3-183. 전체 결과 요약

	Risk interval vs. pre-vaccination control interval				Risk interval vs. post-vaccination control interval			
	IRR	95% CI		*p*-value	IRR	95% CI		*p*-value
Composite Outcome								
AstraZeneca	1.49	1.37	1.63	<0.0001	0.95	0.88	1.03	0.251
Johnson	1.86	0.74	4.65	0.187	1.08	0.49	2.37	0.842
Pfizer	1.84	1.62	2.09	<0.0001	1.22	1.06	1.40	0.005
Moderna	0.82	0.66	1.03	0.094	0.61	0.48	0.78	<0.0001
DVT (broad)								
AstraZeneca	1.90	1.60	2.24	<0.0001	0.96	0.84	1.10	0.552
Johnson	1.31	0.78	2.18	0.3031	1.06	0.66	1.72	0.8056
Pfizer	2.94	2.30	3.77	<0.0001	1.32	1.05	1.67	0.019
Moderna	1.48	0.89	2.46	0.1300	0.87	0.52	1.44	0.5868
DVT (narrow)								
AstraZeneca	1.73	1.52	1.97	<0.0001	0.93	0.84	1.04	0.1870
Johnson	2.20	1.04	4.65	0.0387	1.69	0.85	3.36	0.1326
Pfizer	2.35	1.96	2.82	<0.0001	1.39	1.15	1.68	0.0010
Moderna	1.54	1.09	2.17	0.0139	0.87	0.62	1.22	0.4204
Portal vein thrombosis								
AstraZeneca	1.80	0.60	5.37	0.292	0.53	0.23	1.18	0.120
Johnson	1.31	0.78	2.18	0.3031	1.06	0.66	1.72	0.8056
Pfizer	-	-	-	-	1.25	0.32	4.83	0.747
Moderna	0.33	0.03	3.20	0.3414	0.15	0.02	1.31	0.0861
Pulmonary embolism								
AstraZeneca	1.65	1.43	1.90	<0.0001	1.00	0.88	1.13	0.9390
Johnson	1.88	0.80	4.42	0.1510	0.79	0.40	1.55	0.4937
Pfizer	2.33	1.90	2.86	<0.0001	1.29	1.05	1.58	0.0170
Moderna	1.74	1.21	2.50	0.0028	0.85	0.61	1.20	0.3668

① (혈소판 감소증이 없는)심부정맥혈전증 및 폐색전증의 결합결과(Composite Outcome)

○ 바이러스전달체백신인 아스트라제네카백신의 1차 이상 접종자 수는 5,445,056명이 대상자로 선정되었으며, 얀센백신은 614,754명이 대상자로 선정되었다. mRNA백신인 화이자백신은 6,583,691명, 모더나백신은 2,663,020명이 대상자로 선정되었다.

○ 아스트라제네카백신과 얀센백신은 접종후대조기간과의 비교에서 접종 후 위험기간 대비 발생건수의 증가(아스트라제네카백신: 위험기간 1,210건 접종 후 대조기간 1,261건, 얀센백신: 위험기간 34건 접종 후 대조기간 32건) 관찰되지 않았다. 그러나 화이자백신과 모더나백신은 1차 접종 후 위험기간 대비 위험기간의 발생건의 증가가 관찰되었다(화이자백신: 위험기간 674건, 접종 후 대조기간 296건, 모더나백신: 위험기간 164건, 접종 후 대조기간 129건).

○ 그러나 연구설계의 특성상 접종후대조기간은 모든 인구가 동일하게 적용되지 않으므로 상대적으로 적은 관찰기간을 가진다. 이런 관찰기간의 차이를 보정할 경우 아스트라제네카백신, 얀센백신 그리고 모더나백신은 발생률비의 통계적 증가가 확인되지 않았으며, 화이자백신은 1회 접종 후 발생률비의 유의한 증가(IRR 1.22, 95% 신뢰구간 1.06-1.40 p-value=0.005)가 확인되었다.

표 4-3-184. (Composite Outcome) AstraZeneca백신 1회 이상 접종자 기초특성

AstraZeneca백신 1회 이상			N	% 또는 SD
계			5,445,056	100.00
성별		남자	2,624,257	48.20
		여자	2,820,799	51.80
연령	평균(표준편차)	전체	61.49	10.78
	13-19		140	0.00
	20-39		354,709	6.51
	40-59		861,296	15.82
	60세 이상		4,228,911	77.67
가입구분		건강보험	5,314,149	97.60
		의료급여	130,907	2.40
요양병원입원여부		Yes	38,095	0.70
		No	5,406,961	99.30
Time to event (within risk interval)			11.97	5.91
모든 질환 발생	All	pre-vaccination control interval	813	0.0310
		Risk interval	1,210	0.0461
		post-vaccination control interval	1,261	0.0481
	- person-time (days)	pre-vaccination control interval	114,346,176	
		Risk interval	114,346,176	
		post-vaccination control interval	113,787,569	
	13-19	pre-vaccination control interval	0	-
		Risk interval	0	-
		post-vaccination control interval	0	-

AstraZeneca백신 1회 이상			N	% 또는 SD
모든 질환 발생	20-39	pre-vaccination control interval	3	0.0001
		Risk interval	12	0.0005
		post-vaccination control interval	13	0.0005
	40-59	pre-vaccination control interval	71	0.0027
		Risk interval	96	0.0037
		post-vaccination control interval	94	0.0036
	Over 60	pre-vaccination control interval	739	0.0282
		Risk interval	1,102	0.0420
		post-vaccination control interval	1,154	0.0440

표 4-3-185. (Composite Outcome) Johnson백신 1회 이상 접종자 기초특성

Johnson백신 1회 이상			N	% 또는 SD
계			614,754	100.00
성별		남자	526,844	85.70
		여자	87,910	14.30
연령	평균(표준편차)	전체	39.66	9.43
	13-19		0	-
	20-39		421,286	68.53
	40-59		149,563	24.33
	60세 이상		43,905	7.14
가입구분		건강보험	607,005	98.74
		의료급여	7,749	1.26
요양병원입원여부		Yes	1,119	0.18
		No	613,635	99.82
Time to event (within risk interval)			12.18	5.74
모든 질환 발생	All	pre-vaccination control interval	26	0.0042
		Risk interval	34	0.0055
		post-vaccination control interval	32	0.0052
	- person-time (days)	pre-vaccination control interval	12,909,834	
		Risk interval	12,909,834	
		post-vaccination control interval	12,909,826	
	13-19	pre-vaccination control interval	0	-
		Risk interval	0	-
		post-vaccination control interval	0	-
	20-39	pre-vaccination control interval	5	0.0008
		Risk interval	15	0.0024
		post-vaccination control interval	10	0.0016
	40-59	pre-vaccination control interval	6	0.0010
		Risk interval	5	0.0008
		post-vaccination control interval	8	0.0013
	Over 60	pre-vaccination control interval	15	0.0024
		Risk interval	14	0.0023
		post-vaccination control interval	14	0.0023

표 4-3-186. (Composite Outcome) Pifzer백신 1회 이상 접종자 기초특성

Pifzer백신 1회 이상			N	% 또는 SD
계			6,583,691	100.00
성별		남자	3,162,584	48.04
		여자	3,421,107	51.96
연령	평균(표준편차)	전체	41.76	13.64
	13-19		256,931	3.90
	20-39		2,599,931	39.49
	40-59		3,529,478	53.61
	60세 이상		197,351	3.00
가입구분		건강보험	6,464,259	98.19
		의료급여	119,432	1.81
요양병원입원여부		Yes	15,649	0.24
		No	6,568,042	99.76
Time to event (within risk interval)			12.03	5.86
모든 질환 발생	All	pre-vaccination control interval	366	0.0056
		Risk interval	674	0.0102
		post-vaccination control interval	296	0.0045
	- person-time (days)	pre-vaccination control interval	138,257,511	
		Risk interval	138,257,511	
		post-vaccination control interval	73,994,486	
	13-19	pre-vaccination control interval	1	0.0000
		Risk interval	9	0.0001
		post-vaccination control interval	2	0.0000
	20-39	pre-vaccination control interval	33	0.0005
		Risk interval	58	0.0009
		post-vaccination control interval	23	0.0003
	40-59	pre-vaccination control interval	253	0.0038
		Risk interval	278	0.0042
		post-vaccination control interval	172	0.0026
	Over 60	pre-vaccination control interval	79	0.0012
		Risk interval	329	0.0050
		post-vaccination control interval	99	0.0015

표 4-3-187. (Composite Outcome) Moderna백신 1회 이상 접종자 기초특성

Moderna백신 1회 이상			N	% 또는 SD
계			2,663,020	100.00
성별		남자	1,377,868	51.74
		여자	1,285,152	48.26
연령	평균(표준편차)	전체	42.82	12.94
	13-19		40,836	1.53
	20-39		1,019,368	38.28
	40-59		1,508,929	56.66
	60세 이상		93,887	3.53
가입구분		건강보험	2,606,760	97.89
		의료급여	56,260	2.11
요양병원입원여부		Yes	7,897	0.30
		No	2,655,123	99.70
Time to event (within risk interval)			11.06	6.11
모든 질환 발생	All	pre-vaccination control interval	135	0.0051
		Risk interval	164	0.0062
		post-vaccination control interval	129	0.0048
	- person-time (days)	pre-vaccination control interval	55,923,420	
		Risk interval	55,923,420	
		post-vaccination control interval	32,821,577	
	13-19	pre-vaccination control interval	0	-
		Risk interval	1	0.0000
		post-vaccination control interval	0	-
	20-39	pre-vaccination control interval	12	0.0005
		Risk interval	20	0.0008
		post-vaccination control interval	12	0.0005
	40-59	pre-vaccination control interval	99	0.0037
		Risk interval	119	0.0045
		post-vaccination control interval	93	0.0035
	Over 60	pre-vaccination control interval	24	0.0009
		Risk interval	24	0.0009
		post-vaccination control interval	24	0.0009

표 4-3-188. (Composite Outcome) 자기-대조환자군 연구설계를 활용한 코로나19백신 1회 접종 후 발생률 비교

	Risk interval vs. pre-vaccination control interval				Risk interval vs. post-vaccination control interval			
	IRR	95% CI		*p*-value	IRR	95% CI		*p*-value
AstraZeneca	1.49	1.37	1.63	<0.0001	0.95	0.88	1.03	0.251
Pfizer	1.84	1.62	2.09	<0.0001	1.22	1.06	1.40	0.005
Moderna	0.82	0.66	1.03	0.094	0.61	0.48	0.78	<0.0001
Johnson	1.86	0.74	4.65	0.187	1.08	0.49	2.37	0.842

표 4-3-189. (Composite Outcome) 자기-대조환자군 연구설계를 활용한 코로나19백신 1회 이상 접종 후 백신종류별, 세부군별 발생률 비교

			Risk interval vs. pre-vaccination control interval				Risk interval vs. post-vaccination control interval			
			IRR	95% CI		*p*-value	IRR	95% CI		*p*-value
AstraZeneca	성별	남자	1.46	1.30	1.65	<0.0001	0.96	0.87	1.07	0.473
		여자	1.52	1.33	1.75	<0.0001	0.94	0.84	1.07	0.352
	연령	13-19	-	-	-	-	-	-	-	-
		20-39	4.00	1.13	14.17	0.032	0.91	0.41	1.99	0.810
		40-59	1.35	0.99	1.84	0.054	11.77	5.72	24.21	<0.0001
		over 60	1.49	1.36	1.64	<0.0001	0.95	0.88	1.04	0.263
	접종일자	Feb.–Apr.	1.26	1.00	1.60	0.055	0.85	0.69	1.05	0.139
		May–Jul.	1.57	1.42	1.73	<0.0001	0.98	0.89	1.07	0.614
		Aug.–	1.19	0.87	1.63	0.269	0.91	0.68	1.22	0.527
	가입구분	건강보험	1.49	1.36	1.64	<0.0001	0.94	0.86	1.02	0.118
		의료급여	1.43	0.98	2.07	0.062	1.39	0.96	2.02	0.080
	요양병원입원	Yes	0.93	0.59	1.45	0.733	1.15	0.72	1.85	0.560
		No	1.52	1.39	1.66	<0.0001	0.95	0.88	1.03	0.207
Pfizer	성별	남자	1.56	1.32	1.85	<0.0001	1.12	0.93	1.35	0.234
		여자	2.28	1.87	2.78	<0.0001	1.35	1.10	1.65	0.004
	연령	13-19	9.00	1.14	71.04	0.037	7.29	0.92	57.51	0.060
		20-39	1.76	1.15	2.69	0.010	2.17	1.19	3.95	0.012
		40-59	1.10	0.93	1.30	0.278	0.88	0.73	1.07	0.200
		over 60	4.16	3.26	5.32	<0.0001	2.10	1.68	2.63	<0.0001
	접종일자	Feb.–Apr.	28.75	10.61	77.91	<0.0001	4.66	2.83	7.66	<0.0001
		May–Jul.	5.46	3.88	7.68	<0.0001	9.16	7.05	11.92	<0.0001
		Aug.–	1.07	0.92	1.25	0.392	0.83	0.70	0.99	0.034
	가입구분	건강보험	1.84	1.62	2.10	<0.0001	1.21	1.05	1.39	0.007
		의료급여	1.88	1.02	3.44	0.042	1.39	0.71	2.71	0.337
	요양병원입원	Yes	0.73	0.29	1.81	0.493	0.92	0.30	2.80	0.877
		No	0.53	0.47	0.61	<0.0001	0.65	0.56	0.76	<0.0001
Moderna	성별	남자	1.46	1.10	1.95	0.010	0.78	0.59	1.03	0.080
		여자	0.88	0.60	1.28	0.499	0.69	0.46	1.04	0.074
	연령	13-19	-	-	-	-	-	-	-	-
		20-39	1.67	0.81	3.41	0.162	0.92	0.45	1.88	0.816
		40-59	1.20	0.92	1.57	0.176	0.77	0.59	1.01	0.057
		Over 60	1.00	0.57	1.76	1.000	0.77	0.44	1.35	0.362
	접종일자	May–Jul.	1.68	0.95	2.97	0.072	0.79	0.47	1.33	0.373
		Aug.–	1.12	0.87	1.44	0.370	0.75	0.57	0.97	0.027
	가입구분	건강보험	1.24	0.99	1.57	0.063	0.80	0.63	1.01	0.059
		의료급여	0.25	0.03	2.24	0.215	0.07	0.01	0.54	0.011
	요양병원입원	Yes	0.57	0.17	1.95	0.372	1.28	0.24	7.00	0.774
		No	2.03	1.64	2.51	<0.0001	1.20	0.97	1.49	0.090

			Risk interval vs. pre-vaccination control interval				Risk interval vs. post-vaccination control interval			
			IRR	95% CI		*p*-value	IRR	95% CI		*p*-value
Johnson	성별	남자	1.33	0.46	3.84	0.594	0.80	0.32	2.03	0.638
		여자	5.00	0.58	42.80	0.142	2.50	0.49	12.89	0.273
	연령	13-19	-	-	-	-	-	-	-	-
		20-39	2.00	0.50	8.00	0.327	1.20	0.37	3.93	0.763
		40-59	1.00	0.06	15.99	1.000	0.33	0.03	3.20	0.341
		over 60	2.00	0.50	8.00	0.327	1.50	0.42	5.32	0.530
	접종일자	May–Jul.	2.00	0.68	5.85	0.206	1.00	0.42	2.40	1.000
		Aug.–	1.50	0.25	8.98	0.657	1.50	0.25	8.98	0.657
	가입구분	건강보험	2.17	0.82	5.70	0.117	1.08	0.49	2.37	0.842
		의료급여	-	-	-	-	-	-	-	-
	요양병원입원	Yes	-	-	-	-	-	-	-	-
		No	1.86	0.74	4.65	0.187	1.08	0.49	2.37	0.842

② Deep vein thrombosis

○ 바이러스전달체백신인 아스트라제네카백신의 1차 이상 접종자 수는 5,481,875명이 대상자로 선정되었으며, 얀센백신은 617,666명이 대상자로 선정되었다. mRNA백신인 화이자백신은 6,619,862명, 모더나백신은 2,674,226명이 대상자로 선정되었다.

○ 아스트라제네카백신은 접종후대조기간과의 비교에서 접종 후 위험기간 대비 발생건수의 증가(아스트라제네카백신: 위험기간 400건, 접종 후 대조기간 415건) 관찰되지 않았다. 그러나 얀센백신, 화이자백신 그리고 모더나백신은 1차 접종 후 위험기간 대비 위험기간의 발생건의 증가가 관찰되었다(얀센백신: 위험기간 13건, 접종 후 대조기간 12건, 화이자백신: 위험기간 247건, 접종 후 대조기간 100건, 모더나백신: 위험기간 37건, 접종 후 대조기간 25건).

○ 그러나 연구설계의 특성상 접종후대조기간은 모든 인구가 동일하게 적용되지 않으므로 상대적으로 짧은 관찰기간을 가진다. 이런 관찰기간의 차이를 보정할 경우 아스트라제네카백신, 얀센백신 그리고 모더나백신은 발생률비의 통계적 증가가 확인되지 않았으며, 화이자백신은 1회 접종 후 발생률비의 유의한 증가(IRR 1.32, 95% 신뢰구간 1.05-1.67 *p*-value=0.019)가 확인되었다.

표 4-3-190. (DVT (broad)) AstraZeneca백신 1회 이상 접종자 기초특성

AstraZeneca백신 1회 이상			N	% 또는 SD
계			5,481,875	100.00
성별		남자	2,643,497	48.22
		여자	2,838,378	51.78
연령	평균(표준편차)	전체	61.52	10.79
	13-19		143	0.00
	20-39		356,273	6.50
	40-59		865,634	15.79
	60세 이상		4,259,825	77.71
가입구분		건강보험	5,348,613	97.57
		의료급여	133,262	2.43
요양병원입원여부		Yes	39,638	0.72
		No	5,442,237	99.28
Time to event (within risk interval)			11.83	5.67
DVT (broad) 발생	All	pre-vaccination control interval	211	0.00798
		Risk interval	400	0.01513
		post-vaccination control interval	415	0.01570
	- person-time (days)	pre-vaccination control interval	115,119,375	
		Risk interval	115,119,375	
		post-vaccination control interval	114,557,251	
	13-19	pre-vaccination control interval	0	-
		Risk interval	0	-
		post-vaccination control interval	0	-
	20-39	pre-vaccination control interval	2	0.00008
		Risk interval	6	0.00023
		post-vaccination control interval	7	0.00026
	40-59	pre-vaccination control interval	12	0.00045
		Risk interval	34	0.00129
		post-vaccination control interval	32	0.00121
	Over 60	pre-vaccination control interval	197	0.00745
		Risk interval	360	0.01362
		post-vaccination control interval	376	0.01422

표 4-3-191. (DVT (broad)) Johnson백신 1회 이상 접종자 기초특성

Johnson백신 1회 이상			N	% 또는 SD
계			617,666	100.00
성별		남자	529,297	85.69
		여자	88,369	14.31
연령	평균(표준편차)	전체	39.67	9.45
	13-19		0	-
	20-39		423,115	68.50
	40-59		150,270	24.33
	60세 이상		44,281	7.17
가입구분		건강보험	609,861	98.74
		의료급여	7,805	1.26
요양병원입원여부		Yes	1,168	0.19
		No	616,498	99.81
Time to event (within risk interval)			11.46	5.75
DVT (broad) 발생	All	pre-vaccination control interval	7	0.00113
		Risk interval	13	0.00210
		post-vaccination control interval	12	0.00194
	- person-time (days)	pre-vaccination control interval	12,970,986	
		Risk interval	12,970,986	
		post-vaccination control interval	12,970,978	
	13-19	pre-vaccination control interval	0	-
		Risk interval	0	-
		post-vaccination control interval	0	-
	20-39	pre-vaccination control interval	3	0.00049
		Risk interval	6	0.00097
		post-vaccination control interval	5	0.00081
	40-59	pre-vaccination control interval	1	0.00016
		Risk interval	4	0.00065
		post-vaccination control interval	0	-
	Over 60	pre-vaccination control interval	3	0.00049
		Risk interval	6	0.00097
		post-vaccination control interval	4	0.00065

표 4-3-192. (DVT (broad)) Pifzer백신 1회 이상 접종자 기초특성

Pifzer백신 1회 이상			N	% 또는 SD
계			6,619,862	100.00
성별		남자	3,180,477	48.04
		여자	3,439,385	51.96
연령	평균(표준편차)	전체	41.75	13.66
	13-19		259,474	3.92
	20-39		2,615,139	39.50
	40-59		3,545,168	53.55
	60세 이상		200,081	3.02
가입구분		건강보험	6,499,518	98.18
		의료급여	120,344	1.82
요양병원입원여부		Yes	15,890	0.24
		No	6,603,972	99.76
Time to event (within risk interval)			11.74	6.02
DVT (broad) 발생	All	pre-vaccination control interval	84	0.00127
		Risk interval	247	0.00373
		post-vaccination control interval	100	0.00151
	- person-time (days)	pre-vaccination control interval	139,017,102	
		Risk interval	139,017,102	
		post-vaccination control interval	74,408,019	
	13-19	pre-vaccination control interval	1	0.00002
		Risk interval	2	0.00003
		post-vaccination control interval	1	0.00002
	20-39	pre-vaccination control interval	9	0.00014
		Risk interval	26	0.00039
		post-vaccination control interval	11	0.00017
	40-59	pre-vaccination control interval	58	0.00088
		Risk interval	91	0.00137
		post-vaccination control interval	57	0.00086
	Over 60	pre-vaccination control interval	16	0.00024
		Risk interval	128	0.00193
		post-vaccination control interval	31	0.00047

표 4-3-193. (DVT (broad)) Moderna백신 1회 이상 접종자 기초특성

Moderna백신 1회 이상			N	% 또는 SD
계			2,674,226	100.00
성별		남자	1,383,730	51.74
		여자	1,290,496	48.26
연령	평균(표준편차)	전체	42.82	12.95
	13-19		41,236	1.54
	20-39		1,023,766	38.28
	40-59		1,514,362	56.63
	60세 이상		94,862	3.55
가입구분		건강보험	2,617,617	97.88
		의료급여	56,609	2.12
요양병원입원여부		Yes	8,007	0.30
		No	2,666,219	99.70
Time to event (within risk interval)			10.78	6.35
DVT (broad) 발생	All	pre-vaccination control interval	25	0.00093
		Risk interval	37	0.00138
		post-vaccination control interval	25	0.00093
	- person-time (days)	pre-vaccination control interval	56,158,746	
		Risk interval	56,158,746	
		post-vaccination control interval	32,964,958	
	13-19	pre-vaccination control interval	0	-
		Risk interval	0	-
		post-vaccination control interval	0	-
	20-39	pre-vaccination control interval	3	0.00011
		Risk interval	5	0.00019
		post-vaccination control interval	0	-
	40-59	pre-vaccination control interval	18	0.00067
		Risk interval	28	0.00105
		post-vaccination control interval	18	0.00067
	Over 60	pre-vaccination control interval	4	0.00015
		Risk interval	4	0.00015
		post-vaccination control interval	7	0.00026

표 4-3-194. (DVT (broad)) 자기-대조환자군 연구설계를 활용한 코로나19백신 1회 접종 후 발생률 비교

	Risk interval vs. pre-vaccination control interval				Risk interval vs. post-vaccination control interval			
	IRR	95% CI		*p*-value	IRR	95% CI		*p*-value
AstraZeneca	1.90	1.60	2.24	<0.0001	0.96	0.84	1.10	0.552
Pfizer	2.94	2.30	3.77	<0.0001	1.32	1.05	1.67	0.019
Moderna	1.48	0.89	2.46	0.1300	0.87	0.52	1.44	0.5868
Johnson	1.31	0.78	2.18	0.3031	1.06	0.66	1.72	0.8056

표 4-3-195. (DVT (broad)) 자기-대조환자군 연구설계를 활용한 코로나19백신 1회 이상 접종 후 백신종류별, 세부군별 발생률 비교

			Risk interval vs. pre-vaccination control interval				Risk interval vs. post-vaccination control interval			
			IRR	95% CI		*p*-value	IRR	95% CI		*p*-value
AstraZeneca	성별	남자	0.64	0.51	0.79	<0.0001	0.60	0.48	0.75	<0.0001
		여자	2.40	1.86	3.11	<0.0001	0.97	0.79	1.18	0.733
	연령	13-19	-	-	-	-	-	-	-	-
		20-39	3.00	0.61	14.86	0.179	0.84	0.28	2.51	0.760
		40-59	2.83	1.47	5.47	0.002	1.04	0.64	1.69	0.867
		over 60	1.83	1.54	2.17	<0.0001	0.96	0.83	1.11	0.546
	접종일자	Feb.–Apr.	1.80	1.19	2.72	0.005	1.17	0.81	1.68	0.408
		May–Jul.	1.97	1.62	2.39	<0.0001	0.92	0.79	1.07	0.284
		Aug.–	1.50	0.85	2.64	0.160	1.03	0.61	1.74	0.901
	가입구분	건강보험	1.86	1.57	2.21	<0.0001	0.94	0.81	1.08	0.351
		의료급여	2.60	1.25	5.39	0.010	1.53	0.83	2.81	0.176
	요양병원입원	Yes	0.94	0.46	1.90	0.858	4.09	1.98	8.48	0.000
		No	1.97	1.66	2.35	<0.0001	0.94	0.82	1.08	0.415
Pfizer	성별	남자	2.75	1.95	3.88	<0.0001	1.20	0.87	1.66	0.259
		여자	3.15	2.21	4.50	<0.0001	3.80	2.79	5.18	<0.0001
	연령	13-19	2.00	0.18	22.06	0.571	1.62	0.15	17.84	0.695
		20-39	2.89	1.35	6.17	0.006	1.15	0.57	2.32	0.702
		40-59	1.57	1.13	2.18	0.007	0.87	0.63	1.21	0.419
		over 60	8.00	4.76	13.45	<0.0001	2.61	1.77	3.87	<0.0001
	접종일자	Feb.–Apr.	23.50	5.71	96.75	<0.0001	8.57	3.09	23.78	<0.0001
		May–Jul.	20.00	7.33	54.59	<0.0001	1.40	0.93	2.10	0.111
		Aug.–	1.50	1.13	2.00	0.006	0.97	0.72	1.32	0.856
	가입구분	건강보험	2.95	2.29	3.80	<0.0001	1.35	1.06	1.71	0.014
		의료급여	2.67	0.71	10.05	0.147	0.89	0.29	2.72	0.837
	요양병원입원	Yes	1.25	0.34	4.65	0.739	1.43	0.28	7.39	0.666
		No	3.03	2.35	3.89	<0.0001	1.32	1.05	1.67	0.020
Moderna	성별	남자	1.77	0.90	3.49	0.100	0.98	0.50	1.90	0.947
		여자	1.17	0.54	2.52	0.695	0.74	0.33	1.62	0.447
	연령	13-19	-	-	-	-	-	-	-	-
		20-39	1.67	0.40	6.97	0.484	-	-	-	-
		40-59	1.56	0.86	2.81	0.144	0.93	0.52	1.69	0.823
		over 60	1.00	0.25	4.00	1.000	0.44	0.13	1.50	0.190
	접종일자	May–Jul.	1.33	0.30	5.96	0.706	0.43	0.12	1.52	0.189
		Aug.–	1.45	0.85	2.50	0.176	1.09	0.60	1.96	0.780
	가입구분	건강보험	1.44	0.86	2.40	0.161	0.88	0.52	1.47	0.627
		의료급여	-	-	-	-	0.61	0.04	9.78	0.728
	요양병원입원	Yes	-	-	-	-	-	-	-	-
		No	1.61	0.96	2.71	0.073	0.90	0.54	1.51	0.702

			Risk interval vs. pre-vaccination control interval				Risk interval vs. post-vaccination control interval			
			IRR	95% CI		*p*-value	IRR	95% CI		*p*-value
Johnson	성별	남자	1.14	0.64	2.02	0.662	0.89	0.52	1.53	0.680
		여자	2.25	0.69	7.31	0.177	2.25	0.69	7.31	0.177
	연령	13-19	-	-	-	-	-	-	-	-
		20-39	3.00	1.09	8.25	0.033	1.50	0.67	3.34	0.321
		40-59	0.83	0.25	2.73	0.763	0.63	0.20	1.91	0.410
		over 60	0.93	0.45	1.93	0.853	1.00	0.48	2.10	1.000
	접종일자	May–Jul.	1.29	0.69	2.44	0.425	1.00	0.55	1.81	1.000
		Aug.–	1.33	0.56	3.16	0.514	1.20	0.52	2.78	0.670
	가입구분	건강보험	1.28	0.76	2.16	0.355	1.00	0.61	1.63	1.000
		의료급여	0.50	0.05	5.51	0.571	-	-	-	-
	요양병원입원	Yes	-	-	-	-	-	-	-	-
		No	1.36	0.81	2.28	0.243	1.10	0.67	1.78	0.710

③ Deep vein thrombosis 민감도 분석

○ 심부정맥혈전증 중 더 빈번하게 청구되는 일부 코드를 활용하여 민감도분석을 시행하였다.

○ 바이러스전달체백신인 아스트라제네카백신의 1차 이상 접종자 수는 5,472,517명이 대상자로 선정되었으며, 얀센백신은 617,666명이 대상자로 선정되었다. mRNA백신인 화이자백신은 6,614,479명, 모더나백신은 2,672,379명이 대상자로 선정되었다.

○ 아스트라제네카백신은 접종후대조기간과의 비교에서 접종 후 위험기간 대비 발생건수의 증가(아스트라제네카백신: 위험기간 646건, 접종 후 대조기간 691건)가 관찰되지 않았다. 그러나 얀센백신, 화이자백신 및 모더나백신은 1차 접종 후 위험기간 대비 위험기간의 발생건의 증가가 관찰되었다(얀센백신: 위험기간 22건, 접종 후 대조기간 13건, 화이자백신: 위험기간 393건, 접종 후 대조기간 151건, 모더나백신: 위험기간 83건, 접종 후 대조기간 56건).

○ 그러나 연구설계의 특성상 접종후대조기간은 모든 인구가 동일하게 적용되지 않으므로 상대적으로 짧은 관찰기간을 가진다. 이런 관찰기간의 차이를 보정할 경우 아스트라제네카백신, 얀센백신 및 모더나백신은 발생률비의 통계적 증가가 확인되지 않았으며, 화이자사 백신은 1회 접종 후 발생률비의 유의한 증가(IRR 1.39, 95% 신뢰구간 1.15-1.68 *p*-value=0.0010)가 확인되었다.

표 4-3-196. (DVT 민감도) AstraZeneca백신 1회 이상 접종자 기초특성

AstraZeneca백신 1회 이상			N	% 또는 SD
계			5,472,517	100.00
성별		남자	2,638,947	48.22
		여자	2,833,570	51.78
연령	평균(표준편차)	전체	61.45	10.80
	13-19		161	0.00
	20-39		359,647	6.57
	40-59		865,600	15.82
	60세 이상		4,247,109	77.61
가입구분		건강보험	5,339,839	97.58
		의료급여	132,678	2.42
요양병원입원여부		Yes	39,239	0.72
		No	5,433,278	99.28
Time to event (within risk interval)			12.00	5.74
DVT (narrow) 발생	All	pre-vaccination control interval	373	0.01413
		Risk interval	646	0.02448
		post-vaccination control interval	691	0.02618
	- person-time (days)	pre-vaccination control interval	114,922,857	
		Risk interval	114,922,857	
		post-vaccination control interval	114,361,398	
	13-19	pre-vaccination control interval	0	-
		Risk interval	0	-
		post-vaccination control interval	0	-
	20-39	pre-vaccination control interval	3	0.00011
		Risk interval	9	0.00034
		post-vaccination control interval	11	0.00042
	40-59	pre-vaccination control interval	31	0.00117
		Risk interval	62	0.00235
		post-vaccination control interval	54	0.00205
	Over 60	pre-vaccination control interval	339	0.01285
		Risk interval	575	0.02179
		post-vaccination control interval	626	0.02372

표 4-3-197. (DVT 민감도) Johnson백신 1회 이상 접종자 기초특성

Johnson백신 1회 이상			N	% 또는 SD
계			617,187	100.00
성별		남자	528,911	85.70
		여자	88,276	14.30
연령	평균(표준편차)	전체	39.58	9.46
	13-19		0	-
	20-39		427,437	69.26
	40-59		145,804	23.62
	60세 이상		43,946	7.12
가입구분		건강보험	609,388	98.74
		의료급여	7,799	1.26
요양병원입원여부		Yes	1,157	0.19
		No	616,030	99.81
Time to event (within risk interval)			10.73	5.87
DVT (narrow) 발생	All	pre-vaccination control interval	10	0.00162
		Risk interval	22	0.00356
		post-vaccination control interval	13	0.00211
	- person-time (days)	pre-vaccination control interval	12,960,927	
		Risk interval	12,960,927	
		post-vaccination control interval	12,960,919	
	13-19	pre-vaccination control interval	0	-
		Risk interval	0	-
		post-vaccination control interval	0	-
	20-39	pre-vaccination control interval	4	0.00065
		Risk interval	10	0.00162
		post-vaccination control interval	4	0.00065
	40-59	pre-vaccination control interval	3	0.00049
		Risk interval	2	0.00032
		post-vaccination control interval	0	-
	Over 60	pre-vaccination control interval	3	0.00049
		Risk interval	9	0.00146
		post-vaccination control interval	7	0.00113

표 4-3-198. (DVT 민감도) Pifzer백신 1회 이상 접종자 기초특성

Pifzer백신 1회 이상			N	% 또는 SD
계			6,614,479	100.00
성별		남자	3,177,957	48.05
		여자	3,436,522	51.95
연령	평균(표준편차)	전체	41.67	13.67
	13-19		268,927	4.07
	20-39		2,615,288	39.54
	40-59		3,546,021	53.61
	60세 이상		184,243	2.79
가입구분		건강보험	6,494,296	98.18
		의료급여	120,183	1.82
요양병원입원여부		Yes	15,813	0.24
		No	6,598,666	99.76
Time to event (within risk interval)			11.65	5.90
DVT (narrow) 발생	All	pre-vaccination control interval	167	0.00252
		Risk interval	393	0.00594
		post-vaccination control interval	151	0.00228
	- person-time (days)	pre-vaccination control interval	138,904,059	
		Risk interval	138,904,059	
		post-vaccination control interval	74,341,505	
	13-19	pre-vaccination control interval	1	0.00002
		Risk interval	6	0.00009
		post-vaccination control interval	1	0.00002
	20-39	pre-vaccination control interval	18	0.00027
		Risk interval	37	0.00056
		post-vaccination control interval	14	0.00021
	40-59	pre-vaccination control interval	118	0.00178
		Risk interval	151	0.00228
		post-vaccination control interval	87	0.00132
	Over 60	pre-vaccination control interval	30	0.00045
		Risk interval	199	0.00301
		post-vaccination control interval	49	0.00074

표 4-3-199. (DVT 민감도) Moderna백신 1회 이상 접종자 기초특성

Moderna백신 1회 이상			N	% 또는 SD
계			2,672,379	100.00
성별		남자	1,382,835	51.75
		여자	1,289,544	48.25
연령	평균(표준편차)	전체	42.75	12.96
	13-19		45,252	1.69
	20-39		1,023,427	38.30
	40-59		1,514,136	56.66
	60세 이상		89,564	3.35
가입구분		건강보험	2,615,835	97.88
		의료급여	56,544	2.12
요양병원입원여부		Yes	7,965	0.30
		No	2,664,414	99.70
Time to event (within risk interval)			10.87	6.15
DVT (narrow) 발생	All	pre-vaccination control interval	54	0.00202
		Risk interval	83	0.00311
		post-vaccination control interval	56	0.00210
	- person-time (days)	pre-vaccination control interval	56,119,959	
		Risk interval	56,119,959	
		post-vaccination control interval	32,939,235	
	13-19	pre-vaccination control interval	0	-
		Risk interval	0	-
		post-vaccination control interval	0	-
	20-39	pre-vaccination control interval	5	0.00019
		Risk interval	16	0.00060
		post-vaccination control interval	4	0.00015
	40-59	pre-vaccination control interval	42	0.00157
		Risk interval	61	0.00228
		post-vaccination control interval	41	0.00153
	Over 60	pre-vaccination control interval	7	0.00026
		Risk interval	6	0.00022
		post-vaccination control interval	11	0.00041

표 4-3-200. (DVT 민감도) 자기-대조환자군 연구설계를 활용한 코로나19백신 1회 접종 후 발생률 비교

	Risk interval vs. pre-vaccination control interval				Risk interval vs. post-vaccination control interval			
	IRR	95% CI		*p*-value	IRR	95% CI		*p*-value
AstraZeneca	1.73	1.52	1.97	<0.0001	0.93	0.84	1.04	0.1870
Pfizer	2.35	1.96	2.82	<0.0001	1.39	1.15	1.68	0.0010
Moderna	1.54	1.09	2.17	0.0139	0.87	0.62	1.22	0.4204
Johnson	2.20	1.04	4.65	0.0387	1.69	0.85	3.36	0.1326

표 4-3-201. (DVT 민감도) 자기-대조환자군 연구설계를 활용한 코로나19백신 1회 이상 접종 후 백신종류별, 세부군별 발생률 비교

			Risk interval vs. pre-vaccination control interval				Risk interval vs. post-vaccination control interval			
			IRR	95% CI		*p*-value	IRR	95% CI		*p*-value
AstraZeneca	성별	남자	1.57	1.33	1.86	<0.0001	0.92	0.80	1.07	0.281
		여자	1.97	1.62	2.40	<0.0001	0.94	0.80	1.10	0.436
	연령	13-19	-	-	-	-	-	-	-	-
		20-39	3.00	0.81	11.08	0.099	0.81	0.33	1.94	0.629
		40-59	2.00	1.30	3.08	0.002	1.13	0.78	1.62	0.523
		over 60	1.70	1.48	1.94	<0.0001	0.92	0.82	1.03	0.136
	접종일자	Feb.–Apr.	1.72	1.23	2.41	0.002	1.00	0.75	1.33	0.996
		May–Jul.	1.79	1.55	2.07	<0.0001	0.92	0.82	1.04	0.187
		Aug.–	1.25	0.79	1.99	0.347	0.89	0.57	1.37	0.583
	가입구분	건강보험	1.71	1.50	1.95	<0.0001	0.91	0.82	1.02	0.097
		의료급여	2.16	1.25	3.72	0.006	1.36	0.85	2.18	0.197
	요양병원입원	Yes	1.19	0.67	2.13	0.556	1.91	0.98	3.74	0.058
		No	1.76	1.55	2.01	<0.0001	0.91	0.82	1.02	0.095
Pfizer	성별	남자	2.12	1.65	2.72	<0.0001	1.19	0.92	1.53	0.176
		여자	2.63	2.02	3.43	<0.0001	1.67	1.26	2.21	0.000
	연령	13-19	6.00	0.72	49.84	0.097	4.78	0.58	39.73	0.147
		20-39	2.06	1.17	3.61	0.012	1.28	0.69	2.37	0.428
		40-59	1.28	1.01	1.63	0.045	0.95	0.73	1.24	0.699
		over 60	6.63	4.52	9.74	<0.0001	2.58	1.89	3.53	<0.0001
	접종일자	Feb.–Apr.	34.00	8.33	138.73	<0.0001	7.09	3.25	15.43	<0.0001
		May–Jul.	7.71	4.65	12.77	<0.0001	1.83	1.28	2.60	0.001
		Aug.–	1.31	1.06	1.63	0.014	0.97	0.76	1.23	0.813
	가입구분	건강보험	2.35	1.95	2.82	<0.0001	1.43	1.18	1.74	0.000
		의료급여	2.60	0.93	7.29	0.069	0.80	0.34	1.88	0.612
	요양병원입원	Yes	2.00	0.60	6.64	0.258	2.29	0.49	10.80	0.294
		No	2.36	1.97	2.84	<0.0001	1.38	1.14	1.67	0.001
Moderna	성별	남자	1.93	1.23	3.02	0.004	1.01	0.66	1.55	0.965
		여자	1.08	0.63	1.86	0.782	0.68	0.39	1.18	0.172
	연령	13-19	-	-	-	-	-	-	-	-
		20-39	3.20	1.17	8.74	0.023	2.20	0.74	6.59	0.157
		40-59	1.45	0.98	2.15	0.063	0.89	0.60	1.33	0.581
		over 60	0.86	0.29	2.55	0.782	0.42	0.16	1.14	0.090
	접종일자	May–Jul.	2.00	0.81	4.96	0.134	0.75	0.35	1.62	0.463
		Aug.–	1.48	1.02	2.15	0.041	0.94	0.64	1.37	0.733
	가입구분	건강보험	1.57	1.11	2.21	0.011	0.90	0.64	1.27	0.552
		의료급여	-	-	-	-	-	-	-	-
	요양병원입원	Yes	-	-	-	-	-	-	-	-
		No	1.69	1.19	2.41	0.003	0.89	0.63	1.25	0.484

			Risk interval vs. pre-vaccination control interval				Risk interval vs. post-vaccination control interval			
			IRR	95% CI		*p*-value	IRR	95% CI		*p*-value
Johnson	성별	남자	1.89	0.84	4.24	0.123	1.55	0.72	3.30	0.261
		여자	5.00	0.58	42.80	0.142	2.50	0.49	12.89	0.273
	연령	13-19								
		20-39	2.50	0.78	7.97	0.121	2.50	0.78	7.97	0.121
		40-59	1.00	0.20	4.95	1.000	1.50	0.25	8.98	0.657
		over 60	3.00	0.81	11.08	0.099	1.28	0.48	3.43	0.627
	접종일자	May–Jul.	2.33	0.90	6.07	0.083	1.27	0.58	2.80	0.550
		Aug.–	2.00	0.60	6.64	0.258	4.00	0.85	18.84	0.080
	가입구분	건강보험	2.44	1.13	5.31	0.024	1.69	0.85	3.36	0.133
		의료급여	-	-	-	-	-	-	-	-
	요양병원입원	Yes	-	-	-	-	-	-	-	-
		No	2.20	1.04	4.65	0.039	1.69	0.85	3.36	0.133

④ Portal vein thrombosis

○ 바이러스전달체백신인 아스트라제네카백신의 1차 이상 접종자 수는 5,494,567명이 대상자로 선정되었으며, 얀센백신은 617,928명이 대상자로 선정되었다. mRNA백신인 화이자백신은 6,624,432명, 모더나백신은 2,676,019명이 대상자로 선정되었다.

○ 아스트라제네카백신과 모더나백신은 1차 접종 후 대조기간과의 비교에서 접종 후 위험기간 대비 발생건수의 증가(아스트라제네카백신: 위험기간 9건, 접종 후 대조기간 17건, 모더나백신: 위험기간 1건, 접종 후 대조기간 4건) 관찰되지 않았다. 그러나 화이자백신은 1차 접종 후 위험기간 대비 위험기간의 발생건의 증가가 관찰되었다(화이자백신: 위험기간 7건, 접종 후 대조기간 3건). 얀센백신은 전체 관찰기간 동안 Portal vein thrombosis 발생사례가 없었다.

○ 그러나 연구설계의 특성상 접종 후 대조기간은 모든 인구가 동일하게 적용되지 않으므로 상대적으로 짧은 관찰기간을 가진다. 이런 관찰기간의 차이를 보정할 경우 아스트라제네카백신, 모더나백신 및 화이자백신은 발생률비의 통계적 증가가 확인되지 않았다.

표 4-3-202. (Portal vein thrombosis) AstraZeneca백신 1회 이상 접종자 기초특성

AstraZeneca백신 1회 이상			N	% 또는 SD
계			5,494,567	100.00
성별		남자	2,649,122	48.21
		여자	2,845,445	51.79
연령	평균(표준편차)	전체	61.542	10.80
	13-19		143	0.00
	20-39		3563,52	6.49
	40-59		866,419	15.77
	60세 이상		4,271,653	77.74
가입구분		건강보험	5,360,647	97.56
		의료급여	133,920	2.44
요양병원입원여부		Yes	40,300	0.73
		No	5,454,267	99.27
Time to event (within risk interval)			12.33	3.84
Portal vein thrombosis 발생	All	pre-vaccination control interval	5	0.00019
		Risk interval	9	0.00034
		post-vaccination control interval	17	0.00064
	- person-time (days)	pre-vaccination control interval	115,385,907	
		Risk interval	115,385,907	
		post-vaccination control interval	114,823,004	
	13-19	pre-vaccination control interval	0	-
		Risk interval	0	-
		post-vaccination control interval	0	-
	20-39	pre-vaccination control interval	0	-
		Risk interval	0	-
		post-vaccination control interval	1	0.00004
	40-59	pre-vaccination control interval	0	-
		Risk interval	0	-
		post-vaccination control interval	1	0.00004
	Over 60	pre-vaccination control interval	5	0.00019
		Risk interval	9	0.00034
		post-vaccination control interval	15	0.00057

표 4-3-203. (Portal vein thrombosis) Johnson백신 1회 이상 접종자 기초특성

Johnson백신 1회 이상			N	% 또는 SD
계			617,928	100.00
성별		남자	529,474	85.69
		여자	88,454	14.31
연령	평균(표준편차)	전체	39.68	9.46
	13-19		0	-
	20-39		423,190	68.49
	40-59		150,344	24.33
	60세 이상		44,394	7.18
가입구분		건강보험	610,116	98.74
		의료급여	7,812	1.26
요양병원입원여부		Yes	1,188	0.19
		No	616,740	99.81
Time to event (within risk interval)			-	-
Portal vein thrombosis 발생	All	pre-vaccination control interval	0	-
		Risk interval	0	-
		post-vaccination control interval	0	-
	- person-time (days)	pre-vaccination control interval	12,967,605	
		Risk interval	12,967,605	
		post-vaccination control interval	12,967,597	
	13-19	pre-vaccination control interval	0	-
		Risk interval	0	-
		post-vaccination control interval	0	-
	20-39	pre-vaccination control interval	0	-
		Risk interval	0	-
		post-vaccination control interval	0	-
	40-59	pre-vaccination control interval	0	-
		Risk interval	0	-
		post-vaccination control interval	0	-
	Over 60	pre-vaccination control interval	0	-
		Risk interval	0	-
		post-vaccination control interval	0	-

표 4-3-204. (Portal vein thrombosis) Pifzer백신 1회 이상 접종자 기초특성

Pifzer백신 1회 이상			N	% 또는 SD
계			6,624,432	100.00
성별		남자	3,182,861	48.05
		여자	3,441,571	51.95
연령	평균(표준편차)	전체	41.76	13.67
	13-19		259,494	3.92
	20-39		2,615,625	39.48
	40-59		3,547,997	53.56
	60세 이상		201,316	3.04
가입구분		건강보험	6,503,912	98.18
		의료급여	120,520	1.82
요양병원입원여부		Yes	16,026	0.24
		No	6,608,406	99.76
Time to event (within risk interval)			12.29	8.06
Portal vein thrombosis 발생	All	pre-vaccination control interval	0	-
		Risk interval	7	0.00011
		post-vaccination control interval	3	0.00005
	- person-time (days)	pre-vaccination control interval	139,113,072	
		Risk interval	139,113,072	
		post-vaccination control interval	74,464,418	
	13-19	pre-vaccination control interval	0	-
		Risk interval	0	-
		post-vaccination control interval	0	-
	20-39	pre-vaccination control interval	0	-
		Risk interval	2	0.00003
		post-vaccination control interval	1	0.00002
	40-59	pre-vaccination control interval	0	-
		Risk interval	2	0.00003
		post-vaccination control interval	2	0.00003
	Over 60	pre-vaccination control interval	0	-
		Risk interval	3	0.00005
		post-vaccination control interval	0	-

표 4-3-205. (Portal vein thrombosis) Moderna백신 1회 이상 접종자 기초특성

Moderna백신 1회 이상			N	% 또는 SD
계			2,676,019	100.00
성별		남자	1,384,762	51.75
		여자	1,291,257	48.25
연령	평균(표준편차)	전체	42.83	12.95
	13-19		41,239	1.54
	20-39		1,023,981	38.27
	40-59		1,515,513	56.63
	60세 이상		95,286	3.56
가입구분		건강보험	2,619,337	97.88
		의료급여	56,682	2.12
요양병원입원여부		Yes	8,053	0.30
		No	2,667,966	99.70
Time to event (within risk interval)			14	-
Portal vein thrombosis 발생	All	pre-vaccination control interval	3	0.00011
		Risk interval	1	0.00004
		post-vaccination control interval	4	0.00015
	- person-time (days)	pre-vaccination control interval	56,196,399	
		Risk interval	56,196,399	
		post-vaccination control interval	32,990,161	
	13-19	pre-vaccination control interval	0	-
		Risk interval	0	-
		post-vaccination control interval	0	-
	20-39	pre-vaccination control interval	0	-
		Risk interval	0	-
		post-vaccination control interval	0	-
	40-59	pre-vaccination control interval	3	0.00011
		Risk interval	1	0.00004
		post-vaccination control interval	4	0.00015
	Over 60	pre-vaccination control interval	0	-
		Risk interval	0	-
		post-vaccination control interval	0	-

표 4-3-206. (Portal vein thrombosis) 자기-대조환자군 연구설계를 활용한 코로나19백신 1회 접종 후 발생률 비교

	Risk interval vs. pre-vaccination control interval				Risk interval vs. post-vaccination control interval			
	IRR	95% CI		*p*-value	IRR	95% CI		*p*-value
AstraZeneca	1.80	0.60	5.37	0.292	0.53	0.23	1.18	0.120
Pfizer	-	-	-	-	1.25	0.32	4.83	0.747
Moderna	0.33	0.03	3.20	0.3414	0.15	0.02	1.31	0.0861
Johnson	-	-	-	-	-	-	-	-

* Pfizer백신은 pre-vaccination control interval 동안, Johnson백신은 전체 관찰기간 동안 발생자 수 없음.

표 4-3-207. (Portal vein thrombosis) 자기-대조환자군 연구설계를 활용한 코로나19백신 1회 이상 접종 후 백신종류별, 세부군별 발생률 비교

			Risk interval vs. pre-vaccination control interval				Risk interval vs. post-vaccination control interval			
			IRR	95% CI		*p*-value	IRR	95% CI		*p*-value
AstraZeneca	성별	남자	1.20	0.37	3.93	0.763	0.50	0.19	1.32	0.162
		여자	-	-	-	-	0.60	0.14	2.50	0.481
	연령	13-19	-	-	-	-	-	-	-	-
		20-39	-	-	-	-	-	-	-	-
		40-59	-	-	-	-	-	-	-	-
		over 60	1.80	0.60	5.37	0.292	0.60	0.26	1.37	0.225
	접종일자	Feb.–Apr.	-	-	-	-	-	-	-	-
		May–Jul.	2.00	0.60	6.64	0.258	0.62	0.26	1.48	0.280
		Aug.–	1.00	0.06	15.99	1.000	0.47	0.04	5.13	0.532
	가입구분	건강보험	1.80	0.60	5.37	0.292	0.56	0.25	1.27	0.164
		의료급여	-	-	-	-	-	-	-	-
	요양병원입원	Yes	-	-	-	-	-	-	-	-
		No	1.80	0.60	5.37	0.292	0.53	0.23	1.18	0.120
Pfizer	성별	남자	-	-	-	-	1.34	0.26	6.92	0.725
		여자	-	-	-	-	1.07	0.10	11.77	0.957
	연령	13-19	-	-	-	-	-	-	-	-
		20-39	-	-	-	-	0.97	0.09	10.71	0.981
		40-59	-	-	-	-	0.55	0.08	3.88	0.546
		over 60	-	-	-	-	-	-	-	-
	접종일자	Feb.–Apr.	-	-	-	-	-	-	-	-
		May–Jul.	-	-	-	-	-	-	-	-
		Aug.–	-	-	-	-	0.53	0.11	2.64	0.439
	가입구분	건강보험	-	-	-	-	1.25	0.32	4.83	0.748
		의료급여	-	-	-	-	-	-	-	-
	요양병원입원	Yes	-	-	-	-	-	-	-	-
		No	-	-	-	-	1.25	0.32	4.83	0.748
Moderna	성별	남자	1.00	0.06	15.99	1.000	0.20	0.02	1.91	0.161
		여자	-	-	-	-	-	-	-	-
	연령	13-19	-	-	-	-	-	-	-	-
		20-39	-	-	-	-	-	-	-	-
		40-59	0.33	0.03	3.20	0.341	0.15	0.02	1.34	0.090
		over 60	-	-	-	-	-	-	-	-
	접종일자	May–Jul.	-	-	-	-	-	-	-	-
		Aug.–	0.50	0.05	5.51	0.571	0.19	0.02	1.85	0.154
	가입구분	건강보험	0.33	0.03	3.20	0.341	0.15	0.02	1.31	0.086
		의료급여	-	-	-	-	-	-	-	-
	요양병원입원	Yes	-	-	-	-	-	-	-	-
		No	0.33	0.03	3.20	0.341	0.20	0.02	1.88	0.158

			Risk interval vs. pre-vaccination control interval				Risk interval vs. post-vaccination control interval			
			IRR	95% CI		*p*-value	IRR	95% CI		*p*-value
Johnson	성별	남자	-	-	-	-	-	-	-	-
		여자	-	-	-	-	-	-	-	-
	연령	13-19	-	-	-	-	-	-	-	-
		20-39	-	-	-	-	-	-	-	-
		40-59	-	-	-	-	-	-	-	-
		over 60	-	-	-	-	-	-	-	-
	접종일자	May–Jul.	-	-	-	-	-	-	-	-
		Aug.–	-	-	-	-	-	-	-	-
	가입구분	건강보험	-	-	-	-	-	-	-	-
		의료급여	-	-	-	-	-	-	-	-
	요양병원입원	Yes	-	-	-	-	-	-	-	-
		No	-	-	-	-	-	-	-	-

⑤ Pulmonary embolism

○ 바이러스전달체백신인 아스트라제네카백신의 1차 이상 접종자 수는 5,481,400명이 대상자로 선정되었으며, 얀센백신은 617,364명이 대상자로 선정되었다. mRNA백신인 화이자백신은 6,617,265명, 모더나백신은 2,673,367명이 대상자로 선정되었다.

○ 얀센사의 백신은 1차 접종 후 대조기간과의 비교에서 접종 후 위험기간 대비 발생건수의 증가가 관찰되지 않았다(위험기간 15건, 접종 후 대조기간 19건). 그러나 아스트라제네카백신, 화이자백신 및 모더나백신은 1차 접종 후 위험기간 대비 위험기간의 발생건의 증가가 관찰되었다(아스트라제네카백신: 위험기간 486건, 접종 후 대조기간 465건, 화이자백신: 위험기간 305건, 접종 후 대조기간 127건, 모더나백신: 위험기간 80건, 접종 후 대조기간 55건).

○ 그러나 연구설계의 특성상 접종 후 대조기간은 모든 인구가 동일하게 적용되지 않으므로 상대적으로 짧은 관찰기간을 가진다. 이런 관찰기간의 차이를 보정할 경우 아스트라제네카백신, 얀센백신 및 모더나백신은 발생률비의 통계적 증가가 확인되지 않았으며, 화이자백신은 1회 접종 후 발생률비의 유의한 증가(IRR 1.29, 95% 신뢰구간 1.05-1.58 *p*-value=0.0170)가 확인되었다.

표 4-3-208. (Pulmonary embolism) AstraZeneca백신 1회 이상 접종자 기초특성

AstraZeneca백신 1회 이상			N	% 또는 SD
계			5,481,400	100.00
성별		남자	2,642,306	48.20
		여자	2,839,094	51.80
연령	평균(표준편차)	전체	61.46	10.80
	13-19		161	0.00
	20-39		359,719	6.56
	40-59		866,296	15.80
	60세 이상		4,255,224	77.63
가입구분		건강보험	5,348,271	97.57
		의료급여	133,129	2.43
요양병원입원여부		Yes	39,677	0.72
		No	5,441,723	99.28
Time to event (within risk interval)			12.29	5.67
Pulmonary embolism 발생	All	pre-vaccination control interval	295	0.01124
		Risk interval	486	0.01852
		post-vaccination control interval	465	0.01772
	- person-time (days)	pre-vaccination control interval	115,109,400	
		Risk interval	115,109,400	
		post-vaccination control interval	114,547,525	
	13-19	pre-vaccination control interval	0	-
		Risk interval	0	-
		post-vaccination control interval	0	-
	20-39	pre-vaccination control interval	1	0.00004
		Risk interval	5	0.00019
		post-vaccination control interval	3	0.00011
	40-59	pre-vaccination control interval	25	0.00095
		Risk interval	30	0.00114
		post-vaccination control interval	29	0.00111
	Over 60	pre-vaccination control interval	269	0.01025
		Risk interval	451	0.01719
		post-vaccination control interval	433	0.01650

표 4-3-209. (Pulmonary embolism) Johnson백신 1회 이상 접종자 기초특성

Johnson백신 1회 이상			N	% 또는 SD
계			617,364	100.00
성별		남자	529,028	85.69
		여자	88,336	14.31
연령	평균(표준편차)	전체	39.58	9.46
	13-19		0	-
	20-39		427,488	69.24
	40-59		145,857	23.63
	60세 이상		44,019	7.13
가입구분		건강보험	609,564	98.74
		의료급여	7,800	1.26
요양병원입원여부		Yes	1,168	0.19
		No	616,196	99.81
Time to event (within risk interval)			11.47	5.24
Pulmonary embolism 발생	All	pre-vaccination control interval	8	0.00130
		Risk interval	15	0.00243
		post-vaccination control interval	19	0.00308
	- person-time (days)	pre-vaccination control interval	12,964,644	
		Risk interval	12,964,644	
		post-vaccination control interval	12,964,636	
	13-19	pre-vaccination control interval	0	-
		Risk interval	0	-
		post-vaccination control interval	0	-
	20-39	pre-vaccination control interval	1	0.00016
		Risk interval	10	0.00162
		post-vaccination control interval	6	0.00097
	40-59	pre-vaccination control interval	0	-
		Risk interval	1	0.00016
		post-vaccination control interval	7	0.00113
	Over 60	pre-vaccination control interval	7	0.00113
		Risk interval	4	0.00065
		post-vaccination control interval	6	0.00097

표 4-3-210. (Pulmonary embolism) Pifzer백신 1회 이상 접종자 기초특성

Pifzer백신 1회 이상			N	% 또는 SD
계			6,617,265	100.00
성별		남자	3,179,204	48.04
		여자	3,438,061	51.96
연령	평균(표준편차)	전체	41.68	13.67
	13-19		268,952	4.06
	20-39		2,615,627	39.53
	40-59		3,547,720	53.61
	60세 이상		184,966	2.80
가입구분		건강보험	6,496,961	98.18
		의료급여	120,304	1.82
요양병원입원여부		Yes	15,903	0.24
		No	6,601,362	99.76
Time to event (within risk interval)			11.61	6.18
Pulmonary embolism 발생	All	pre-vaccination control interval	131	0.00198
		Risk interval	305	0.00461
		post-vaccination control interval	127	0.00192
	- person-time (days)	pre-vaccination control interval	138,962,565	
		Risk interval	138,962,565	
		post-vaccination control interval	74,375,822	
	13-19	pre-vaccination control interval	0	-
		Risk interval	3	0.00005
		post-vaccination control interval	0	-
	20-39	pre-vaccination control interval	9	0.00014
		Risk interval	25	0.00038
		post-vaccination control interval	8	0.00012
	40-59	pre-vaccination control interval	94	0.00142
		Risk interval	113	0.00171
		post-vaccination control interval	85	0.00128
	Over 60	pre-vaccination control interval	28	0.00042
		Risk interval	164	0.00248
		post-vaccination control interval	34	0.00051

표 4-3-211. (Pulmonary embolism) Moderna백신 1회 이상 접종자 기초특성

Moderna백신 1회 이상			N	% 또는 SD
계			2,673,367	100.00
성별		남자	1,383,312	51.74
		여자	1,290,055	48.26
연령	평균(표준편차)	전체	42.76	12.96
	13-19		45,254	1.69
	20-39		1,023,567	38.29
	40-59		1,514,780	56.66
	60세 이상		89,766	3.36
가입구분		건강보험	2,616,777	97.88
		의료급여	56,590	2.12
요양병원입원여부		Yes	8,008	0.30
		No	2,665,359	99.70
Time to event (within risk interval)			10.88	6.40
Pulmonary embolism 발생	All	pre-vaccination control interval	46	0.00172
		Risk interval	80	0.00299
		post-vaccination control interval	55	0.00206
	- person-time (days)	pre-vaccination control interval	56,140,707	
		Risk interval	56,140,707	
		post-vaccination control interval	32,952,865	
	13-19	pre-vaccination control interval	0	-
		Risk interval	1	0.00004
		post-vaccination control interval	0	-
	20-39	pre-vaccination control interval	2	0.00007
		Risk interval	8	0.00030
		post-vaccination control interval	3	0.00011
	40-59	pre-vaccination control interval	33	0.00123
		Risk interval	60	0.00224
		post-vaccination control interval	39	0.00146
	Over 60	pre-vaccination control interval	11	0.00041
		Risk interval	11	0.00041
		post-vaccination control interval	13	0.00049

표 4-3-212. (Pulmonary embolism) 자기-대조환자군 연구설계를 활용한 코로나19백신 1회 접종 후 발생률 비교

	Risk interval vs. pre-vaccination control interval				Risk interval vs. post-vaccination control interval			
	IRR	95% CI		*p*-value	IRR	95% CI		*p*-value
AstraZeneca	1.65	1.43	1.90	<0.0001	1.00	0.88	1.13	0.9390
Pfizer	2.33	1.90	2.86	<0.0001	1.29	1.05	1.58	0.0170
Moderna	1.74	1.21	2.50	0.0028	0.85	0.61	1.20	0.3668
Johnson	1.88	0.80	4.42	0.1510	0.79	0.40	1.55	0.4937

표 4-3-213. (Pulmonary embolism) 자기-대조환자군 연구설계를 활용한 코로나19백신 1회 이상 접종 후 백신종류별, 세부군별 발생률 비교

			Risk interval vs. pre-vaccination control interval				Risk interval vs. post-vaccination control interval			
			IRR	95% CI		*p*-value	IRR	95% CI		*p*-value
AstraZeneca	성별	남자	1.50	1.24	1.81	<0.0001	0.91	0.78	1.08	0.285
		여자	1.89	1.50	2.38	<0.0001	1.27	1.03	1.55	0.023
	연령	13-19	-	-	-	-	-	-	-	-
		20-39	5.00	0.58	42.80	0.142	3.97	1.12	14.08	0.033
		40-59	1.20	0.71	2.04	0.501	1.01	0.61	1.69	0.955
		over 60	1.68	1.44	1.95	<0.0001	1.04	0.91	1.19	0.555
	접종일자	Feb.–Apr.	1.31	0.86	1.98	0.207	0.78	0.54	1.13	0.193
		May–Jul.	1.70	1.45	2.00	<0.0001	1.13	0.98	1.30	0.103
		Aug.–	1.70	0.98	2.95	0.060	0.72	0.46	1.12	0.148
	가입구분	건강보험	1.65	1.43	1.92	<0.0001	1.05	0.93	1.20	0.428
		의료급여	1.53	0.80	2.94	0.198	0.82	0.47	1.42	0.479
	요양병원입원	Yes	1.07	0.52	2.22	0.853	1.36	0.62	2.96	0.442
		No	1.68	1.45	1.94	<0.0001	1.03	0.91	1.17	0.628
Pfizer	성별	남자	1.83	1.41	2.39	<0.0001	1.15	0.87	1.52	0.333
		여자	3.21	2.32	4.46	<0.0001	1.47	1.08	2.00	0.015
	연령	13-19	-	-	-	-	-	-	-	-
		20-39	2.78	1.30	5.95	0.009	1.52	0.68	3.36	0.305
		40-59	1.20	0.91	1.58	0.187	0.73	0.55	0.96	0.026
		over 60	5.86	3.92	8.74	<0.0001	3.07	2.12	4.44	<0.0001
	접종일자	Feb.–Apr.	6.05	2.76	13.26	<0.0001	5.83	3.54	9.62	<0.0001
		May–Jul.	2.66	1.68	4.22	<0.0001	1.27	0.99	1.63	0.058
		Aug.–	0.77	0.59	0.99	0.045	2.34	1.90	2.90	<0.0001
	가입구분	건강보험	2.34	1.90	2.90	<0.0001	1.27	1.03	1.58	0.026
		의료급여	2.11	0.96	4.67	0.065	1.51	0.63	3.59	0.353
	요양병원입원	Yes	3.50	0.73	16.85	0.118	2.01	0.42	9.66	0.385
		No	2.31	1.88	2.84	<0.0001	1.28	1.04	1.57	0.022
Moderna	성별	남자	1.67	1.08	2.57	0.020	0.84	0.56	1.26	0.402
		여자	1.92	0.98	3.76	0.056	0.90	0.48	1.69	0.752
	연령	13-19	-	-	-	-	-	-	-	-
		20-39	4.00	0.85	18.84	0.080	1.47	0.39	5.54	0.570
		40-59	1.82	1.19	2.78	0.006	0.93	0.62	1.38	0.705
		over 60	1.00	0.43	2.31	1.000	0.66	0.29	1.46	0.303
	접종일자	May–Jul.	1.57	0.61	4.05	0.350	0.88	0.36	2.20	0.789
		Aug.–	1.82	1.22	2.70	0.003	0.89	0.61	1.29	0.526
	가입구분	건강보험	1.77	1.22	2.57	0.003	0.86	0.60	1.22	0.392
		의료급여	1.33	0.30	5.96	0.706	0.82	0.18	3.65	0.790
	요양병원입원	Yes	3.00	0.31	28.84	0.341	-	-	-	-
		No	1.71	1.18	2.47	0.004	0.82	0.58	1.16	0.266

			Risk interval vs. pre-vaccination control interval				Risk interval vs. post-vaccination control interval			
			IRR	95% CI		*p*-value	IRR	95% CI		*p*-value
Johnson	성별	남자	2.17	0.82	5.70	0.117	0.76	0.37	1.57	0.467
		여자	1.00	0.14	7.10	1.000	1.00	0.14	7.10	1.000
	연령	13-19	-	-	-	-	-	-	-	-
		20-39	10.00	1.28	78.12	0.028	1.65	0.60	4.54	0.333
		40-59	-	-	-	-	0.14	0.02	1.16	0.069
		over 60	1.75	0.51	5.98	0.372	1.17	0.39	3.47	0.782
	접종일자	May–Jul.	1.57	0.61	4.05	0.350	1.22	0.51	2.95	0.655
		Aug.–	0.25	0.03	2.24	0.215	0.80	0.32	2.03	0.638
	가입구분	건강보험	1.88	0.80	4.42	0.151	0.79	0.40	1.55	0.494
		의료급여	-	-	-	-	-	-	-	-
	요양병원입원	Yes	-	-	-	-	0.50	0.05	5.51	0.571
		No	1.75	0.73	4.17	0.207	0.82	0.41	1.67	0.591

나. 인과적 기준에 따른 인과성의 근거평가

▣ COVID-19 Vaccine and venous thromboembolism

기준(Criterion)		증거(Evidence)	충족 여부 (Met or not)
Hill	Committee of US Surgeon General		
관련성의 강도 (Strength of association)	관련성의 강도 (Strength of association)	• 영국에서 발표한 자기대조군연구에서 2020년 12월부터 2021년 4월 24일까지 AstraZeneca 백신 접종자(19,608,008명), Pfizer 백신 접종자(9,513,625명)와 COVID-19 감염자(1,758,095명)에서 혈소판감소증과 혈전색전증의 위험도를 조사하여 AstraZeneca 백신 접종 8-14일 째 정맥혈전색전증의 발생위험도 증가(IRR 1.10, 95% CI 1.02-1.18) 및 COVID-19 감염자에서의 정맥혈전색전증 위험도 증가(IRR 13.86, 95% CI 12.76-15.05)를 확인하였으나 Pfizer 백신 접종 후에는 위험도가 증가하지 않았고, AstraZeneca 백신 접종 후 발생하는 정맥혈전색전증은 혈소판감소증과 동반하여 나타남을 확인하였다(IRR 1.34, 95% CI 0.99-1.83). [BMJ. 2021 Aug 26;374:n1931.] • 유럽 데이터(EudraVigilance European database)를 통해 AstraZeneca 백신 접종자와 Pfizer 백신 접종자에서 혈소판감소증, 출혈 및 혈전증 발생빈도를 분석한 결과 Pfizer 접종의 경우 백만 접종 당 33건의 이상반응, AstraZeneca 접종의 경우 백만 접종당 151건의 이상반응이 보고되었고 Pfizer 백신 접종자의 혈전증 발생빈도는 백신미접종자보다 낮았으며 AstraZeneca 백신 접종자는 Pfizer 백신 접종자에 비해 폐혈전색전증의 fold risk가 크게 증가하였다(18-64세 18.8, 95% CI 4.3-5.1, 65세 이상 4.0, 95% CI 3.7-4.2). 그러나 이는 AstraZeneca 백신 접종 후 Pfizer 백신 접종 후에 비해 폐혈전색전증의 발생이 더 많았다는 결과일 뿐 백신 접종 자체가 미접종 상태에 비해 폐혈전색전증의 빈도를 증가시킨다는 결과가 아니다. [J Autoimmun. 2021 Aug;122:102685.] • EudraVigilance European database를 2021년 6월 23일까지 더 축적하여 AstraZeneca, Pfizer 백신과 함께 Janssen 백신까지 함께 재분석한 결과 Pfizer 백신과 비교할 때 AstraZeneca 백신과 비슷한 정도로 Janssen 백신 접종 후 발생하는 venous thrombotic event가 많았다는 결과를 발표 하였다. 18-64세, 64세 초과로 연령군을 나누어 분석하여도 두 군 모두 Pfizer 백신에 비해 AstraZeneca 백신과 Janssen 백신 접종 후 thromboembolic disease와 venous thrombotic event가 많았다. [J Autoimmun. 2021 Dec;125:102742.] • 2020년 12월 14일부터 2021년 1월 26일까지 US health plans 8개에서 모집된 데이터를 토대로 발표된 연구에서 Pfizer 백신과 Moderna 백신의 1, 2차 접종으로부터 21일째까지를 risk interval로 설정하여 이상반응의 반응을 분석하였다. venous thromboembolism의 adjusted rate ratio는 1.16 (95% CI 1.00-1.34)이었으나 2-sided P value는 0.05로 유의하지 않았다. [JAMA. 2021 Oct 12;326 (14):1390-1399.] • 프랑스에서 75세 이상의 Pfizer 백신 접종자를 대상으로 혈전증 관련 이상반응을 분석한 연구에서 Pfizer 백신 1, 2차 접종 후 pulmonary embolism의 발생은 1차 접종 후 RI 0.85 (95% CI 0.75-0.96), 2차 접종 후 RI 1.10 (95% CI 0.95-1.26)으로 발생빈도의 증가를 보이지 않았다. [JAMA. 2022 Jan 4;327 (1):80-82.] • 영국에서 수행된 national cohort study에서 연령별로 AstraZeneca 백신과 Pfizer 백신 접종 후 발생하는 venous thromboembolism의 빈도를 분석하였을 때 15-39세와 40-64세 군에서 모두 AstraZeneca 백신 접종 4일 째부터 27일째까지 유의하게 venous thromboembolism의 발생이 증가하였으며 Pfizer 백신의 경우 venous thromboembolism의 발생이 증가하지 않았다. [Lancet Reg Health Eur. 2022 Feb;13:100260.]	not

기준(Criterion)		증거(Evidence)	충족 여부 (Met or not)
Hill	Committee of US Surgeon General		
일관성 (Consistency)	결과의 반복성 (Replication of the findings)	위의 5개 연구에서 mRNA 백신은 venous thromboembolism의 발생률 증가와 관련성이 없으며 AstraZeneca 백신과 Janssen 백신 접종 후에는 mRNA 백신에 비해 venous thromboembolism이 증가한다는 결과가 반복적으로 일관되게 보고되나 백신 미접종자에 비해 발생이 증가한다는 결과는 일관되게 보고되고 있지 않다.	not
특이성 (Specificity)	연관성의 특이성 (Specificity of the association)	venous thromboembolism의 전통적인 위험인자가 없이 발생한 경우 특이적인 연관성을 갖는다고 볼 수도 있으나 기존에 venous thromboembolism의 발생원인을 뚜렷하게 알 수 없는 unprovoked venous thromboembolism이라는 개념이 있으며 실제 venous thromboembolism의 원인을 찾을 수 없는 경우가 많으므로 백신접종과의 특이적인 연관성을 갖는다고 설명하기는 어렵다.	not
시간적 선후 관계 (Temporality)	시간적 선후 관계(Temporal relationship)	AstraZeneca 백신 접종 후 risk interval 21일 간 백신 접종 전 대조기간에 비해 venous thromboembolism이 증가하였다는 보고가 있으나 다른 백신에 대해서는 그러한 결과를 보이지 않는다.	not
생물학적 용량-반응 관계 (Biologic gradient)	용량-반응 관계 (Dose-response relationship)	백신의 용량을 증가시켜서 정맥혈전색전증이 더 발생하였다는 연구는 시행된 적이 없다. 백신을 1회 더 접종하였을 때 정맥혈전색전증이 더 많이 발생하는 경향을 보이지는 않으며 오히려 AstraZeneca 백신의 경우 1차 접종 후 thromboembolic event가 많이 발생하였다.	not
개연성 (Plausibility)	생물학적 개연성 (Biological plausibility)	백신 접종 후 발생하는 Vaccine-induced immune thrombotic thrombocytopenia (VITT)은 platelet factor 4 (PF4, CXCL4)에 대한 항체에 의해 발생한다. 이 항체는 면역글로불린 G로서 혈소판 표면에 존재하는 RcyIIa 수용체에 low affinity를 가져 혈소판을 활성화시키며 궁극적으로는 응고계를 과활성화시키고 임상적으로 유의미한 혈전색전증을 발생시키게 된다. 매개물질들이 분비되어 빈맥, 관상동맥의 연축 등을 유발하는 것으로 설명된다. AstraZeneca 백신과 Janssen 백신에서 VITT가 발생하는 원인으로 최근 연구자들이 주장하는 가설은 제조과정에서 DNA snippets나 바이러스 배양에 쓰이는 proteins 등의 불순물이 백신 내에 잔류하여 PF4와 interaction을 하여 clump를 생성한다는 것이다. 또는 일부 연구자들은 아데노바이러스 자체가 혈소판에 결합하고 혈소판의 depletion을 유도한다고 주장하기도 한다. [Research and Practice in Thrombosis and Haemostasis. 2021;5 (SUPPL2).] [Blood. 2007 Apr 1;109 (7):2832-9.]	met
기존 지식과의 일치성 (Coherence to previous knowledge)	기존 지식과의 일치성 (Consistency of other knowledge)	기존에 개발되었던 백신 플랫폼들에서 백신 접종 후 발생하는 혈전증은 보고되지 않았다.	not
실험 (Experiment)		동물시험 등 특별한 시험은 시행된 적이 없다.	not
유사성 (Analogy)		아데노바이러스에 의해 혈소판감소증이 발생할 수 있다는 것은 이전에 보고된 바 있으나 혈전증을 동반하는 VITT는 이전에 보고된 바 없는 새로운 현상이다.	not
	가능한 다른 해석에 대한 고려 (Consideration of alternative explanations)	다른 해석은 고려하기 어렵다.	not
	노출의 중단 (Cessation of exposure)	추후 백신접종이 끝나거나, 전혀 새로운 백신이 개발될 경우 노출의 중단에 대한 결과를 알 수 있을 것이다.	not

12) 대뇌정맥동혈전증

▣ 요약

▶ 코로나19백신과 대뇌정맥동혈전증 간의 연관성을 평가하기 위하여 대뇌정맥동혈전증의 코로나19백신 접종 시행 이전 10년간의 발생추이로 접종 시행 이후 11개월간의 예상발생률을 계산하고, 실제 관측된 발생률을 비교함.

▶ 대뇌정맥동혈전증이 발생한 환자에서 백신 접종이 지연되거나 중단되어 발생하는 비뚤림의 가능성과, 대뇌정맥동혈전증 발생 직후 사망이 관찰기간에 미치는 영향을 반영하기 위해 modified Self-Controlled Case Series 설계를 이용한 분석을 수행하였음. 이를 통해 코로나19백신 접종 후 위험구간에서의 대뇌정맥동혈전증 발생위험이 대조구간에 비하여 더 높은 지를 확인하였으며, 이와 함께 기초특성에 따른 소그룹분석과 위험구간을 조정한 민감도분석을 수행하였음.

▶ 예측발생률 대비 관찰발생률비를 산출한 결과 전반적인 대뇌정맥동혈전증 발생의 유의한 증가가 관찰되었음. 소그룹분석 결과 30–39세 남성, 50–64세 남성에서 유의한 발생률의 증가가 나타남.

▶ mSCCS 연구설계를 이용한 연관성 분석 결과 코로나19백신 접종 후 대조구간 대비 위험구간(28일)에서의 대뇌정맥동혈전증 발생위험이 IRR 1.41(95% CI 1.01-1.95)로 유의한 위험증가가 나타남. 기저특성에 따라 분석한 소그룹분석 결과에서는 30–49세, 50–64세 연령에서 위험구간에서의 발생위험이 대조구간 대비 각각 1.86배(95% CI, 1.01-3.42), 2.53배(95% CI, 1.40-4.58)로 유의하게 높아지는 것으로 나타났으며, 여성에서 IRR이 1.84 (95% CI, 1.14-2.96)로 유의하게 높았음. 혈소판감소증이 동반되지 않은 대뇌정맥동혈전증의 경우 위험구간에서의 발생위험이 IRR 1.45 (95% CI, 1.04-2.01)로 유의한 위험 증가가 나타남. 위험구간을 조정하면서 수행한 민감도분석에서는 기존의 28일 위험구간 이외에 위험구간을 35일로 설정했을 때 IRR 1.55 (95% CI, 1.13-2.13)로 통계적으로 유의한 위험의 증가가 나타남.

▶ 아스트라제네카백신 접종과 혈소판감소증이 동반되지 않은 대뇌정맥동혈전증 간의 관련성에 대한 추가 분석을 수행한 결과, 아스트라제네카백신 접종 후 대조구간 대비 위험구간에서의 (혈소판 감소증이 없는) 대뇌정맥동혈전증 발생위험은 IRR 2.25 (95% CI, 1.11-4.55)로 유의하게 증가하였음. 소그룹분석 결과 50–64세 연령에서 IRR 3.77 (95% CI, 1.32-10.77), 여성에서 IRR 2.93 (95% CI, 1.03-8.32)으로 유의한 위험 증가가 있었음. 기저질환으로 고혈압이 있는 경우와 찰슨동반질환지수가 5점 미만인 경우에 각각 IRR 3.34 (95% CI, 1.27-8.77), IRR 2.56 (95% CI, 1.23-5.33)으로 위험구간 내 발생위험이 유의하게 높았음. 민감도 분석 결과 28일, 35일, 42일 위험구간에서 각각 IRR 2.25 (95% CI, 1.11-4.55), IRR 2.30 (95% CI, 1.17-4.52), IRR 2.43 (95% CI, 1.15-5.13)로 통계적으로 유의한 발생률의 증가가 나타남.

가. 관찰발생률/기대발생률

(1) 분석방법

○ 코로나19백신 접종과 잠재적으로 관련된 질환 대뇌정맥동혈전증의 약 10년간 발생률 추세를 분석하여 2021년과 2022년의 예상 발생률을 제시하고, 실제 관측된 발생률과의 비를 통해 백신 접종이 질환 발생에 영향을 주는지에 대해 평가하고자 2011년부터 2022년의 국민건강보험공단의 청구데이터베이스를 조사하였음.

○ 연구에 포함된 대상자는 2011년 1월부터 2022년 1월까지의 월별 건강보험 청구자료 내에 대뇌정맥동혈전증으로 입원력이 있는 경우로 자세한 내용은 아래와 같음.

대뇌정맥동혈전증	
정의	입원시 주상병 또는 모든 부상병에 대뇌정맥동혈전증 관련 코드(ICD-10, I63.6, I67.6, O22.5, O87.3, G08.x)를 포함하여 2일 이상 입원력이 있는 환자로 CT, MRI, CTV 또는 MRV 영상검사를 시행한 경우
ICD-10	I63.6, I67.6, O22.5, O87.3
수가코드	(Computed Tomography) HA441, HA451, HA461, HA471, HA511, HA521, HA531, HA551, HA561, HA851, HA533 (Magnetic Resonance Imaging) HI101, HI135, HI201, HI301, HI401, HI501, HI535, HJ101, HJ201, HJ301, HJ401, HJ501, HJ535

○ 대뇌정맥동혈전증의 월간 발생 수를 월별 건강보험적용인구로 나누어 인구 10만 명당 월간 발생률을 계산하였음. ARIMA (자기회귀통합이동평균) 모델을 사용하여 관찰된 발생률로 예측모델을 구성하였고, 2021년 3월부터 2022년 1월까지의 예측 발생률과 95% 신뢰구간을 산출하였음. 또한 성별, 연령별 월간 발생률을 산출하였음.

(2) 분석 결과

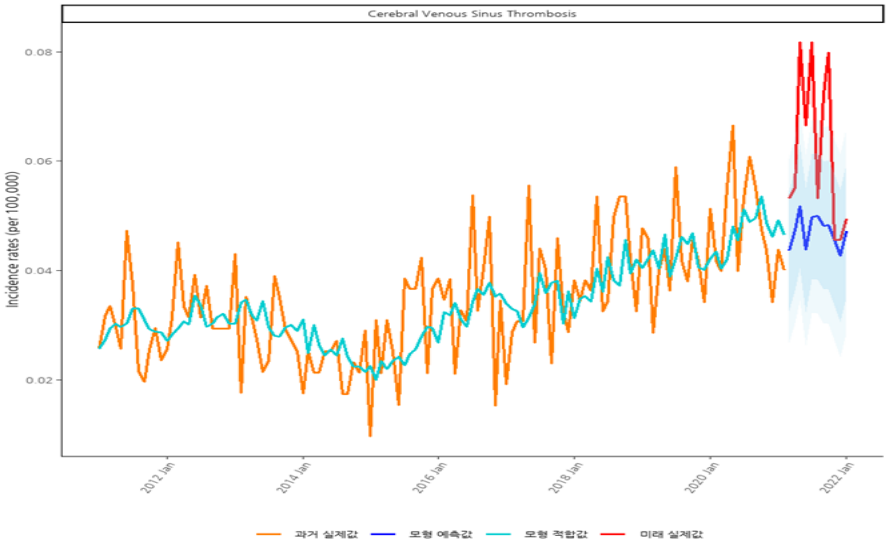


그림 4-3-78. Observed and predicted incidences of cerebral venous sinus thrombosis

○ 2021년 3월부터 2022년 1월까지 11개월간의 전반적인 대뇌정맥동혈전증 발생률 예측치는 100,000명당 0.047명이었으며, 실제 발생률 관측치는 100,000명당 0.062명으로 나타남. 따라서 예측값 대비 실제 관찰값의 발생률비는 1.319 (95% CI: 1.124, 1.549)로, 유의수준 0.05에서 통계적으로 유의하게 높게 발생한 것으로 나타남.



그림 4-3-79. Observed and predicted incidences of cerebral venous sinus thrombosis by sex and age groups

○ 2021년 3월부터 2022년 1월까지 11개월간의 전반적인 대뇌정맥동혈전증 발생률 예측치를 성별 및 연령군별로 구하고, 관찰된 발생률과 비교한 결과 일부 군에서 유의한 증가가 확인되었음. 남성 30–39세에서 발생률비는 2.250 (1.217, 4.343), 남성 50-64세에서 발생률비는 1.667 (1.104, 2.546)로 유의수준 0.05에서 통계적으로 유의한 발생률의 증가가 확인되었음.

나. 연관성 분석

(1) 연구방법

○ 대뇌정맥동혈전증 조작적 정의

- 입원 시 주상병 또는 모든 부상병에 대뇌정맥동혈전증 관련 상세진단명 코드를 포함하여 2일 이상 입원력이 있는 환자로 CT, MRI, CTV 또는 MRV 영상검사를 시행한 경우

대뇌정맥동혈전증 관련 ICD-10 code
I63.6 - Cerebral infarction due to cerebral venous thrombosis, nonpyogenic
I67.6 - Nonpyogenic thrombosis of intracranial venous system
O22.5 - Cerebral venous thrombosis in pregnancy
O87.3 - Cerebral venous thrombosis in the peurperium
G08 - Intracranial and intraspinal phlebitis and thrombophlebitis

(선정기준)

1. 2021년 1월 1일부터 2022년 1월 31일까지 주상병 또는 모든 부상병에서 대뇌정맥동혈전증(ICD-10 code: I63.6, I67.6, O22.5, O87.3, G08.x)으로 청구된 환자로 CT, MRI, CTV 또는 MRV로 영상검사를 시행하고, 2일 이상 입원진료를 받은 경우
2. 대뇌정맥동혈전증으로 인한 입원 당시 행정연령(출생년도 기준) 기준 19세 이상

(제외기준)

- 대뇌정맥동혈전증 발생 이전 1년 기간 동안 기존 대뇌정맥동혈전증으로 진단받았던 환자
- 대뇌정맥동혈전증 발생 이전 7일 이내 질병이환 및 사망의 외인(ICD-10, V00-Y99) 이력이 있었던 환자
- 관찰기간 내 코로나19로 확진된 환자
- 외국인
- 코로나19백신 임상시험 대상자 및 국외접종자(1, 2, 3차 접종 한 번이라도 국외 접종인 경우)
- 백신 접종 이력이 누락된 경우(1차 또는 2차 접종정보 누락자; ex. 해외 접종자)
- 동일 차수에 2회 이상 접종한 환자

(대뇌정맥동혈전증 관련 검사코드)

Computed Tomography	
HA441	일반전산화단층영상진단-두부-제한적 CT
HA451	일반전산화단층영상진단-두부-조영제를사용하지 않는 경우
HA461	일반전산화단층영상진단-두부-조영제를사용하는 경우
HA471	일반전산화단층영상진단-두부(이중, 삼중, 삼차원CT, CT혈관, 관절관 또는 강내조영촬영, Cine, 뇌조CT)
HA511	일반전산화단층영상진단-두부-특수검사-이중시기 또는 삼중시기
HA521	일반전산화단층영상진단-두부-특수검사-삼차원
HA531	일반전산화단층영상진단-두부-특수검사-CT 혈관조영
HA551	일반전산화단층영상진단-두부-특수검사-Cine CT
HA561	일반전산화단층영상진단-두부-특수검사-뇌조 CT
HA851	일반전산화단층영상진단-두부-중재적시술유도 제2회부터
HA533	일반전산화단층영상진단-경부-특수검사-CT 혈관조영

Magnetic Resonance Imaging	
HI101	자기공명영상진단-기본검사-뇌-일반-촬영료 등
HI135	자기공명영상진단-기본검사-혈관[동맥 또는 정맥]-뇌혈관-일반-촬영료 등
HI201	자기공명영상진단-기본검사-뇌-조영제 주입 전·후 촬영 판독-촬영료 등
HI301	자기공명영상진단-기본검사-뇌-중재적시술유도제2회부터-촬영료 등
HI401	자기공명영상진단-기본검사-뇌-제한적 MRI(방사선 치료범위 및 위치결정 등)-촬영료 등
HI501	자기공명영상진단-기본검사-뇌-3차원자기공명영상을 실시한 경우-촬영료 등
HI535	자기공명영상진단-기본검사-혈관[동맥 또는 정맥]-뇌혈관-3차원자기공명영상을 실시한 경우-촬영료 등
HJ101	자기공명영상진단-기본검사-뇌-일반-판독료
HJ201	자기공명영상진단-기본검사-뇌-조영제 주입 전·후 촬영 판독-판독료
HJ301	자기공명영상진단-기본검사-뇌-중재적시술유도 제2회부터-판독료
HJ401	자기공명영상진단-기본검사-뇌-제한적 MRI(방사선 치료범위 및 위치결정 등)-판독료
HJ501	자기공명영상진단-기본검사-뇌-3차원자기공명영상을 실시한 경우-판독료
HJ535	자기공명영상진단-기본검사-혈관[동맥 또는 정맥]-뇌혈관-3차원자기공명영상을 실시한 경우-판독료

(2) 분석내용

○ modified Self-controlled case series (mSCCS) 연구설계

• 코로나19백신 접종 후 대뇌정맥동혈전증 발생위험 평가를 위하여, 대뇌정맥동혈전증이 발생한 환자에서 백신 접종이 지연되거나 중단되어 발생하는 비뚤림의 가능성을 고려한 modified self-controlled case series study를 수행하였음. 이 모델에서는 백신 접종과 관계없이 관찰기간 내에 결과변수가 발생한 환자들을 대상자로 선정하고 연관성 분석을 수행함. 2021년 1월 1일부터 2022년 1월 31일까지를 관찰기간으로 두고, 코로나19백신 접종 후 관찰기간 내 위험구간과 위험구간을 제외한 대조구간에서의 대뇌정맥동혈전증 발생위험을 비교함. 위험구간은 접종 후 1–28일로 설정하였음.

○ 기술분석

• 분석에 포함된 대뇌정맥동혈전증 환자의 성별, 연령, 동반질환 및 백신 투여 횟수와 종류를 확인함.

• 코로나19백신 접종과 대뇌정맥동혈전증 발생시기의 분포 및 시간간격을 확인함.

○ 연관성 분석

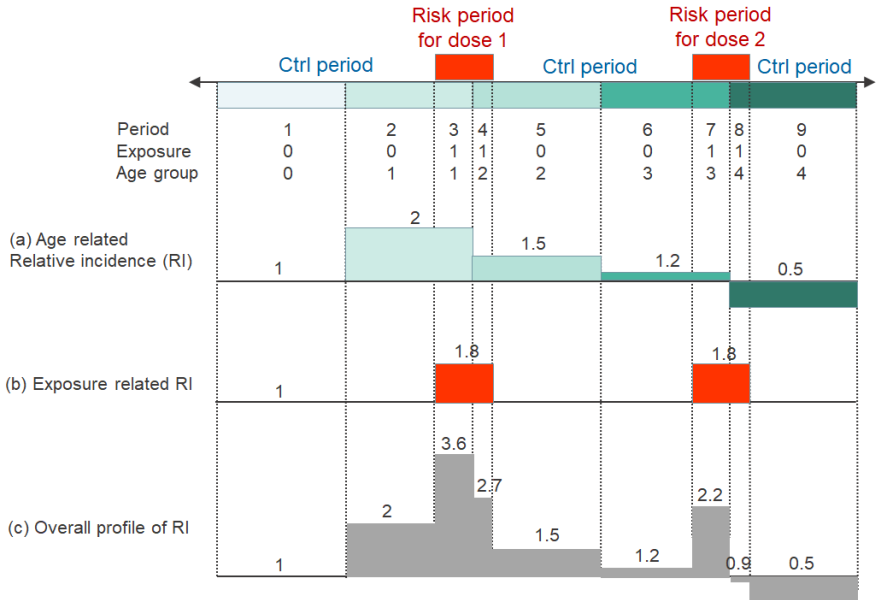
• 대뇌정맥동혈전증 발생이 COVID-19백신 접종에 미치는 영향을 고려

- 자기대조환자군 연구설계상 event independent exposure를 가정하기때문에 event가 발생한 대상자에서 백신 접종을 일정 기간 미루거나 취소하는 event dependent exposure가 존재하는 경우에는 이로 인한 비뚤림이 발생할 수 있음. 본 연구에서 대뇌정맥동혈전증 발생 전후 백신 접종률에 차이를 보이는 경우 이를 고려하기 위해 대뇌정맥동혈전증 발생 이후에는 백신 접종이 발생하지 않는다는 반사실적 조건 하에서 unbiased estimating equations을 산출함.

• 대뇌정맥동혈전증 발생 직후 사망으로 인해 관찰기간에 미치는 영향을 고려

- 자기대조환자군 연구설계상 event independent observation period를 고려하기 때문에 event 발생이 관찰기간에 영향을 미치는 경우 이로 인한 비뚤림이 발생할 수 있음. Event related censoring이 5% 이내인 경우 비뚤림은 미미하기 때문에 대뇌정맥동혈전증에 따른 알려진 사망률 및 자료 내에서 대뇌정맥동혈전증 발생 이후 사망이 증가하는 양상을 평가함. 일정 기간(7일, 14일, 28일, 60일, 90일, 120일) 간격으로 대뇌정맥동혈전증 발생이 해당 기간의 사망에 미치는 영향을 평가하여 대뇌정맥동혈전증 발생으로 인한 사망으로 확인되는 경우 관찰을 종료(censor)하지 않고 관찰기간 끝까지 사망하지 않은 것으로 처리함.

• 아울러 관찰기간을 일정 간격으로 나누어 기간에 따른 결과변수 발생위험도 변화를 보정한 결과를 산출하였음.



* 접종 후 일정 기간을 위험구간으로 두고, 2021년 1월 1일부터 2022년 1월 31일까지의 관찰기간 중 위험구간이 아닌 구간을 대조구간으로 설정함. 관찰기간을 일정 간격으로 나누어 기간에 따른 결과변수 발생위험도 변화를 보정한 결과를 산출함. (a): 연령에 따른 상대위험도 (b): 노출(백신접종)에 따른 상대위험도 (c): 보정 상대위험도(a*b)

그림 4-3-80. mSCCS를 적용한 Primary analysis 분석 도식

○ 소그룹분석(Subgroup analysis)

• 성별, 연령군(18-29세/30-49세/50-64세/65-74세/75세 이상), 백신종류, 기저질환, 혈소판 감소증 동반여부에 따라 나누어 각각의 그룹에서의 대뇌정맥동혈전증 발생위험을 평가함.

○ 민감도분석(Sensitivity analysis)

• 위험구간의 길이를 접종 후 1–7일, 1–14일, 1–21일, 1–28일, 1–35일, 1–42일, 1–49일, 1–56일로 각각 설정하여 백신접종 후 위험구간에서 대뇌정맥동혈전증의 발생 위험을 관찰기간 내 대조구간에서의 대뇌정맥동혈전증 발생률과 비교함으로써 발생률비(incidence rate ratio, IRR)를 산출하였음.

(3) 연관성 분석결과

○ **연구대상자 선정**

- 2021년 1월 1일부터 2022년 1월 31일까지 대뇌정맥동혈전증으로 2일 이상 입원하여 입원기간 내 CT 또는 MRI 검사를 시행한 환자는 503명이었음.
- 대상자 중 입원 이전 1년간 대뇌정맥동혈전증으로 진단받은 환자, 대뇌정맥동혈전증 발생 이전 7일 이내에 질병이환 및 사망의 외인 이력이 있었던 환자, 관찰기간 내 코로나19 확진 환자를 제외한 관찰기간 내 대뇌정맥동혈전증이 처음 발생한 환자는 383명이었으며, 이중 외국인, 코로나19백신 임상시험 참가자, 코로나19백신 1차 접종정보 누락자, 동일 차수에 2회 이상 접종자를 제외한 373명을 대뇌정맥동혈전증 분석대상자로 포함하였음. 이 중 코로나19백신 접종자는 285명, 비접종자는 88명이었음.

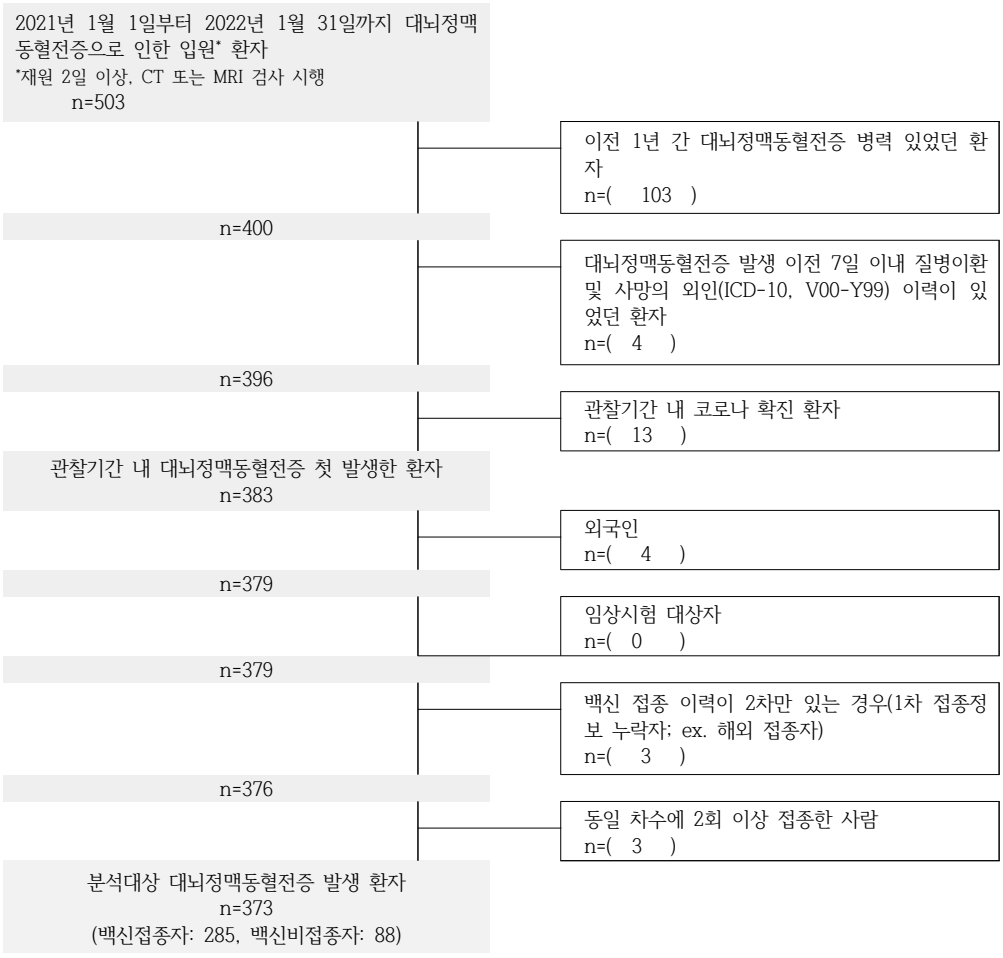


그림 4-3-81. 대뇌정맥동혈전증 연구대상자 선정 Flow chart

○ **대뇌정맥동혈전증 발생 환자의 인구학적 특성**

• 2021년 1월부터 2022년 1월까지 대뇌정맥동혈전증이 발생한 환자 373명의 인구학적 특성은 다음 표와 같았음.

표 4-3-214. 대뇌정맥동혈전증 발생 환자에서 코로나19백신 접종한 경우와 접종하지 않은 경우의 인구학적 특성

Characteristics	Total (%)	Vaccinated case (%)	Non-Vaccinated case (%)
Total	373	285	88
Age			
18-29	39 (10.46)	30 (10.53)	9 (10.23)
30-49	116 (31.10)	80 (28.07)	36 (40.91)
50-64	113 (30.29)	90 (31.58)	23 (26.14)
65-74	50 (13.40)	43 (15.09)	7 (7.95)
Over 75	55 (14.75)	42 (14.74)	13 (14.77)
Gender			
Male	204 (54.69)	155 (54.39)	49 (55.68)
Female	169 (45.31)	130 (45.61)	39 (44.32)
Comorbidities			
Hypertension	141 (37.80)	112 (39.30)	29 (32.95)
Diabetes mellitus	93 (24.93)	68 (23.86)	25 (28.41)
Hyperlipidemia	180 (48.26)	149 (52.28)	31 (35.23)
Charlson comorbidity index			
0-4	331 (88.74)	255 (89.47)	76 (86.36)
5 +	42 (11.26)	30 (10.53)	12 (13.64)
Type of vaccination			
AstraZeneca	13 (3.49)	13 (4.56)	-
AstraZeneca-AstraZeneca	23 (6.17)	23 (8.07)	-
AstraZeneca-AstraZeneca-Moderna	25 (6.70)	25 (8.77)	-
AstraZeneca-AstraZeneca-Pfizer	21 (5.63)	21 (7.37)	-
AstraZeneca-Pfizer	2 (0.54)	2 (0.70)	-
AstraZeneca-Pfizer-Pfizer	6 (1.61)	6 (2.11)	-
Janssen	2 (0.54)	2 (0.70)	-
Moderna	2 (0.54)	2 (0.70)	-
Moderna-Moderna	21 (5.63)	21 (7.37)	-
Moderna-Moderna-Moderna	10 (2.68)	10 (3.51)	-
Moderna-Moderna-Pfizer	1 (0.27)	1 (0.35)	-
Pfizer	18 (4.83)	18 (6.32)	-
Pfizer-Pfizer	80 (21.45)	80 (28.07)	-
Pfizer-Pfizer-Moderna	3 (0.80)	3 (1.05)	-
Pfizer-Pfizer-Pfizer	58 (15.55)	58 (20.35)	-
Vaccine doses			
1st dose only	35 (9.38)	35 (12.28)	-
2nd dose	126 (33.78)	126 (44.21)	-
3rd dose	124 (33.24)	124 (43.51)	-

- 대뇌정맥동혈전증 발생 환자의 연령 분포는 백신접종군에서 50–64세(31.58%), 30–49세(28.07%), 65–74세(15.09%) 순으로 많았으며, 백신비접종군에서는 30–49세(40.91%), 50–64세(26.14%), 75세 이상(14.77%) 순으로 나타남.
- 대뇌정맥동혈전증 발생 환자의 성별 분포는 백신접종군과 비접종군에서 남성의 분율이 각각 54.39%, 55.68%로, 전반적으로 남성의 분율이 다소 높았음.
- 동반질환의 경우 고혈압, 고지혈증의 유병률은 백신비접종군에 비해 백신접종군에서 더 높았으며, 당뇨병의 유병률은 비접종군에서 더 높게 나타남. 찰슨동반질환지수에서는 5점 이상인 환자의 분율이 백신접종군에서 10.53%, 비접종군에서 13.64%로 전체적으로는 11.26%를 차지하였음.
- 백신 종류별로 보았을 때, 접종군에서 화이자백신-화이자백신 2회접종을 실시한 사람이 80명(28.07%)으로 가장 많았고, 화이자백신-화이자백신-화이자백신 3회접종을 실시한 사람이 58명(20.35%)으로 두 번째로 많았음.

표 4-3-215. 대뇌정맥동혈전증 발생환자에서 위험구간(접종 후 1-28일) 내에 발생한 경우와 대조구간 내에 발생한 경우의 인구학적 특성

Characteristics	Total (%)	Events in risk period (%)	Events in control period (%)
Total	373	81	292
Age			
18-29	39 (10.46)	5 (6.17)	34 (11.64)
30-49	116 (31.10)	23 (28.40)	93 (31.85)
50-64	113 (30.29)	30 (37.04)	83 (28.42)
65-74	50 (13.40)	10 (12.35)	40 (13.70)
Over 75	55 (14.75)	13 (16.05)	42 (14.38)
Gender			
Male	204 (54.69)	38 (46.91)	166 (56.85)
Female	169 (45.31)	43 (53.09)	126 (43.15)
Comorbidities			
Hypertension	141 (37.80)	34 (41.98)	107 (36.64)
Diabetes mellitus	93 (24.93)	18 (22.22)	75 (25.68)
Hyperlipidemia	180 (48.26)	46 (56.79)	134 (45.89)
Charlson comorbidity index			
0-4	331 (88.74)	73 (90.12)	258 (88.36)
5 +	42 (11.26)	8 (9.88)	34 (11.64)
Type of vaccination			
AstraZeneca	13 (3.49)	8 (9.88)	5 (1.71)
AstraZeneca-AstraZeneca	23 (6.17)	8 (9.88)	15 (5.14)
AstraZeneca-AstraZeneca-Moderna	25 (6.70)	8 (9.88)	17 (5.82)
AstraZeneca-AstraZeneca-Pfizer	21 (5.63)	5 (6.17)	16 (5.48)
AstraZeneca-Pfizer	2 (0.54)	1 (1.23)	1 (0.34)
AstraZeneca-Pfizer-Pfizer	6 (1.61)	3 (3.70)	3 (1.03)
Moderna	2 (0.54)	2 (2.47)	-
Moderna-Moderna	21 (5.63)	2 (2.47)	19 (6.51)
Moderna-Moderna-Moderna	10 (2.68)	2 (2.47)	8 (2.74)

Characteristics	Total (%)	Events in risk period (%)	Events in control period (%)
Pfizer	18 (4.83)	10 (12.35)	8 (2.74)
Pfizer-Pfizer	80 (21.45)	18 (22.22)	62 (21.23)
Pfizer-Pfizer-Moderna	3 (0.80)	2 (2.47)	1 (0.34)
Pfizer-Pfizer-Pfizer	58 (15.55)	12 (14.81)	46 (15.75)
Vaccine doses			
1st dose only	35 (9.38)	20 (24.69)	15 (5.14)
2nd dose	126 (33.78)	29 (35.80)	97 (33.22)
3rd dose	124 (33.24)	32 (39.51)	92 (31.51)

- 대뇌정맥동혈전증 발생 환자의 연령 분포는 위험구간 내 발생한 경우 50–64세(37.04%), 30–49세(28.40%) 순으로 많았으며, 대조구간 내 발생한 경우 30–49세(31.85%), 50–64세(28.42%) 순으로 많았음.
- 대뇌정맥동혈전증 발생 환자의 성별 분포는 위험구간에 발생한 경우 여성의 분율이 53.09%, 대조구간에 발생한 경우 여성이 43.15%로 위험구간에 대뇌정맥동혈전증 발생한 경우에서 여성의 분율이 더 높았음.
- 고혈압, 고지혈증의 유병률은 위험구간에 대뇌정맥동혈전증이 발생한 경우에서 대조구간에 발생한 경우보다 높았으며, 당뇨병의 유병률은 대조구간에 발생한 경우에서 더 높았음. 찰슨동반질환지수에서는 5점 이상인 환자가 위험구간에 대뇌정맥동혈전증이 발생한 경우에 9.88%, 대조구간에 발생한 경우에 11.64%로 대조구간에 발생한 경우에서 분율이 더 높았음.
- 백신 종류별로 보았을 때, 위험구간에 대뇌정맥동혈전증이 발생한 경우에는 화이자백신-화이자백신 2회접종을 실시한 사람이 18명(22.22%)으로 가장 많았으며, 화이자백신-화이자백신-화이자백신 3회접종자와 화이자백신 1회접종자가 그 뒤를 이었음.대조구간에 대뇌정맥동혈전증이 발생한 경우에는 화이자백신-화이자백신 2회접종을 실시한 사람이 62명(21.23%)으로 가장 많았으며 화이자백신-화이자백신-화이자백신 3회접종자가 46명(15.75%)로 두 번째로 많았음.

○ **코로나19백신 접종 및 대뇌정맥동혈전증 발생 시기 분포**

- 2021년 1월 1일을 0일로 하여 2022년 1월 31일까지의 코로나19백신 접종 및 대뇌정맥동혈전증 발생 시기의 분포는 다음과 같았음.

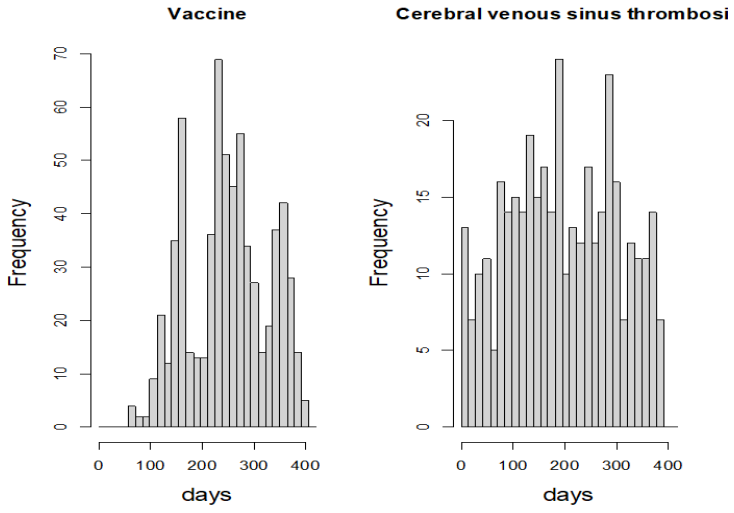


그림 4-3-82. 코로나19백신 접종 및 대뇌정맥동혈전증 발생 시기 분포

- 코로나19백신 1차, 2차, 3차 접종시기를 기준으로 대뇌정맥동혈전증 발생까지의 시간간격을 확인하였을 때 백신 접종 직전 기간에는 대뇌정맥동혈전증 발생이 급격히 감소하는 양상을 보였음.

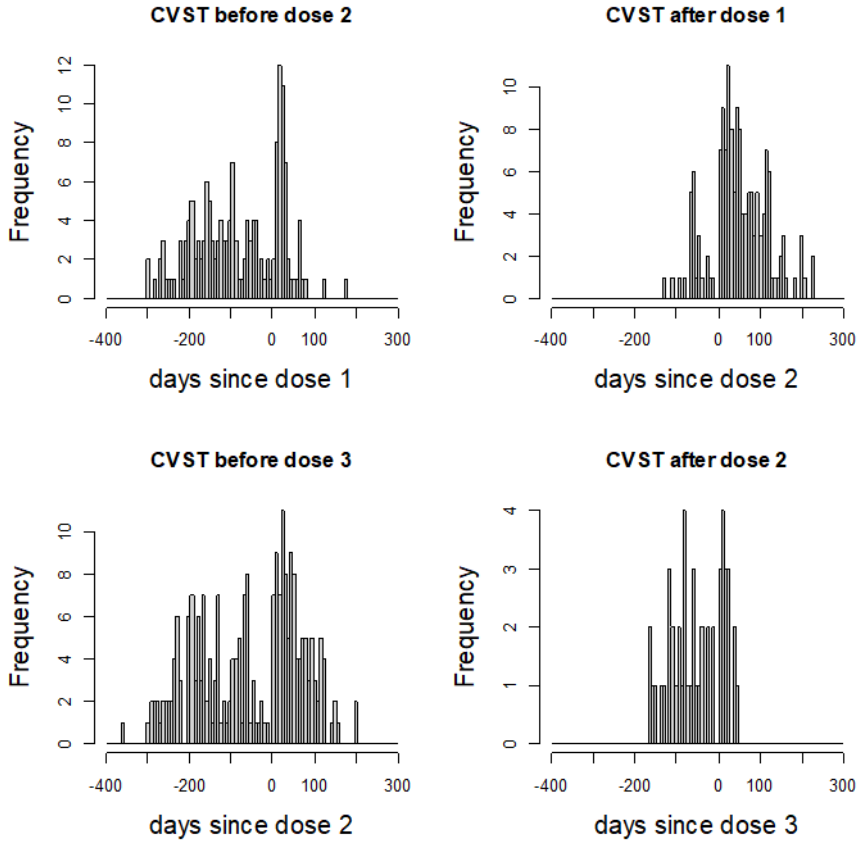


그림 4-3-83. 코로나19백신 접종과 대뇌정맥동혈전증 발생 간 시간간격

○ **대뇌정맥동혈전증 발생 후 시간에 따른 사망**

• 2021년 1월 1일을 기준으로 대뇌정맥동혈전증 발생까지의 기간을 사분위수로 나누어 각각에서 대뇌정맥동혈전증 발생 이후 시간에 따른 사망을 확인하였음. 대부분의 사망이 대뇌정맥동혈전증 발생 이후 90일 이내에 발생하였으나 전체 사망발생건수가 적어 뚜렷한 경향을 파악할 수는 없었음.

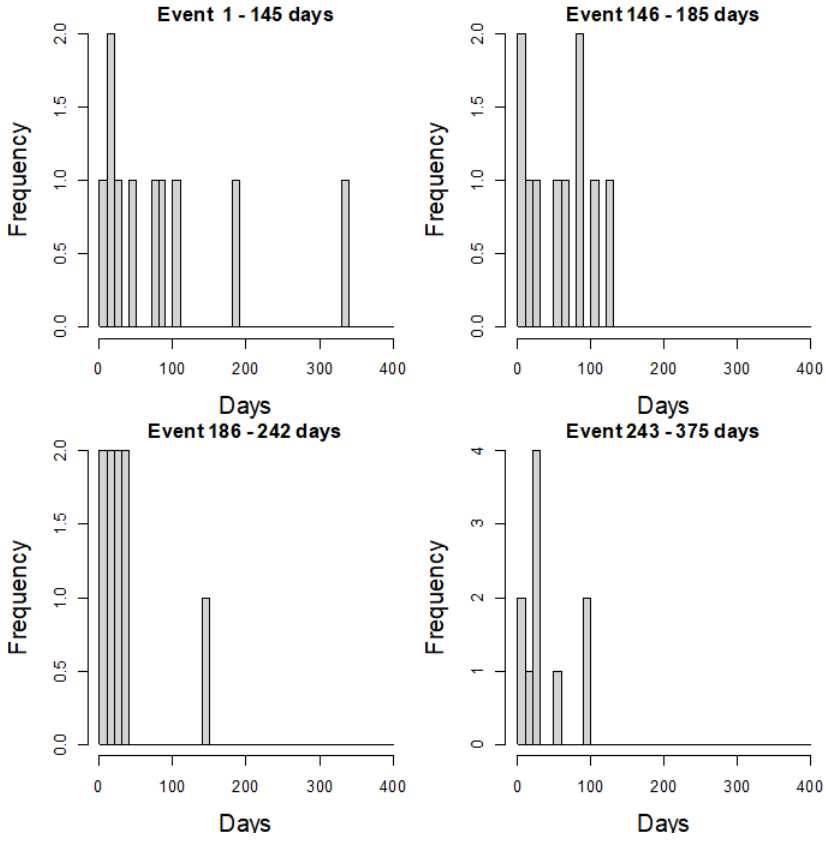


그림 4-3-84. 대뇌정맥동혈전증 발생으로부터 사망까지의 간격

• 대뇌정맥동혈전증 발생일로부터 이후의 risk period를 0–7일, 8–14일, 15–28일, 29–60일로 나누어 SCCS 분석을 통해 사망과의 관련성을 확인하였음. 그 결과 대뇌정맥동혈전증과 사망과의 관련성이 나타나는 구간은 보이지 않았음.

표 4-3-216. 대뇌정맥동혈전증 발생으로부터 시간 간격에 따른 사망발생

Risk period (days)	Events	Relative Incidence (95% CI)
Control period	2	-
0 to 7 days	7	1.50 (0.45-5.05)
8 to 14 days	2	1.12 (0.30-4.18)
15 to 28 days	10	0.80 (0.17-3.71)
29 to 60 days	7	1.26 (0.34-4.60)

○ **대뇌정맥동혈전증 발생에 대한 modified SCCS 분석결과**

- 위의 결과를 바탕으로 대뇌정맥동혈전증 발생 이후 백신접종의 지연 또는 취소가 일어남을 가정(event-dependent exposure)하면서 모든 사망을 무시하고 연구기간종료시점(2022년 1월 31일)까지 추적관찰을 지속하는 분석(Model 1), 사망이 발생한 경우 그 시점에 추적관찰을 종료하는 분석(Model 2)을 수행하였음.
- 이때 백신접종 당일에 발생한 대뇌정맥동혈전증의 경우 백신 접종과의 전후관계를 확인하기 어려우므로 위험구간 및 대조구간으로 포함하지 않고 따로 확인하였음.

표 4-3-217. 대뇌정맥동혈전증 관련 사망을 고려한 modified SCCS 분석결과

Risk-period	Events	Model 1	Model 2
		Relative incidence (95% CI)	Relative incidence (95% CI)
Control period	291	1 (ref)	1 (ref)
Dose 1:			
Day 0	0	0.00 (0.00-0.00)	0.00 (0.00-0.00)
Days 1 to 28	34	1.37 (0.90-2.08)	1.32 (0.86-2.04)
Dose 2:			
Day 0	1	1.12 (0.16-7.99)	1.12 (0.16-8.06)
Days 1 to 28	34	1.42 (0.94-2.16)	1.42 (0.93-2.17)
Dose 3:			
Day 0	0	0.00 (0.00-0.00)	0.00 (0.00-0.00)
Days 1 to 28	13	2.38 (0.62-9.10)	2.38 (0.62-9.10)
Combined effect:			
Day 0	1	0.48 (0.07-3.45)	0.47 (0.07-3.40)
Days 1 to 28	81	1.43 (1.04-1.97)	1.41 (1.01-1.95)

* Model 1: 모든 사망을 무시하고 연구기간 종료시점(2022년 1월 31일)까지 관찰
* Model 2: 사망 시점에 추적관찰을 종료하여 분석

- Model 1에서는 코로나19백신 1차 접종 후 위험구간에서의 대뇌정맥동혈전증 발생위험은 대조구간에서의 발생에 비해 IRR 1.37 (95% CI, 0.90-2.08)로 유의한 차이를 보이지 않았고, 2차 접종(IRR 1.42, 95% CI 0.94-2.16), 3차 접종(IRR 2.38, 95% CI 0.62-9.10)과의 관련성 또한 유의하지 않았음. 1, 2, 3차 접종의 통합된 효과를 평가하였을 때 IRR 1.43 (95% CI, 1.04-1.97)으로 접종 후 1-28일 위험구간 내에 대뇌정맥동혈전증 발생 위험이 증가하는 것으로 나타났음. 사망 시점에 추적관찰을 종료한 Model 2에서는 코로나19백신과 대뇌정맥동혈전증 간의 관련성이 IRR 1.41(95% CI 1.01-1.95)로 유의한 위험증가가 나타남.
- Model 2를 이용하여 연령군, 성별, 동반질환(고혈압, 당뇨병, 고지혈증) 유무, 찰슨동반질환지수, 혈소판감소증 동반 여부, 접종 백신 종류에 따라 소그룹분석을 수행하였음.

○ 소그룹분석 결과

표 4-3-218. 코로나19백신 접종 후 대뇌정맥동혈전증 발생위험에 대한 소그룹분석 결과

Subgroup	No. of cases		Relative incidence (95% CI)	
	Risk interval	Control interval	Risk interval	Control interval
Age				
18-29	5	34	0.63 (0.21-1.89)	1 (ref)
30-49	23	93	1.86 (1.01-3.42)	1 (ref)
50-64	30	83	2.53 (1.40-4.58)	1 (ref)
65-74	10	40	0.76 (0.29-2.00)	1 (ref)
Over 75	13	42	1.74 (0.73-4.17)	1 (ref)
Gender				
Male	38	166	1.13 (0.72-1.79)	1 (ref)
Female	43	126	1.84 (1.14-2.96)	1 (ref)
Comorbidities				
Hypertension	34	107	1.49 (0.87-2.54)	1 (ref)
Diabetes mellitus	18	75	1.23 (0.64-2.36)	1 (ref)
Hyperlipidemia	46	134	1.50 (0.95-2.37)	1 (ref)
Charlson comorbidity index				
0-4	73	258	1.43 (1.00-2.03)	1 (ref)
5 +	8	34	1.48 (0.60-3.65)	1 (ref)
Accompanied Thrombocytopenia				
With Thrombocytopenia	1	4	N/A	1 (ref)
Without Thrombocytopenia	80	288	1.45 (1.04-2.01)	1 (ref)
Type of vaccination				
AstraZenaca	16	20	2.13 (0.95-4.80)	1 (ref)
Pfizer	40	116	1.17 (0.75-1.80)	1 (ref)

* 백신접종 당일은 위험구간 및 대조구간에서 제외
* 1, 2, 3차 접종에 대한 Combined effect 결과임

- 기저특성에 따른 소그룹분석 결과, 연령별로는 30–49세와 50–64세 연령에서 위험구간 중 대뇌정맥동혈전증 발생위험이 각각 IRR 1.86 (95% CI, 1.01-3.42), IRR 2.53 (95% CI, 1.40-4.58)로 유의한 위험의 증가가 나타남. 연령 증가/감소에 따른 발생위험 변화의 일관된 경향은 보이지 않았음.
- 성별로는 여성에서 IRR이 1.84 (95% CI, 1.14-2.96)로 유의하게 높았으며 남성에서는 유의한 위험 증가가 없었음.
- 고혈압, 당뇨, 고지혈증의 동반질환이 있는 경우 각각 위험구간에서 대뇌정맥동혈전증 발생위험이 증가하는 경향은 있었으나 유의하지 않았음.
- 동반상병지수가 5점 미만인 경우 IRR 1.43 (95% CI, 1.00-2.03)로 약간 상승하는 경향을 보였으나 신뢰구간의 하한값이 1 미만으로 유의하지는 않았으며, 5점 이상인 경우에도 위험증가는 유의하지 않았음.
- 혈소판감소증이 동반되지 않은 대뇌정맥동혈전증의 경우 위험구간에서의 대뇌정맥동혈전증 발생위험이 IRR 1.45 (95% CI, 1.04-2.01)로 유의한 위험 증가가 나타남. 혈소판감소증을 동반

한 대뇌정맥동혈전증의 경우에는 전체 발생 수가 적어 모형을 적합시킬 수 없었음.

- 아스트라제네카백신을 접종한 경우와 화이자백신을 접종한 경우 모두에서 백신 접종 후 위험구간 내 대뇌정맥동혈전증 발생이 증가하는 양상을 보였으나 통계적으로 유의하지는 않았음.

○ 민감도 분석 결과

표 4-3-219. 대뇌정맥동혈전증에 대한 modified SCCS의 Sensitivity risk window analysis 결과

Risk window	Events		Relative incidence (95% CI)	
	Control interval	Risk interval	Control interval	Risk interval
7 days	359	13	1 (ref)	0.70 (0.39-1.24)
14 days	338	34	1 (ref)	0.93 (0.63-1.39)
21 days	315	57	1 (ref)	1.11 (0.79-1.57)
28 days	291	81	1 (ref)	1.41 (1.01-1.95)
35 days	273	99	1 (ref)	1.55 (1.13-2.13)
42 days	313	57	1 (ref)	1.33 (0.95-1.84)
49 days	302	68	1 (ref)	1.30 (0.94-1.82)
56 days	291	79	1 (ref)	1.25 (0.89-1.74)

* 백신접종 당일은 위험구간 및 대조구간에서 제외
* 1, 2, 3차 접종에 대한 Combined effect 결과임

- 위험구간의 길이를 접종 후 7일, 14일, 21일, 28일, 35일, 42일, 49일, 56일로 조정하면서 대뇌정맥동혈전증 발생의 상대위험도를 확인하였음. 그 결과 기존의 28일 위험구간 이외에 위험구간을 35일로 설정하였을 때 IRR 1.55 (95% CI, 1.13-2.13)로 통계적으로 유의한 발생률의 증가가 나타남.

다. (혈소판 감소증이 없는) 대뇌정맥동혈전증 추가분석

○ **분석 내용**

- 아스트라제네카백신 접종과 혈소판 감소증이 없는 대뇌정맥동혈전증 발생 간의 관련성에 대한 분석을 위하여 기존 분석과 별도의 조작적 정의와 관찰기간을 설정하여 연관성 분석을 수행하였음.
- 추가분석에서 사용된 조작적 정의와 관찰기간을 적용한 선정/제외기준은 아래와 같음.

선정기준	1. 2021년 1월 1일부터 2021년 10월 31일까지 주상병 또는 모든 부상병에서 대뇌정맥동혈전증(ICD-10 code: I63.6, I67.6, G08.x)으로 청구된 환자로 CT, MRI, CTV 또는 MRV로 영상검사를 시행하고, 2일 이상 입원진료를 받은 경우 2. 대뇌정맥동혈전증으로 인한 입원 당시 행정연령(출생년도 기준) 기준 19세 이상
제외기준	• 혈소판감소증(ICD-10 code: D69.x)를 동반한 환자 • 대뇌정맥동혈전증 발생 이전 1년 기간 동안 기존 대뇌정맥동혈전증으로 진단받았던 환자 • 대뇌정맥동혈전증 발생 이전 7일 이내 질병이환 및 사망의 외인(ICD-10, V00-Y99) 이력이 있었던 환자 • 관찰기간 내 코로나19로 확진된 환자 • 외국인 • 코로나19백신 임상시험 대상자 및 국외접종자(1, 2차 접종 한 번이라도 국외접종인 경우) • 백신 접종 이력이 2차만 있는 경우(1차 접종정보 누락자; ex. 해외 접종자) • 동일 차수에 2회 이상 접종한 환자 • 코로나19백신 3차접종을 완료한 환자 • 아스트라제네카백신 이외의 다른 코로나19백신 접종한 경우

- 기저특성으로 고려된 동반질환에는 대뇌정맥동혈전증의 잠재적인 위험요인이 될 수 있는 질환들을 포함하였으며, 해당 질환명과 상병코드는 표 4-3-220과 같음.

표 4-3-220. 동반질환 및 상병코드

질환 구분	ICD-10 code
Anaemia including paroxymal nocturnal hemoglobinuria	D50, D51, D52, D53, D54, D55, D56, D57, D58, D59, D60, D61, D62, D63, D64

질환 구분	ICD-10 code
Autoimmune disease	Addison's disease (E27.1, E27.2) Ankylosing spondylitis (M45, M08.1) Autoimmune hepatitis (K75.4) Behcet's disease (M35.2) Buerger's disease (M31.1, I73.1) Celiac disease (K90.0) Crohn's disease (K50) Dermatitis herpetiformis (L13.0) Diabetes mellitus type 1 (E10) Dupuytren's disease (M72.0) Erythema nodosum (L52) Goodpasture's syndrome (M31.0) Graves' disease (E05.0) Guillain-Barre syndrome (G61.0) Haemolytic anaemia (D59.0, D59.1) Hashimoto's thyroiditis (E06.3) Henoch-Schonlein purpura (D69.0) Idiopathic thrombocytopenic purpura (D69.2, D69.3) Inflammatory bowel disease (K50-K52) Kawasaki syndrome (M30.3) Localized lupus erythematosus (L93) Localized scleroderma (L94.0, L94.1, L94.3) Myasthenia gravis (G70.0) Multiple sclerosis (G35) Pemphigoid (L12) Pernicious anaemia (D51.0) Pemphigus foliacus (L10.2) Pemphigus vulgaris (L10.0) Polyarteritis nodosa (M30.0) Polymyositis/dermatomyositis (M33) Primary biliary cirrhosis (K74.3) Psoriasis (L40) Rheumatic fever (I00, I01) Rheumatoid arthritis (M05, M06) Raynaud's phenomenon (I73.0) Reiter's syndrome (M02.3) Sarcoidosis (D86) Sympathetic ophthalmia (H44.1) Systemic connective tissue disorders (M30-M36) Systemic lupus erythematosus (M32) Systemic scleroderma (M34) Temporal arteritis (M31.5, M31.6, M35.3) Ulcerative colitis (K51) Vasculitis limited to the skin, unspecified (L95.9) Vitiligo (L80) Wegener's granulomatosis (M31.3) Autoimmune disease, not elsewhere classified (D89.89)
Cerebrovascular disease	G45, G46, I60, I61, I62, I63, I64, I65, I66, I67, I68, I69, H34.0
Congestive heart failure	I43, I50, I09.9, I11.0, I13.0, I13.2, I25.5, I42.0, I42.5, I42.6, I42.7, I42.8, I42.9, P29.0
Dementia	F00, F01, F02, F03, G30, F05.1, G31.1
Diabetes mellitus	E10.1, E10.2, E10.3, E10.4, E10.5, E10.6, E10.8, E10.9, E11.1, E11.2, E11.3, E11.4, E11.5, E11.6, E11.8, E11.9, E13.1, E13.2, E13.3, E13.4, E13.5, E13.6, E13.8, E13.9, E14.1, E14.2, E14.3, E14.4, E14.5, E14.6, E14.8, E14.9
Dyslipidemia	E78.0, E78.1, E78.2, E78.3, E78.4, E78.5
Ischemic heart disease	I20, I21, I22, I23, I24, I25
Hemoglobinopathy	D55, D56, D57, D58, D59
HIV/AIDS	B20, B21, B22, B24
Hypercoagulability syndrome	D68.5, D68.6

질환 구분	ICD-10 code
Hypertension	I10, I11, I12, I13, I15
Inflammatory bowel disease	K50-K52
Liver disease (mild)	B18, K73, K74, K70.0, K70.1, K70.2, K70.3, K70.9, K71.3, K71.4, K71.5, K71.7, K76.0, K76.2, K76.3, K76.4, K76.8, K76.9, Z94.4
Liver disease (moderate to severe)	I85.0, I85.9, I86.4, I98.2, K70.4, K71.1, K72.1, K72.9, K76.5, K76.6, K76.7
Lymphoma and Leukemia	C81-C96
Meningitis	G00-G03
Metastatic tumor	C77, C78, C79, C80
Myocardial infarction	I21, I22, I25.2
Nephrotic syndrome	N04
Paralysis	G80, G81, G82, G83, G04.1, G11.4
Peptic ulcer disease	K25, K26, K27, K28
Peripheral vascular disease	I70, I71, I73.1, I73.8, I73.9, I77.1, I79.0, I79.2, K55.1, K55.8, K55.9, Z95.8, Z95.9
Polycythemia	D45
Pregnancy and puerperium	O00-O9A
Primary solid tumor	C00-C76
Pulmonary disease	J40, J41, J42, J43, J44, J45, J46, J47, J60, J61, J62, J63, J64, J65, J66, J67, I27.8, I27.9, J68.4, J70.1, J70.3
Renal disease	N17, N18, N19, I12.0, I13.1, N03.2, N03.3, N03.4, N03.5, N03.6, N03.7, N05.2, N05.3, N05.4, N05.5, N05.6, N05.7, N25.0, Z49.0, Z49.1, Z49.2, Z94.0, Z99.2
Rheumatic disease	M05, M06, M32, M33, M34, M31.5, M35.1, M35.3, M36.0
Thrombocythemia	D47.3
Thrombosis	I26, I74, I80, I81, I82
Thyroid disease	E00, E01, E02, E03, E04, E05, E06, E07

○ **연구대상자 선정**

- 2021년 1월 1일부터 10월 31일까지 대뇌정맥동혈전증으로 2일 이상 입원하여 입원기간 내 CT 또는 MRI 검사를 시행한 환자는 410명이었고 이 중 혈소판감소증을 동반하지 않은 환자는 403명이었음.
- 대상자 중 입원 이전 1년간 대뇌정맥동혈전증으로 진단받은 환자, 대뇌정맥동혈전증 발생 이전 7일 이내에 질병이환 및 사망의 외인 이력이 있었던 환자, 관찰기간 내 코로나19 확진 환자를 제외한 관찰기간 내 대뇌정맥동혈전증이 처음 발생한 환자는 312명이었으며, 이중 외국인, 코로나19백신 임상시험 참가자, 코로나19백신 1차 접종정보 누락자, 동일 차수에 2회 이상 접종자, 코로나19백신 3차 접종 완료자, 아스트라제네카백신 이외 다른 백신 접종자를 제외한 170명을 대뇌정맥동혈전증 분석대상자로 포함하였음. 이 중 아스트라제네카백신 접종자는 64명, 코로나19백신 비접종자는 106명이었음.

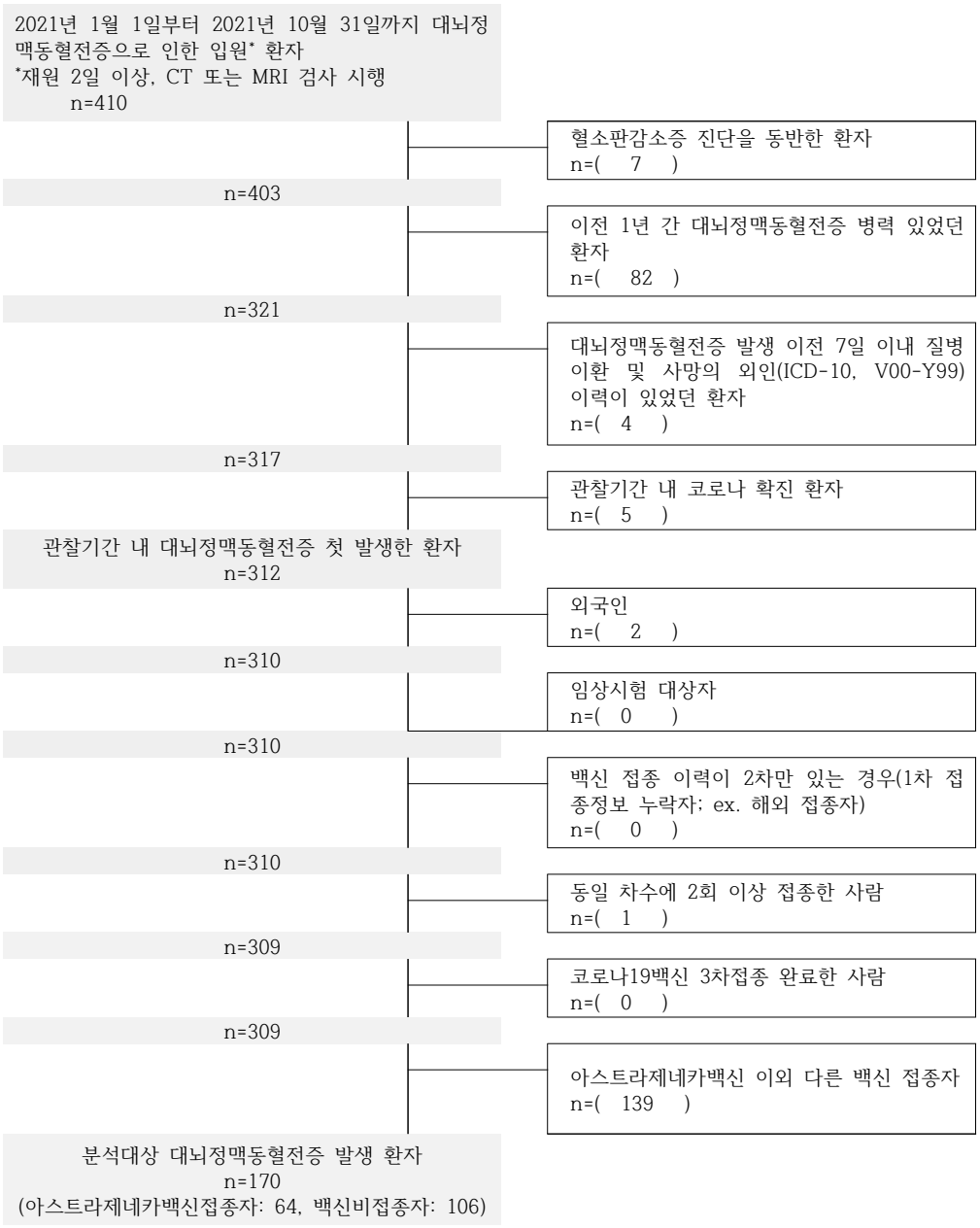


그림 4-3-85. 대뇌정맥동혈전증 연구대상자 선정 Flow chart

○ **(혈소판감소증이 없는) 대뇌정맥동혈전증 발생 환자의 인구학적 특성**

• 2021년 1월부터 2022년 10월까지 대뇌정맥동혈전증이 발생한 환자 170명의 인구학적 특성은 다음 표와 같았음.

표 4-3-221. 대뇌정맥동혈전증 발생환자에서 아스트라제네카백신 접종한 경우와 코로나19백신 접종하지 않은 경우의 인구학적 특성

Characteristics	Total (%)	Vaccinated case (%)	Non-Vaccinated case (%)
Total	170	64	106
Age			
19-29	15 (8.82)	2 (3.13)	13 (12.26)
30-49	47 (27.65)	4 (6.25)	43 (40.57)
50-64	56 (32.94)	27 (42.19)	29 (27.36)
Over 65	52 (30.59)	31 (48.44)	21 (19.81)
Gender			
Male	101 (59.41)	39 (60.94)	62 (58.49)
Female	69 (40.59)	25 (39.06)	44 (41.51)
Comorbidities			
Anaemia including paroxymal nocturnal hemoglobinuria	31 (18.24)	10 (15.63)	21 (19.81)
Autoimmune disease	32 (18.82)	16 (25.00)	16 (15.09)
Cerebrovascular disease	43 (25.29)	22 (34.38)	21 (19.81)
Congestive heart failure	13 (7.65)	8 (12.50)	5 (4.72)
Dementia	19 (11.18)	7 (10.94)	12 (11.32)
Dyslipidemia	83 (48.82)	44 (68.75)	39 (36.79)
Diabetes mellitus	55 (32.35)	29 (45.31)	26 (24.53)
Hypertension	72 (42.35)	36 (56.25)	36 (33.96)
Inflammatory bowel disease	8 (4.71)	3 (4.69)	5 (4.72)
Ischemic heart disease	19 (11.18)	11 (17.19)	8 (7.55)
Liver disease (mild)	52 (30.59)	25 (39.06)	27 (25.47)
Myocardial infarction	3 (1.76)	2 (3.13)	1 (0.94)
Nephrotic syndrome	3 (1.76)	1 (1.56)	2 (1.89)
Paralysis	5 (2.94)	2 (3.13)	3 (2.83)
Peptic ulcer disease	39 (22.94)	17 (26.56)	22 (20.75)
Peripheral vascular disease	29 (17.06)	17 (26.56)	12 (11.32)
Primary solid tumor	19 (11.18)	6 (9.38)	13 (12.26)
Pulmonary disease	42 (24.71)	16 (25.00)	26 (24.53)
Renal disease	13 (7.65)	3 (4.69)	10 (9.43)
Rheumatic disease	17 (10.00)	11 (17.19)	6 (5.66)
Charlson comorbidity index			
0-4	147 (86.47)	53 (82.81)	94 (88.68)
5 +	23 (13.53)	11 (17.19)	12 (11.32)
Type of vaccination			
AstraZeneca	14 (8.24)	14 (21.88)	-
AstraZeneca-AstraZeneca	50 (29.41)	50 (78.13)	-

- 대뇌정맥동혈전증 발생 환자의 연령 분포는 아스트라제네카백신접종군에서 65세 이상과 50–64세가 각각 31명(48.44%), 27명(42.19%)로 50세 이상 연령층이 대부분이었음. 백신비접종군에서는 30–49세(43명, 40.57%), 50–64세(29명, 27.36%), 65세 이상(21명, 19.81%) 순으로 나타나 아스트라제네카백신접종군에서 고령층이 더 많았음.
- 대뇌정맥동혈전증 발생 환자의 성별 분포는 아스트라제네카백신접종군에서 남성이 39명(60.94%), 백신비접종군에서 남성이 62명(58.49%)으로, 전반적으로 남성의 분율이 다소 높았음.
- 분석에 포함된 동반질환 중에서는 이상지질혈증(48.82%), 고혈압(42.35%), 당뇨병(32.35%) 등에서 유병률이 높았고, 대부분의 동반질환의 유병률은 백신비접종군에 비해 아스트라제네카백신접종군에서 더 높았음. 찰슨동반질환지수에서는 5점 이상인 환자의 분율이 아스트라제네카백신접종군에서 17.19%, 백신비접종군에서 11.32%로 아스트라제네카백신접종군에서 더 높았음.
- 아스트라제네카백신 접종 횟수별로 보았을 때, 백신접종군에서 2회접종을 실시한 사람은 50명(78.13%), 1회접종을 실시한 사람은 14명(21.88%)으로 2회접종을 실시한 사람이 더 많았음.

표 4-3-222. 대뇌정맥동혈전증 발생 환자에서 위험구간(접종 후 1-28일) 내에 발생한 경우와 대조구간 내에 발생한 경우의 인구학적 특성

Characteristics	Total (%)	Events in risk period (%)	Events in control period (%)
Total	170	23	147
Age			
19-29	15 (8.82)	2 (8.70)	13 (8.84)
30-49	47 (27.65)	3 (13.04)	44 (29.93)
50-64	56 (32.94)	10 (43.48)	46 (31.29)
Over 65	52 (30.59)	8 (34.78)	44 (29.93)
Gender			
Male	101 (59.41)	12 (52.17)	89 (60.54)
Female	69 (40.59)	11 (47.83)	58 (39.46)
Comorbidities			
Anaemia including paroxymal nocturnal hemoglobinuria	31 (18.24)	1 (4.35)	30 (20.41)
Autoimmune disease	32 (18.82)	3 (13.04)	29 (19.73)
Cerebrovascular disease	43 (25.29)	8 (34.78)	35 (23.81)
Congestive heart failure	13 (7.65)	-	13 (8.84)
Dementia	19 (11.18)	4 (17.39)	15 (10.20)
Dyslipidemia	83 (48.82)	14 (60.87)	69 (46.94)
Diabetes mellitus	55 (32.35)	8 (34.78)	47 (31.97)
Hypertension	72 (42.35)	13 (56.52)	59 (40.14)
Inflammatory bowel disease	8 (4.71)	1 (4.35)	7 (4.76)
Ischemic heart disease	19 (11.18)	1 (4.35)	18 (12.24)
Liver disease (mild)	52 (30.59)	9 (39.13)	43 (29.25)
Myocardial infarction	3 (1.76)	-	3 (2.04)
Nephrotic syndrome	3 (1.76)	-	3 (2.04)
Paralysis	5 (2.94)	-	5 (3.40)
Peptic ulcer disease	39 (22.94)	5 (21.74)	34 (23.13)

Characteristics	Total (%)	Events in risk period (%)	Events in control period (%)
Peripheral vascular disease	29 (17.06)	3 (13.04)	26 (17.69)
Primary solid tumor	19 (11.18)	-	19 (12.93)
Pulmonary disease	42 (24.71)	4 (17.39)	38 (25.85)
Renal disease	13 (7.65)	-	13 (8.84)
Rheumatic disease	17 (10.00)	3 (13.04)	14 (9.52)
Charlson comorbidity index			
0-4	147 (86.47)	21 (91.3)	126 (85.71)
5 +	23 (13.53)	2 (8.70)	21 (14.29)
Type of vaccination			
AstraZeneca	14 (8.24)	7 (30.43)	7 (4.76)
AstraZeneca-AstraZeneca	50 (29.41)	16 (69.57)	34 (23.13)

- 대뇌정맥동혈전증 발생 환자의 연령 분포는 위험구간 내 발생한 경우 50–64세와 65세 이상이 각각 10명(43.48%), 8명(34.78%)으로 높은 분율을 차지했으며, 대조구간 내에 발생한 경우에는 30–49세, 50–64세, 65세 이상이 각각 44명(29.93%), 46명(31.29%), 44명(29.93%)으로 19–29세를 제외한 나머지 연령층이 비슷한 분율을 차지하였음.
- 대뇌정맥동혈전증 발생 환자의 성별 분포는 위험구간에 발생한 경우 남성의 분율이 52.17%, 대조구간에 발생한 경우 남성이 60.54%로 나타남.
- 뇌혈관질환, 당뇨병, 이상지질혈증, 고혈압, 만성 간질환 등 만성질환의 유병률은 위험구간에 대뇌정맥동혈전증이 발생한 경우에서 대조구간에 발생한 경우보다 대체로 높았으며, 빈혈, 자가면역질환 등의 유병률은 대조구간에 대뇌정맥동혈전증이 발생한 환자에서 더 높았음. 찰슨 동반질환지수에서는 5점 이상인 환자의 분율이 위험구간에 대뇌정맥동혈전증이 발생한 경우에 8.70%, 대조구간에 발생한 경우에 14.29%로 대조구간에 발생한 경우에서 분율이 더 높았음.
- 아스트라제네카백신 접종 횟수별로 보았을 때, 위험구간에 대뇌정맥동혈전증이 발생한 경우에는 2회접종을 실시한 사람이 16명(69.57%)으로, 1회접종을 실시한 사람 7명(30.43%)보다 2배 정도 많았으며, 대조구간에 대뇌정맥동혈전증이 발생한 경우에는 2회접종을 실시한 사람이 34명(23.13%)으로 1회접종을 실시한 사람 7명(4.76%)보다 5배 정도 많았음.

○ **아스트라제네카백신 접종 및 (혈소판감소증이 없는) 대뇌정맥동혈전증 발생 시기 분포**

- 2021년 1월 1일을 0일로 하여 10월 31일까지의 아스트라제네카백신 접종 및 대뇌정맥동혈전증 발생 시기의 분포는 다음과 같았음.

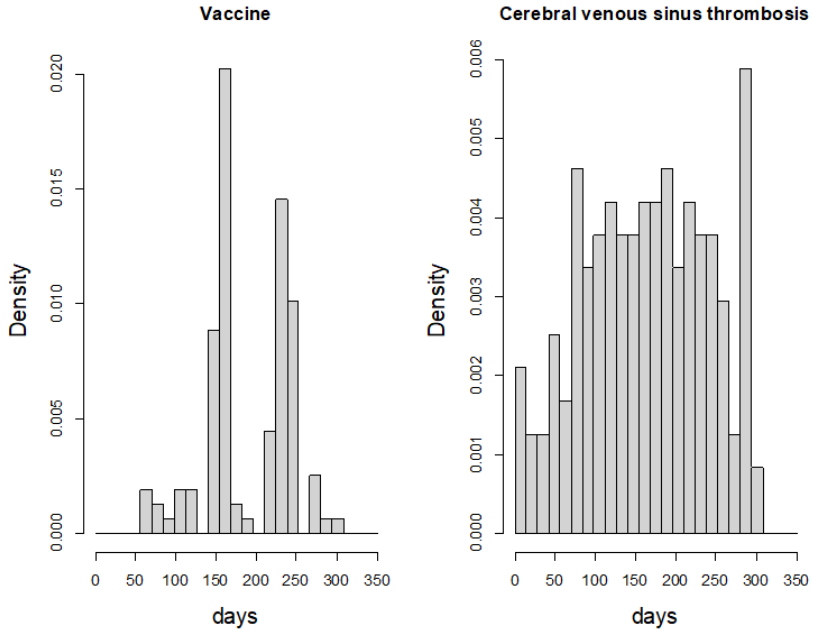


그림 4-3-86. 아스트라제네카백신 접종 및 대뇌정맥동혈전증 발생 시기 분포

- 아스트라제네카백신 1차, 2차 접종시기를 기준으로 대뇌정맥동혈전증 발생까지의 시간간격을 확인하였을 때 백신 접종 직전 기간에는 대뇌정맥동혈전증 발생이 감소하는 양상을 보였음.

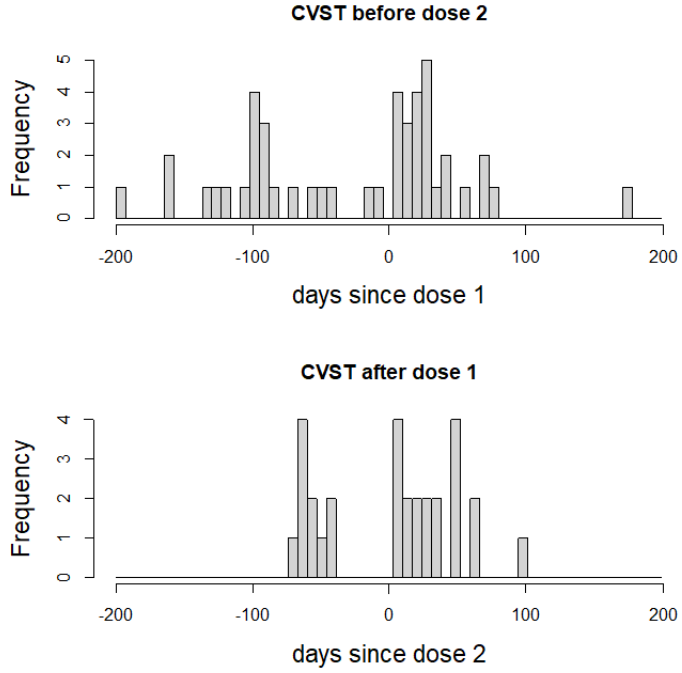


그림 4-3-87. 아스트라제네카백신 접종과 대뇌정맥동혈전증 발생 간 시간간격

○ (혈소판감소증이 없는) 대뇌정맥동혈전증 발생 후 시간에 따른 사망

• 2021년 1월 1일을 기준으로 대뇌정맥동혈전증 발생까지의 기간을 사분위수로 나누어 각각에서 대뇌정맥동혈전증 발생 이후 시간에 따른 사망을 확인하였음. 대부분의 사망이 대뇌정맥동혈전증 발생 90일 이내에 발생하였으나 전체 사망발생건수가 적어 뚜렷한 경향을 파악할 수는 없었음.

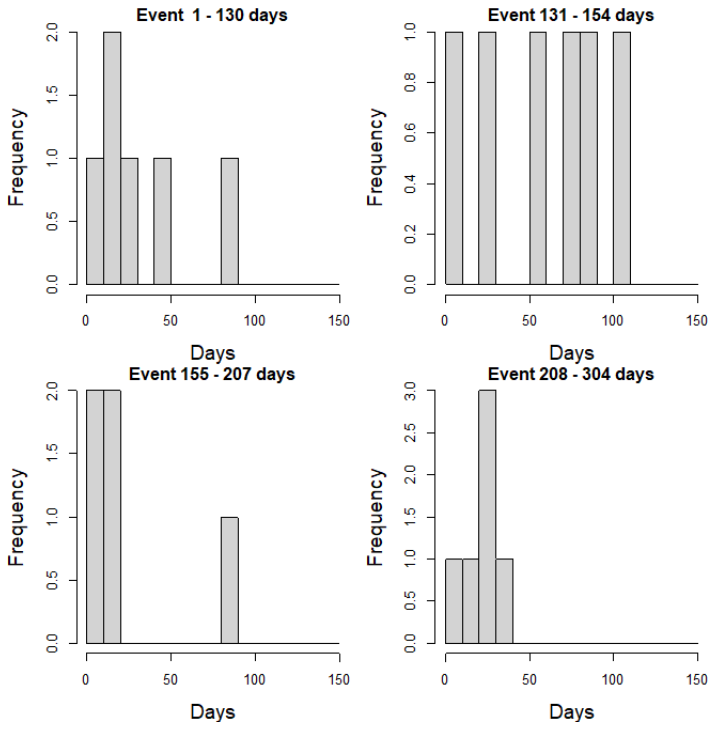


그림 4-3-88. 대뇌정맥동혈전증 발생으로부터 사망까지의 간격

• 대뇌정맥동혈전증 발생일로부터 이후의 risk period를 0–7일, 8–14일, 15–28일로 나누어 SCCS 분석을 통해 사망과의 관련성을 확인하였음. 그 결과 대뇌정맥동혈전증 발생 이후 일정 기간 내에 사망이 유의하게 증가한다는 근거는 찾기 어려웠음.

표 4-3-223. 대뇌정맥동혈전증 발생으로부터 시간 간격에 따른 사망발생

Risk period (days)	Events	Relative Incidence (95% CI)
Control period	8	1 (ref)
0 to 7 days	5	1.80 (0.26-12.63)
8 to 14 days	1	2.05 (0.32-12.97)
15 to 28 days	9	3.56 (0.86-14.77)

○ **(혈소판감소증이 없는) 대뇌정맥동혈전증 발생에 대한 modified SCCS 분석결과**

- 위의 결과를 바탕으로 대뇌정맥동혈전증 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 발생한 경우 그 시점에 추적관찰을 종료하는 분석(Model 2), 대뇌정맥동혈전증 발생일로부터 28일까지의 대뇌정맥동혈전증 관련 사망에 대해서는 사망을 무시하고 연구기간종료시점까지 추적관찰을 지속하는 분석(Model 3)을 수행하였음.
- 이때 백신접종 당일에 발생한 대뇌정맥동혈전증의 경우 백신 접종과의 전후관계를 확인하기 어려우므로 위험구간 및 대조구간으로 포함하지 않고 따로 확인하였음.

표 4-3-224. 대뇌정맥동혈전증 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	147	1 (ref)	1 (ref)	1 (ref)
Dose 1:				
Day 0	0	N/A	N/A	N/A
Days 1 to 28	14	2.39 (1.12-5.09)	2.42 (1.11-5.28)	2.47 (1.16-5.26)
Dose 2:				
Day 0	0	N/A	N/A	N/A
Days 1 to 28	9	1.75 (0.64-4.82)	1.82 (0.66-5.05)	1.79 (0.65-4.94)
Combined effects:				
Day 0	0	N/A	N/A	N/A
Days 1 to 28	23	2.21 (1.11-4.41)	2.25 (1.11-4.55)	2.28 (1.15-4.54)

* Model 1: 모든 사망을 무시하고 연구기간종료시점(2021년 10월 31일)까지 관찰
* Model 2: 사망 시점에 추적관찰을 종료하여 분석
* Model 3: 대뇌정맥동혈전증 이후 28일까지의 사망의 경우 무시하고, 그 이후에 발생한 사망에 대해서는 사망 시점에 추적관찰을 종료

- Model 1에서는 아스트라제네카백신 1차 접종 후 위험구간에서의 대뇌정맥동혈전증 발생위험은 대조구간에서의 발생에 비해 IRR 2.39 (95% CI, 1.12-5.09)로 유의하게 높았으며, 2차 접종 이후로는 IRR 1.75 (95% CI 0.64-4.82)로 통계적으로 유의한 차이를 보이지 않았음. 1차 접종과 2차 접종의 효과의 차이는 통계적으로 유의하지 않았으며(*p*-value 0.58) 1차 접종과 2차 접종의 통합된 효과를 평가하였을 때 IRR 2.21 (95% CI, 1.11-4.41)로 접종 후 1–28일 위험구간 내에 대뇌정맥동혈전증 발생이 유의하게 증가하는 것으로 나타났음. 사망 시점에 추적관찰을 종료한 Model 2에서는 아스트라제네카백신과 대뇌정맥동혈전증 간의 관련성이 IRR 2.25 (95% CI 1.11-4.55)로 위험구간 내 유의한 관련을 보였으며, 대뇌정맥동혈전증과 관련있는 것으로 보이는 28일 내 사망은 무시하고 그 이후 발생한 사망에 대해서만 사망시점에 추적관찰을 종료한 Model 3에서는 IRR 2.28 (95% CI, 1.15-4.54)로 위험구간 내 유의한 대뇌정맥동혈전증 발생의 증가가 나타남.
- Model 2을 이용하여 연령군, 성별, 동반질환(고혈압, 당뇨병, 고지혈증) 유무, 찰슨동반질환지수에 따라 소그룹분석을 수행하였음.

○ 소그룹분석 결과

표 4-3-225. 아스트라제네카백신 접종 후 대뇌정맥동혈전증 발생위험에 대한 소그룹분석 결과

Subgroup	No. of cases		Relative incidence (95% CI)	
	Risk interval	Control interval	Risk interval	Control interval
Age				
19-29	2	13	N/A	1 (ref)
30-49	3	44	9.24 (0.95-89.57)	1 (ref)
50-64	10	46	3.77 (1.32-10.77)	1 (ref)
Over 65	8	44	0.96 (0.32-2.94)	1 (ref)
Gender				
Male	12	89	2.07 (0.82-5.19)	1 (ref)
Female	11	58	2.93 (1.03-8.32)	1 (ref)
Comorbidities				
Anaemia including paroxymal nocturnal hemoglobinuria	1	30	0.55 (0.06-4.91)	1 (ref)
Autoimmune disease	3	29	1.47 (0.34-6.33)	1 (ref)
Cerebrovascular disease	8	35	1.61 (0.47-5.50)	1 (ref)
Congestive heart failure	0	13	N/A	1 (ref)
Dementia	4	15	2.77 (0.35-21.63)	1 (ref)
Dyslipidemia	14	69	2.23 (0.99-5.01)	1 (ref)
Diabetes mellitus	8	47	1.32 (0.47-3.71)	1 (ref)
Hypertension	13	59	3.34 (1.27-8.77)	1 (ref)
Inflammatory bowel disease	1	7	N/A	1 (ref)
Ischemic heart disease	1	18	0.36 (0.06-2.30)	1 (ref)
Liver disease (mild)	9	43	1.92 (0.69-5.33)	1 (ref)
Myocardial infarction	0	3	N/A	1 (ref)
Nephrotic syndrome	0	3	N/A	1 (ref)
Paralysis	0	5	N/A	1 (ref)
Peptic ulcer disease	5	34	1.07 (0.33-3.46)	1 (ref)
Peripheral vascular disease	3	26	0.64 (0.15-2.67)	1 (ref)
Primary solid tumor	0	19	N/A	1 (ref)
Pulmonary disease	4	38	1.28 (0.37-4.42)	1 (ref)
Renal disease	0	13	N/A	1 (ref)
Rheumatic disease	3	14	2.62 (0.55-12.45)	1 (ref)
Charlson comorbidity index				
0-4	21	126	2.56 (1.23-5.33)	1 (ref)
5 +	2	21	1.72 (0.17-17.04)	1 (ref)

* 백신접종 당일은 위험구간 및 대조구간에서 제외
* 1, 2차 접종에 대한 Combined effect 결과임

- 기저특성에 따른 소그룹분석 결과, 50–64세 연령에서 위험구간에서의 대뇌정맥동혈전증 발생위험이 대조구간 대비 3.77배(95% CI, 1.32-10.77)로 유의하게 높아지는 것으로 나타남. 30–49세, 65세 이상 연령에서는 유의한 위험 증가가 없었으며, 19–29세 연령에서는 대상자 수가 적어 신뢰할 만한 추정치를 얻을 수 없었음.

- 여성에서 1차접종과 2차접종의 효과를 통합하여 확인하였을 때 위험구간 내 대뇌정맥동혈전증 발생위험은 대조구간 대비 2.93배(95% CI, 1.03-8.32)로 유의하게 높은 것으로 나타남. 남성에서는 위험구간 내 발생위험이 높아지는 경향은 있었으나 통계적으로 유의하지는 않았음.
- 고혈압이 동반된 경우 위험구간에서의 대뇌정맥동혈전증 발생위험은 IRR 3.34 (95% CI, 1.27-8.77)으로 유의한 위험 증가가 있었으며, 이상지질혈증이 있는 경우에는 IRR 2.23 (95% CI, 0.99-5.01)으로 위험이 증가하는 경향은 있었으나 신뢰구간의 하한값이 근소하게 1에 걸쳐있어 통계적으로 유의하지는 않았음. 이외에 다른 기저질환에 대해서는 유의한 위험증가가 없거나 대뇌정맥동혈전증의 발생 수가 적어 신뢰할 만한 추정치를 얻을 수 없었음.
- 찰슨동반질환지수가 5점 미만인 환자에서 위험구간 내 대뇌정맥동혈전증 발생위험은 IRR 2.56 (95% CI, 1.23-5.33)으로 유의하게 증가하는 것으로 나타남. 찰슨동반질환지수 5점 이상인 경우에는 위험 증가가 유의하지 않았음.
- 이후 위험구간의 길이를 조정하면서 위험구간 내 대뇌정맥동혈전증의 발생위험을 확인하는 민감도 분석을 수행하였음.

○ 민감도 분석 결과

표 4-3-226. 대뇌정맥동혈전증에 대한 modified SCCS의 Sensitivity risk window analysis 결과

Risk window	Events		Relative incidence (95% CI)	
	Control interval	Risk interval	Control interval	Risk interval
14 days	159	11	1 (ref)	1.47 (0.70-3.08)
21 days	154	16	1 (ref)	1.56 (0.75-3.23)
28 days	147	23	1 (ref)	2.25 (1.11-4.55)
35 days	143	27	1 (ref)	2.30 (1.17-4.52)
42 days	139	31	1 (ref)	2.43 (1.15-5.13)

* 백신접종 당일은 위험구간 및 대조구간에서 제외
* 1, 2차 접종에 대한 Combined effect 결과임

- 위험구간의 길이를 접종 후 14일, 21일, 28일, 35일, 42일로 조정하면서 대뇌정맥동혈전증 발생의 상대위험도를 확인하였음. 아스트라제네카백신 1차접종과 2차접종을 통합하여 확인하였을 때 28일, 35일, 42일 위험구간에서 각각 IRR 2.25 (95% CI, 1.11-4.55), IRR 2.30 (95% CI, 1.17-4.52), IRR 2.43 (95% CI, 1.15-5.13)로 통계적으로 유의한 발생률의 증가가 나타남.

라. 인과성 평가

(1) 국내외 문헌고찰

① 백신과 대뇌정맥동혈전증의 연관성을 보고한 역학연구

○ 인플루엔자 백신과 대뇌정맥동혈전증 간의 연관성 연구

- 인플루엔자 백신과 대뇌정맥동혈전증의 연관성에 대하여 Haemophilus influenzae serotype b (Hib) vaccine 접종 후 H. influenzae serotype f meningitis 감염 발생과 연관되어 대뇌정맥동혈전증이 발생한 증례 보고가 2019년에 한국에서 있었음. 다만 이 경우 인플루엔자 백신과 대뇌정맥동혈전증이 직접 연관성을 가지는 것은 아니고, Hib 백신이 Hib를 예방하여 감염의 위험을 감소시키지만, 다른 기전의 세균성 감염은 예방효과가 없기 때문에 상대적인 감염의 위험이 있으며, 백신 예방의 다른 아형인 H. influenzae serotype f meningitis 감염으로 인한 혈관연축, 혈전증, 혈관염으로 인한 혈관내막의 이상소견과 과응고성이 원인이 되어 대뇌정맥동혈전증이 발생한 것으로 분석함. 요약하자면 **인플루엔자 백신이 대뇌정맥동혈전증과 연관성은 없으나 타 감염으로 인한 뇌수막염이 대뇌정맥동혈전증의 원인이 되었음.**[110]
- 프랑스에서 deep venous thrombosis와 pulmonary embolism 등을 경험한 1,454명을 대상으로 인플루엔자 백신과 연관성을 확인하기 위하여 진행된 case-control study에 따르면, **인플루엔자 백신이 Venous thromboembolism (VTE)의 위험을 낮추는 것으로 보고하였음**(OR 0.74, 95%CI 0.57-0.97). 이는 감염이 VTE의 주요 원인이자 기전인데, 인플루엔자 백신이 감염을 예방하면서 VTE의 위험을 낮추는 것으로 설명함.[111]

○ 코로나19백신과 대뇌정맥동혈전증 간의 연관성 연구

- 앞서 살펴본 여러 연구들에서 인플루엔자 백신이 thromboembolism과 연관이 없다는 결과를 기반으로, 인플루엔자 백신을 맞았던 환자 대비 COVID-19백신을 접종하였던 접종자 중 Venous thrombotic event, Deep venous thrombosis, Pulmonary embolism을 포함한 Thrombotic event를 비교한 연구가 있었으며, 인플루엔자백신과 COVID-19백신 접종 사이 VTE발생의 통계적인 차이는 없었음. 즉 **인플루엔자 백신과 COVID-19백신 모두에서 VTE를 증가시키지 않는 것을 알 수 있었음.**[112]
- 미국의 Mayo Clinic에서 Large Multi-state Health System을 이용하여 진행된 real-world evidence-based study (Pfizer-BioNTech=94,819 doses, Moderna=36,352 doses, Johnson &Johnson=1,745 doses, non-COVID vaccines–771,805doses)에 따르면 CVST**는 COVID-19백신 접종 뿐만 아니라** non-COVID **백신 접종과도 관련이 없음을 확인함.**[113]

110) Han H. Lee KJ, Yu HJ. Cerebral Venous Sinus Thrombosis with Meningitis and Septicemia due to Haemophilus influenzae Type f in an Immunocompetent Child. Pediatr Infect Vaccine. 2019 Dec;26 (3):188-193.
111) Tienan Zhu, Laure Carcaillon, Isabelle Martinez, Jean-Pierre Cambou, Xavier Kyndt, Karine Guillot. et al. Association of influenza vaccination with reduced risk of venous thromboembolism. Thromb Haemost 2009; 102: 1259-1264.
112) Marcelo Gabriel Vallone, Andre Luis Falcón, Horacio Matias Castro, Augusto Ferraris, Ramiro Francisco Cantarella, María Inés Staneloni. et al. Thrombotic events following Covid-19 vaccines compared to Influenza vaccines. Eur J Intern Med. 2022 Mar 9;S0953-6205 (22)00092-9].
113) Colin Pawlowski, John Rincon-Hekking,Samir Awasthi, Viral Pandey, Patrick Lenehan, Venkatakrishnan, et al. Cerebral Venous Sinus Thrombosis is not Significantly Linked to COVID-19 Vaccines or Non-COVID Vaccines in a Large Multi-State Health System. Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases, 2021;30 (10):10;105923.

- 독일에서 web-based questionnaire로 COVID-19백신 접종 후 1개월 내 CVT가 발생한 증례를 보고받아 진행된 연구에 따르면 일반인구에서 100,000 person-months당 0.02 to 0.15 발생률을 보였으며 ChAdOx1 vaccination**에서는** 1.52 (95% CI=1.00-2.21)**로 통계적으로 유의하게 연관됨을 보여주었고,** BNT162b2**에서는** 0.11 (95% CI=0.03-0.29), mRNA-1273**에서는** 0.00 (95% CI=0.00-1.48)**로 확인되어** mRNA vaccination**에서는 연관성이 없음을 확인하였음.** ChAdOx1 vaccination**에서 성별 하위 분석에서는 여성에서** 2.00 (95% CI=1.28-2.97)**으로 더욱 높게 나타남을 확인하였음.** 남성에서는 0.52 (95% CI=0.11-1.53)로 연관성이 밝혀지지 않음.[114]
- 2021년 10월 Lancet에 개제된 영국에서 multicenter cohort study에 따르면 anti-Pf4 antibody와 관련하여 살펴보면 anti-PF4 antibody **양상의 환자들은 대부분 혈소판이 낮으며** D-dimer level **이 높은 것**을 확인할 수 있었다. 또한 VITT (Vaccine induced immune thrombotic thrombocytopenia)**와 연계되어 발생하는** CVT**의 경우에는 나이가 더 어리고,** AstraZeneca **백신을 접종한 경우에 더 많이 발생하며,** Prothrmobin time**의 연장과** ELISA test**시** Anti PF4 antibodies **가 상승**되는 것을 확인하였음. 퇴원 시 장애정도를 측정하기 위하여 Modified Rankin score (0점: 장애없음, 5점: 침상생활, 6점: 사망; 점수가 높을수록 장애정도 심함)를 체크하였을 때, VITT 군에서 평균 mRS가 높아 퇴원 시 예후가 더 안좋은 것을 확인할 수 있었음.[115]
- 미국에서 BNT162b2 (Pfizer-BioNTech) or mRNA-1273 (Moderna) COVID-19 vaccination 후 10,162,227명에서 시행한 설문조사를 통해 진행된 2021년 JAMA에 발표된 연구에서 백신 접종 후 21일까지 risk period와 22일부터 42일까지 comparison interval 설정하여 부작용을 모니터링 한 결과 **대뇌정맥동혈전증은 백신접종과 연관이 없는 것으로 보고**됨.[116]
- 스코틀란드에서 지난 14일간 백신 접종 수와 Venogram의 시행횟수, Venogram을 제외한 other head scan 시행횟수를 비교하여 추세의 일치성을 비교한 case-crossover study에서 CVT**와** AstraZeneca **백신 사이의 원인적 연관성의 가능성을 확인**하였음.[117]
- 싱가폴에서 mRNA-based SARS-CoB-2 vaccine을 접종한 3,006,662명 중 9명의 CVT가 발생하였는데, BNT162b2와 mRNA-1273 각각은 1번 접종하였을 때와 2번 접종하였을 때, CVT와 연관성은 없었으나, 두 mRNA**백신 전체를 비교하였을 때, 2번 접종시**(2.93;1.18-6.04) **혹은 최소 한 번 접종 시**(2.59;1.19-4.92)**로 통계적으로 유의하게** CVT**와 연관성이 있었음.**[118]
- 130여개 나라에서 모이는 WHO's global deduplicated database인 VigiBase를 가지고 진행한 연구에 따르면 Overall COVID-19 vaccine**는** CVT**와의** odds ratio**는** 5.45 (95% CI: 5.14-5.78)

114) Jörg B Schulz, Peter Berlit, Hans-Christoph Diener, Christian Gerloff, Andreas Greinacher. et al. COVID-19 Vaccine-Associated Cerebral Venous Thrombosis in Germany. ANN NEUROL 2021;90:627-639.
115) Richard JPerry, ArinaTamborska, Bhagteshwar Singh, Brian Craven, Richard Marigold, Peter Arthur-Farraj, et al. Cerebral venous thrombosis after vaccination against COVID-19 in the UK: a multicentre cohort study. Lancet. 2021 Sep 25;398 (10306):1147-1156.
116) Nicola P. Klein, Ned Lewis, Kristin Goddard, Bruce Fireman, Ousseny Zerbo, Kayla E. Hanson, James G. Donahue. Surveillance for Adverse Events After COVID-19 mRNA Vaccination. JAMA. 2021;326 (14):1390-1399.
117) Paul M. McKeigue1, Raj Burgul, Jen Bishop, Chris Robertson, Jim McMenamin, Maureen O'Leary. Association of cerebral venous thrombosis with recent COVID-19 vaccination: case-crossover study using ascertainment through neuroimaging in Scotland. McKeigue et al. BMC Infectious Diseases (2021)21:1275.
118) Tian Ming Tu, Shen Jia Yi, Jasmine Shimin Koh, et al. Incidence of Cerebral Venous Thrombosis Following SARS-CoV-2 Infection vs. mRNA SARS-CoV-2 Vaccination in Singapore. JAMA Netw Open. 2022;5 (3):e222940.

로 통계적으로 유의하성을 확인하였으며, mRNA-based COVID vaccine**의 경우** 3.53 (95% CI: 3.27-3.81), ChAdOx1 nCoV19 vaccine**의 경우** 7.23 (95% CI: 6.70-7.80)**으로 확인**되어 mRNA vaccine **보다** Viral Vector vaccine**이 CVT와 연관성이 더 높은 것을 보여줌**. 또한 BNT162b2의 경우 백신 접종 후 1주일 이내 가장 많이 CVST가 발생하였으며, ChAdOx1 nCoV-19의 경우에는 백신 접종 후 2주차에 가장 많이 CVST가 발생함을 확인하였음.

- 2022년 European Medicines Agency's EudraVigilance database를 사용하여 백신접종 후 28일 이내 발생한 CVST를 분석한 연구에 따르면 **ChAdOx1 nCov-19 백신 접종 후 28일 이내 young age group에서 혈소판감소증을 동반한 CVST의 위험이 높은 것을 확인**하였음. 또한 **Ad26.COV2.S 백신 접종 후 혈소판 감소증을 동반한 CVST 발생의 위험성이 약간 증가하는 것을 확인**하였음. **SARS-CoV-2 mRNA vaccines의 경우 혈소판 감소증을 동반한 CVST위험성이 증가하지 않음을 보여줌**.[119)]

② 백신 메커니즘 관련 연구

○ 백신 접종과 대뇌정맥동혈전증 발생 간의 생물학적 개연성

- 일반적인 대뇌정맥동혈전증의 경우 임신, 산후기, 피임약 복용과 같이 젊은 여성에서 주로 발견 가능한 요소들이 발병 위험요인으로 작용하기 때문으로 생각하고 있음. 분만 백만 건당 12명 정도가 발병할 정도로 임산부에서 높은 발병률을 보임. 대뇌정맥(동)혈전증 발생은 이 외에도 여러 가지 원인이 있을 수 있으며, 다양한 질환여부(혈우병, 염증잘질환 등) 전신상태(임신, 탈수, 감염 등), 복용약물(경구피임약, 약물남용) 및 사고(두부외상 등) 등은 대뇌정맥동혈전증을 유발할 수 있는 소인 중 하나임.
- 백신 접종과 대뇌정맥동혈전증 발생 간의 기전으로 주로 Viral vector vaccine과 연관되어 Anti-PF4 antibodies, 이로 인한 VITT (Vaccine induced immune thrombotic thrombocytopenia) 매개성 대뇌정맥동혈전증이 발생됨을 설명하고 있음. Adenovirus based vaccine이 cell로 들어가면 Spike protein을 형성하여 platelet과 결합하여 PF4를 release하고 면역반응을 통해 Anti-PF4 Antibodies가 형성되어 혈소판을 activation시키고 또한 neutorophil을 activation시켜 VITT를 만드는 것으로 알려져 있음. VITT는 PF4 antibody와 연관되어 혈소판이 과도하게 응집되고 혈전이 형성되어 혈관을 막고, 병적인 혈소판들이 apatosis로 인해 파괴가 되어 혈소판 부족현상이 함께 나타나는 경우를 말함.[120)121)]
- mRNA vaccine과 대뇌정맥동혈전증 사이의 기전은 immune-mediated inflamation and coagulopathy로 추측하지만 명확히 밝혀진 기전은 없음.

119) Katarzyna Krzywicka, Anita van de Munckhof, Mayte Sánchez van Kammen, Mirjam R. Heldner, Katarina Jood, Erik Lindgren et al. Age-Stratified Risk of Cerebral Venous Sinus Thrombosis After SARS-CoV-2 Vaccination. Neurology 2022;98:e759-e768.

120) Giuseppe Lippi,EmmanuelJ.Favaloro. Cerebral Venous Thrombosis Developing after COVID-19 Vaccination:VITT,VATT,TTS,andMore. SeminThrombHemost2022;48:8-14.

121) Cesarede Gregorio, Giuseppe Calcaterra, Nicholas G.Kounis, Pier Paolo Bassareo, Jawahar L.Mehta. et al. Cerebral venous thrombosis after COVID-19 vaccines: Do we know the mechanism? The Lancet Regional Health - Europe 2022;16:100387.

(2) 인과적기준에 따른 인과성의 근거평가

▣ COVID-19 Vaccine and Cerebral Venous Sinus Thrombosis (CVST)

기준(Criterion)		증거(Evidence)	충족 여부
Hill	Committee of US Surgeon General		
관련성의 강도 (Strength of association)	관련성의 강도 (Strength of association)	• 여러 연구들에서 인플루엔자 백신이 thromboembolism과 연관이 없다는 결과를 기반으로, 인플루엔자 백신을 맞았던 환자 대비 COVID-19백신을 접종하였던 접종자 중 Venous thrombotic event, Deep venous thrombosis, Pulmonary embolism을 포함한 Thrombotic event를 비교한 연구가 있었으며, 인플루엔자백신과 COVID-19백신 접종 사이 VTE발생의 통계적인 차이는 없었음. 즉 **인플루엔자 백신과 COVID-19백신 모두에서 VTE를 증가시키지 않는 것을 알 수 있었음.** [Eur J Intern Med. 2022 Mar 9;S0953- 6205 (22)00092-9] • 미국의 Mayo Clinic에서 Large Multi-state Health System을 이용하여 진행된 real-world evidence-based study (Pfizer-BioNTech=94,819 doses, Moderna =36,352 doses, Johnson &Johnson = 1,745 doses, non-COVID vaccines - 771,805doses)에 따르면 **CVST는 COVID-19백신 접종 뿐만 아니라 non-COVID 백신 접종과도 관련이 없음을 확인함.**[Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases, 2021;30 (10):10;105923] • 독일에서 web-based questionnaire로 COVID-19백신 접종 후 1개월 내 CVT가 발생한 증례를 보고받아 진행된 연구에 따르면 일반인구에서 100,000 person-months당 0.02 to 0.15 발생률을 보였으며 **ChAdOx1 vaccination에서는 1.52 (95% CI = 1.00-2.21)로 통계적으로 유의하게 연관됨을 보여주었고, BNT-162b2에서는 0.11 (95% CI = 0.03-0.29), mRNA-1273에서는 0.00 (95% CI = 0.00-1.48)로 확인되어 mRNA vaccination에서는 연관성이 없음을 확인하였음. ChAdOx1 vaccination에서 성별 하위 분석에서는 여성에서 2.00 (95% CI = 1.28-2.97)으로 더욱 높게 나타남을 확인하였음.** 남성에서는 0.52 (95% CI = 0.11-1.53)로 연관성이 밝혀지지 않음.[ANN NEUROL 2021;90:627-639] • 2021년 10월 Lancet에 개제된 영국에서 multicenter cohort study에 따르면 anti-Pf4 antibody와 관련하여 살펴보면 **anti-PF4 antibody 양상의 환자들은 대부분 혈소판이 낮으며 D-dimer level이 높은 것**을 확인할 수 있었음. 또한 **VITT (Vaccine induced immune thrombotic thrombocytopenia)와 연계되어 발생하는 CVT의 경우에는 나이가 더 어리고, AstraZeneca 백신을 접종한 경우에 더 많이 발생하며, Prothrmobin time의 연장과 ELISA test시 Anti PF4 antibodies가 상승**되는 것을 확인하였음. 퇴원시 장애정도를 측정하기 위하여 Modified Rankin score (0점: 장애없음, 5점: 침상생활, 6점:사망; 점수가 높을수록 장애정도 심함)를 체크하였을 때, **VITT 군에서 평균 mRS가 높아 퇴원시 예후가 더 안좋은 것**을 확인할 수 있었음. [Lancet. 2021 Sep 25;398 (10306):1147-1156] • 미국에서 BNT162b2 (Pfizer-BioNTech) or mRNA-1273 (Moderna) COVID-19 vaccination 후 10,162,227명에서 시행한 설문조사를 통해 진행된 2021년 JAMA에 발표된 연구에서 백신접종 후 21일까지 risk period와 22일부터 42일까지 comparison interval 설정하여 부작용을 모니터링 한 결과 **대뇌정맥동혈전증은 백신접종과 연관이 없는 것으로 보고됨.** [JAMA. 2021;326 (14):1390-1399] • 스코틀란드에서 지난 14일간 백신 접종 수와 Venogram의 시행횟수, Venogram을 제외한 other head scan 시행횟수를 비교하여 추세의 일치성을 비교한 case-crossover study에서 **CVT와 AstraZeneca 백신 사이의 원인적 연관성의 가능성을 확인**하였음. [McKeigue et al. BMC Infectious Diseases (2021)21: 1275]	Met

기준(Criterion)		증거(Evidence)	충족 여부
Hill	Committee of US Surgeon General		
		• 싱가폴에서 mRNA-based SARS-CoB-2 vaccine을 접종한 3,006,662명 중 9명의 CVT가 발생하였는데, BNT162b2와 mRNA-1273 각각은 1번 접종하였을 때와 2번 접종하였을 때, CVT와 연관성은 없었으나, 두 **mRNA백신 전체를 비교하였을 때, 2번 접종 시(2.93;1.18-6.04) 혹은 최소 한 번 접종 시(2.59;1.19-4.92)로 통계적으로 유의하게 CVT와 연관성이 있었음.** [JAMA Netw Open. 2022;5 (3):e222940] • 130여개 나라에서 모이는 WHO's global deduplicated database인 VigiBase를 가지고 진행한 연구에 따르면 **Overall COVID-19 vaccine는 CVT와의 odds ratio는 5.45 (95% CI: 5.14-5.78)로 통계적으로 유의하성을 확인**하였으며, **mRNA-based COVID vaccine의 경우 3.53 (95% CI: 3.27-3.81), ChAdOx1 nCoV19 vaccine의 경우 7.23 (95% CI: 6.70-7.80)으로 확인되어 mRNA vaccine 보다 Viral Vector vaccine이 CVT와 연관성이 더 높은 것을 보여줌.** 또한 BNT162b2의 경우 백신 접종 후 1주일 이내 가장 많이 CVST가 발생하였으며, ChAdOx1 nCoV-19의 경우에는 백신 접종 후 2주차에 가장 많이 CVST가 발생함을 확인하였음. [Vaccines 2022, 10 (5), 799] • 2022년 European Medicines Agency's EudraVigilance database를 사용하여 백신접종 후 28일 이내 발생한 CVST를 분석한 연구에 따르면 **ChAdOx1 nCov-19 백신 접종 후 28일 이내 young age group에서 혈소판감소증을 동반한 CVST의 위험이 높은 것을 확인**하였음. 또한 **Ad26.COV2.S 백신 접종 후 혈소판 감소증을 동반한 CVST 발생의 위험성이 약간 증가하는 것을 확인**하였음. **SARS-CoV-2 mRNA vaccines의 경우 혈소판 감소증을 동반한 CVST위험성**이 증가하지 않음을 보여줌.[Neurology 2022;98:e759-e768]	Met
일관성 (Consistency)	결과의 반복성 (Replication of the findings)	• 위의 6개 선행 연구에서 연구의 질은 다르나 대부분의 경우 코로나19백신 중 **Viral Vector vaccine은 대뇌정맥동혈전증과 연관성이 있다는 결과가 반복적으로 일관되게 나타남.** mRNAvaccine의 경우에는 대뇌정맥동혈전증 발생과의 연관성이 일관되지 않음.	Met
특이성 (Specificity)	연관성의 특이성 (Specificity of the association)	• 백신 접종 후 대뇌정맥동혈전증의 빈도가 증가되는 것으로 보고되나 특이성이 있다고 보기는 어려움. 코로나19백신만이 대뇌정맥동혈전증과만 관련된 것으로 보기 어렵고, 기존의 잘 알려진 대뇌정맥동혈전증의 다른 위험인자인 임신, 산후기, 피임약 복용, 감염, 외상 등 다른 질환들과도 연관 가능성이 있으므로 해당 기준을 충족한다 보기 어려움.	Not
시간적 선후 관계 (Temporality)	시간적 선후 관계(Temporal relationship)	• 청구자료 내 대뇌정맥동혈전증 환자의 2011년 1월부터 2021년 2월의 발생률 추세분석하여 얻은 기대발생률과 실제 백신접종과 연관된 2021년 3월부터 2022년 1월의 관찰발생률을 비교한 결과 발생률비 1.319 (95%CI: 1.124-1.549)로 유의미한 결과를 보였으며, 백신 접종 후 risk period와 comparison interval를 비교한 modified SCCS model 연관성분석에서 백신접종 후 28일 이내 대뇌정맥동혈전증 발생의 relative incidence는 1.41 (95%CI: 1.01-1.95)로 연관 성이 있는 것으로 분석되어 시간적 선후 관계가 있을 것으로 예측된다. 다만 대뇌정맥동혈전증과 mRNA vaccine과의 기전은 명확히 밝혀져 있지 않은 상황 에서, 관찰기간 내에 대뇌정맥동혈전증이 발생한 본 연구의 대상자 중 백신접종군에서의 절반 이상이 화이자 백신 접종 후 질환이 발생했다는 점을 고려한다면, 백신과 대뇌정맥동혈전증의 기전을 설명하기 위한 근거가 부족하여 해석에 주의가 필요함. 또한 진단의 타당성(자료의 신뢰성)의 문제, 즉 특정 백신 접종 후 대뇌정맥동혈전증 발생 위험이 있다는 보고가 있은 이후 임상현장에서 환자가 대뇌정맥동혈전증의 증상인 두통, 시야장애, 경련 등의 신경학적 증상을 호소할 때 대뇌정맥동혈전증 진단 코드를 상병명으로 처방하여 영상학적 검사(MRI or CT) 등을 시행하였을 가능성이 존재함. 본 연구에서는 이러한 영상 검사의 판독 결과를 직접 확인하지 않고 자료를 분석 하여 연구결과를 해석함에 있어 이러한 진단의 타당성과 관련한 문제를 고려 하는 것이 필요하며, 관찰된 코로나19백신 접종 이후 대뇌정맥동혈전증 발생 위험의 유의한 증가는 연구의 한계점을 고려하여 신중하게 해석해야 함. 따라서 시간적 선후관계의 해석도 신중해야 함.	Not

기준(Criterion)		증거(Evidence)	충족 여부
Hill	Committee of US Surgeon General		
생물학적 용량-반응 관계 (Biologic gradient)	용량-반응 관계 (Dose-response relationship)	• 백신의 용량을 증가시키거나 감소시켜서 대뇌정맥동혈전증의 발생률이 변화하였다는 연구는 시행된 바 없으며, 윤리적으로도 시행하기 어려움. • 여러 선행 연구결과에서 대뇌정맥동혈전증혈의 위험인자로 2번째 백신 투여를 포함하고 있으나 모든 연구에서 일관적으로 나타나는 현상은 아니기 때문에 용량-반응 관계를 확실하게 규명하기 위해서는 데이터가 부족함.	Not
개연성 (Plausibility)	생물학적 개연성 (Biological plausibility)	• 백신 접종에 의한 대뇌정맥동혈전증 발생에 대한 생물학적 연구 결과는 아직 전무한 실정이며 기전으로 주로 Viral vector vaccine과 연관되어 Anti-PF4 antibodies, 이로 인한 VITT (Vaccine induced immune thrombotic thrombocytopenia) 매개성 대뇌정맥동혈전증이 발생됨을 설명하고 있음. Adenovirus based vaccine이 cell로 들어가면 Spike protein을 형성하여 platelet과 결합하여 PF4를 release 하고 면역반응을 통해 Anti-PF4 Antibodies가 형성되어 혈소판을 activation 시키고 또한 neutorophil을 activation 시켜 VITT를 만드는 것으로 알려져 있음. VITT는 PF4 antibody와 연관되어 혈소판이 과도하게 응집되고 혈전이 형성되어 혈관을 막고, 병적인 혈소판들이 apatosis로 인해 파괴가 되어 혈소판 부족현상이 함께 나타나는 경우를 말함. [SeminThrombHemost2022;48:8-14] [The Lancet Regional Health - Europe 2022;16:100387]. 하지만 **전세계적으로 가장 많이 접종하였고 국내에서도 가장 많이 접종한 mRNA vaccine과 대뇌정맥동혈전증 사이의 기전은 immune-mediated inflamation and coagulopathy로 추측하지만 명확히 밝혀진 기전은 없음**.	Not
기존 지식과의 일치성 (Coherence to previous knowledge)	기존 지식과의 일치성 (Consistency of other knowledge)	• 기존에 개발/투여된 백신과 대뇌정맥동혈전증 발생에 대한 뚜렷한 연관성은 보고되지 않았음.	Not
실험 (Experiment)		• 동물시험 등 특별한 시험은 시행된 적이 없음.	Not
유사성 (Analogy)		• 기존에 개발/투여된 백신과 대뇌정맥동혈전증 발생에 대한 연관성은 보고되지 않았음.	Not
	가능한 다른 해석에 대한 고려 (Consideration of alternative explanations)	• 백신에 대한 두려움 등 심리적 요인이 백신 이상반응을 유발한다는 일부 보고도 있으나, 현재로서는 근거가 부족함.	Not
	노출의 중단 (Cessation of exposure)	• 추후 백신접종이 끝나거나, 전혀 새로운 백신이 개발될 경우 노출의 중단에 대한 결과를 알 수 있을 것이라 사료됨.	Not

마. 고찰 및 결론

(1) 고찰

○ 본 연구에서 관찰된 코로나19백신 접종 이후 대뇌정맥동혈전증 발생 위험의 유의한 증가는 연구의 한계점을 고려하여 신중하게 해석해야 함.

○ 진단의 타당성(자료의 신뢰성)의 문제: 특정 백신 접종 후 대뇌정맥동혈전증 발생 위험이 있다는 보고가 있은 이후 임상현장에서 환자가 대뇌정맥동혈전증의 증상인 두통, 시야장애, 경련 등의 신경학적 증상을 호소할 때 대뇌정맥동혈전증 진단 코드를 상병명으로 처방하여 영상학적 검사(MRI or CT) 등을 시행하였을 가능성이 존재함. 본 연구에서는 이러한 영상 검사의 판독 결과를 직접 확인하지 않고 자료를 분석하여 연구결과를 해석함에 있어 이러한 진단의 타당성과 관련한 문제를 고려하는 것이 필요함. 추후 Venogram을 시행한 환자만을 대상으로 추가 분석해 볼 수 있음.

○ 기존 연구에 따르면 대뇌정맥동혈전증의 경우 Viral vector vaccine과 연관되어 보고되는 PF4 antibody와 VITT 매개성 대뇌정맥동혈전증의 기전이 주로 밝혀져 있으며, mRNA vaccine과의 기전은 명확히 밝혀져 있지 않은 상황임.

○ 관찰기간 내에 대뇌정맥동혈전증이 발생한 본 연구의 대상자 중 백신접종군에서의 절반 이상이 화이자 백신 접종 후 질환이 발생했다는 점을 고려한다면, 백신과 대뇌정맥동혈전증의 기전을 설명하기 위한 근거가 부족하여 해석에 주의가 필요함.

○ 국내 임상자료에 기반하여 확진된 환자를 대상으로 수행한 코로나19백신 접종 후 대뇌정맥동혈전증에 대한 코호트 연구가 추가 근거의 확보를 가능하게 할 것으로 예상됨.

(2) 결론

○ 분석결과 발생률비, 연관성분석에서 발생의 증가가 확인되었으며, 소그룹분석에서 30-49세, 50-64세의 연령군, 여성 등에서 위험 증가가 관찰되었음.

○ 백신 접종 이후 통계적으로 유의하게 발생 위험이 증가하는 것이 관찰되었지만, 이러한 결과는 진단정확성 등의 연구 한계점을 고려하여 주의 깊은 해석이 필요함.

○ 이러한 한계로부터 자유로운 근거생산을 위해서는 국내에서 확진된 환자의 데이터를 체계적으로 수집한 레지스트리를 활용한 연구가 수행이 필요함.

13) 이상자궁출혈

▣ 요약

▶ 코로나19백신 접종 후 부정출혈, 생리불순 등 이상자궁출혈에 관련된 질환을 경험한 여성들의 사례가 국내외에서 다수 보고됨에 따라 코로나19백신과 이상자궁출혈 간 연관성 연구의 필요성이 제기됨.

▶ 본 연구에서는 코로나19백신 접종 시행 이전 약 10년간 이상자궁출혈의 월별 발생률 추세를 분석하여 접종 도입 이후 시기의 예상 발생률을 제시하고, 실제 관측된 발생률과의 차이를 확인하는 관찰발생률/기대발생률 분석(Observed-to-Expected analysis)을 수행함. 국민건강보험공단 건강보험청구데이터베이스를 이용하여 2012년 1월 1일부터 2021년 2월 28일까지 이상자궁출혈 발생 관찰값을 바탕으로 접종 시행 기간인 2021년 3월부터 2022년 2월까지의 발생 예측값을 산출하여 실제 관찰값과 비교함. 그 결과 코로나19백신 접종 시행 이후 기간에서 이상자궁출혈(IRR= 0.980; 95% CI: 0.977-0.982)과 빈발월경 및 출혈 관련 이상자궁출혈(IRR= 0.994; 95% CI: 0.991-0.997) 모두 발생률 예측값 대비 실제 관찰값이 통계적으로 유의하게 낮게 나타남. 그러나 발생인구 수가 크고 추정된 발생률의 95% 신뢰구간이 좁아 통계적인 유의성을 보였으나, 백신 도입 이후 이상자궁출혈 발생률이 임상적으로도 유의하게 감소하였다고 해석하기는 어려움.

▶ 코로나19백신 접종과 이상자궁출혈 간의 연관성을 평가하기 위하여 2021년 2월 26일부터 10월 31일까지 코로나19백신 1차 접종자 중 1차 접종일 기준 120일 이내 빈발월경 및 출혈 관련 이상자궁출혈 발생 환자들을 대상으로 코로나19백신과 이상자궁출혈 발생위험 간의 연관성 분석을 수행함. 자기대조환자군연구(self-controlled case series, SCCS)를 적용하여 코로나19백신 접종자에서 이상자궁출혈 발생 시 백신으로 인한 것이라 여겨지는 접종 후 30일 이하 위험구간과 이상자궁출혈 발생 시 백신과 관련 없다고 여겨지는 대조구간(관찰기간 내 위험구간을 제외한 기간)을 비교함.

▶ SCCS 연구설계를 적용한 결과 최종 분석대상인 백신 접종 후 120일 이내에 빈발월경 및 출혈 관련 이상자궁출혈이 처음 발생한 환자 수는 108,818명이었으며, 코로나19백신 접종 후 30일 내 이상자궁출혈 발생위험은 대조구간에서의 발생위험에 비해 1.42배(95% CI: 1.40-1.43)로 통계적으로 유의하게 높은 것으로 관찰됨. 또한 소그룹분석 결과 연령, 발생 이전 최근에 접종받은 백신의 종류, 동반질환점수에 따른 소그룹에서 코로나19백신 접종 이후 위험구간에서의 이상자궁출혈 발생 위험이 통계적으로 유의하게 높게 나타남.

▶ 질병관리청 코로나19예방접종등록시스템 신고자료 내 2021년 2월 27일–2022년 2월 28일 사이에 이상자궁출혈 발생을 신고한 대상자를 포함하여 민감도분석을 수행한 결과 신고자료 내 이상자궁출혈로 신고되었으면서 청구자료에 이상자궁출혈 진단 이력이 있는 환자(자료원 민감도분석-a)는 214명이었고, 신고자료 내 이상자궁출혈로 신고되었으면서 청구자료에 이상자궁출혈 진단 이력이 없는 환자(자료원 민감도분석-b)는 1,136명이었음. 해당 인구에 대한 SCCS 분석 결과 자료원 민감도분석-a (IRR=5.98; 95% CI: 4.23-8.45)와 자료원 민감도분석-b (IRR=9.22; 95% CI: 7.73-10.99) 모두 코로나19백신 접종 이후 위험구간에서의 이상자궁출혈 발생위험이 대조구간 대비 통계적으로 유의하게 높게 나타남.

▶ 자기대조환자군 연구결과에서 이상자궁출혈은 코로나19백신 접종 이후 통계적으로 유의하게 발생위험이 높아지는 것으로 확인되었음. 국외 선행문헌을 검토하여 11가지 인과성 평가기준에 따라 인과근거를 평가한 결과 여러 선행연구들에서 코로나19백신 접종 후 많은 여성이 월경 빈도, 주기, 기간, 양 등의 변화가 보고 및 분석되어 위험을 나타냈으며 이러한 결과가 반복적으로 일관되게 나타났다고 평가되었기 때문에 관련성의 강도 및 결과의 반복성 기준을 충족한다고 평가할 수 있음. 그러나 시간적 선후관계, 생물학적 용량-반응 관계, 기존지식과의 일치성 등 다른 인과성 기준의 경우 현재까지의 근거로 판단한 결과 충족하지 않는다고 평가할 수 있음.

▶ 본 연구결과와 문헌고찰을 통한 국내·외 근거 평가를 종합해보면, 코로나19백신과 이상자궁출혈 간의 인과관계에 대한 현재의 근거가 강력하나 설득력이 있거나 확립된 것으로 설명될 만큼 충분히 확고하지 않기 때문에 인과관계의 범주 가운데 '근거가 인과관계의 수용을 뒷받침하는 단계'로 볼 수 있음.

▶ 그러나, 본 연구는 연관성 평가 시 빈발월경 및 출혈 관련 이상자궁출혈 진단명을 기준으로 환자를 선정하여 비교적 짧은 기간 내에 발생할 수 있는 이상자궁출혈의 위험을 분석하였기 때문에 무월경, 희발월경 등 월경주기에 관련된 이상자궁출혈 위험에 대해서는 설명할 수 없다는 제한점이 있음. 또한 30일의 위험구간 내에서 빈발월경 및 출혈 관련 이상자궁출혈의 진단을 받은 경우를 연구대상으로 하였으므로 일시적으로 이상자궁출혈이 발생하였으나 추후 회복된 경우와 이상자궁출혈이 발생한 후 그 출혈 등의 증상이 지속적으로 발현되는 대상이 모두 포함되어 있음. 따라서 접종 후 지속적인 이상자궁출혈 위험이 나타나는 인구를 대상으로 한 추가연구가 수행될 필요가 있음.

가. 관찰발생률/기대발생률

1) 연구방법

(1) 연구 목적

○ 코로나19백신 접종과 잠재적으로 관련된 질환 이상자궁출혈의 발생 관찰값을 바탕으로 백신도입 이후 기간인 2021년 3월 1일부터 2022년 2월 28일까지 12개월간의 발생 예측값을 산출하여 실제 관찰값과의 차이를 확인하고자 함.

(2) 자료원

○ 본 연구에서는 국민건강보험공단의 청구 데이터베이스(2002.01.01.–2022.2.28.) 연계 자료원을 활용함.

○ 연구기간: 2012년 1월 1일–2022년 2월 28일

- 발생 예측치 산출 기간: 2012년 1월 1일–2021년 2월 28일
- 실제 관찰값 측정 기간: 2021년 3월 1일–2022년 2월 28일

(3) 연구대상

○ 연구대상자는 2012년 1월부터 2022년 2월까지의 건강보험 청구자료 내에서 모든 상병으로 이상자궁출혈으로 인한 입원 및 외래 진료를 받은 사람과 빈발월경 및 출혈 관련 이상자궁출혈로 인한 입원 및 외래 진료를 받은 사람을 포함함.

○ 연구에 활용한 질환의 조작적 정의는 아래와 같음.

- 본 연구에서는 이상자궁출혈 발생 환자를 모든 상병에서 이상자궁출혈(ICD code: N911, N912, N914, N915, N92*, N938, N939, N950)로 인한 입원 및 외래 진료를 받은 사람과 빈발월경 및 출혈 관련 이상자궁출혈(ICD code: N920, N921, N922, N923, N924, N938, N939, N950)로 인한 입원 및 외래 진료를 받은 환자로 정의하였음.
- 이상자궁출혈 발생 환자 가운데 다음 기준에 해당하는 사람은 제외하였음.

  • 확인된 이상자궁출혈 발생 이전 1년 이전에 아래 질환 상병의 이력이 있는 환자
  - 이상자궁출혈(N911, N912, N914, N915, N92*, N938, N939, N950)

(4) 분석방법

○ 사례 정의에 따라 2012년 1월부터 2021년 2월까지 이상자궁출혈 진단명을 부여받은 입원, 외래 환자 수를 산출하여 관찰값을 산출하여 2021년 3월부터 2022년 2월까지의 이상자궁출혈 발생 예측치를 산출하고, 실제 관찰값과 비교함.

○ ARIMA 분석

- 인구구조의 변화, 의료행태의 변화 등을 간편하게 반영하기 위해 Seasonal ARIMA 모델을 이용하여 예측값을 산출함.
- R Auto.ARIMA 패키지로 AIC, BIC 기반 Parameter를 설정함.
- Seasonal ARIMA의 95% 신뢰구간을 넘어서는 발생이 확인될 경우 Poisson regression을 실시함(관찰값이 예측값 95% 신뢰구간을 벗어나는 경우).

○ 소그룹분석

- 연령군: 1–5세/6–12세/13–17세/18–29세/30–39세/40–49세/50–64세/65–74세/75세 이상

2) 분석 결과

(1) 이상자궁출혈

○ O/E 분석 결과, 백신 접종 시행 기간 동안 이상자궁출혈의 발생에 대한 관찰값은 10만 명당 489.68, 예측값은 10만 명당 499.93이었으며, 발생률비는 0.980으로 통계적으로 유의하게 낮게 발생한 것으로 나타남(95% CI: 0.977-0.982).

표 4-3-227. 이상자궁출혈 observed-to-expected 분석 결과

Observed incidence rates (per 100,000)	Expected incidence rates (per 100,000)	Rate Ratio	*p*-value
489.68	499.93	0.980 (0.977, 0.982)	<0.001

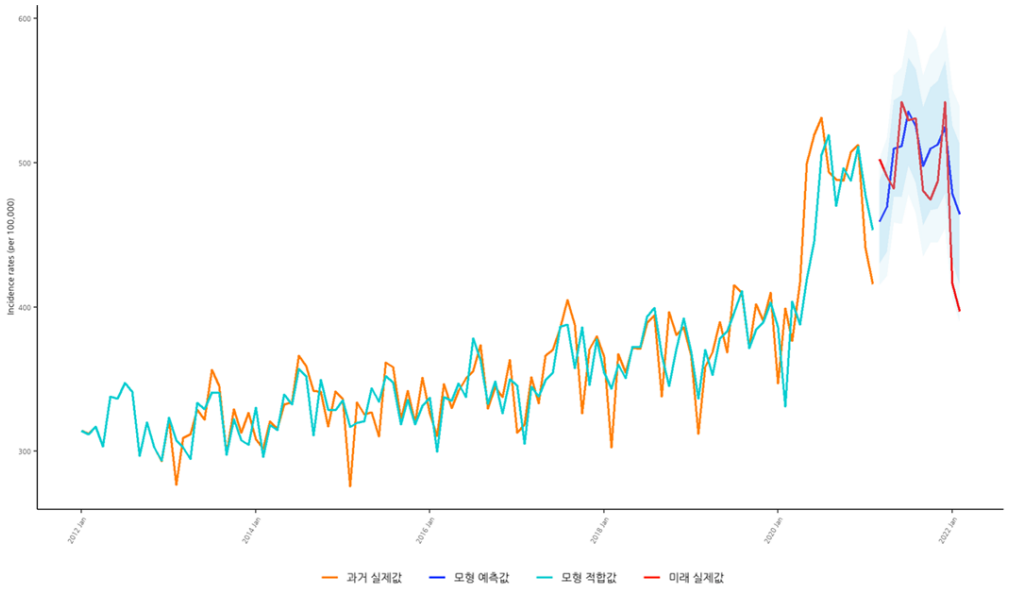


그림 4-3-89. 이상자궁출혈 발생률의 관찰값 및 예측값 시계열 분석 결과

○ 2021년 3월부터 2022년 2월까지 전반적인 이상자궁출혈 발생을 연령군별로 O/E 분석을 수행한 결과, 연령군 6–12, 13–17, 50–64, 65–74, 75+에서 통계적으로 유의하게 높게 발생하였으며, 그 외다른 연령군에서는 유의하게 낮게 발생한 것으로 나타남.

표 4-3-228. 이상자궁출혈 발생 연령군별 observed-to-expected 분석 결과

Date	Observed incidence rates (per 100,000)	Expected incidence rates (per 100,000)	Rate Ratio	*p*-value
0-5 years	1.32	2.12	0.623 (0.501, 0.771)	<0.001
6-12 years	23.53	21.60	1.090 (1.044, 1.137)	<0.001
13-17 years	244.61	212.82	1.149 (1.131, 1.168)	<0.001
18-29 years	935.91	967.03	0.968 (0.964, 0.972)	<0.001
30-39 years	1,010.33	1,038.84	0.973 (0.968, 0.977)	<0.001
40-49 years	835.02	861.45	0.969 (0.965, 0.974)	<0.001
50-64 years	305.60	280.41	1.090 (1.084, 1.096)	<0.001
65-74 years	78.55	69.60	1.129 (1.109, 1.149)	<0.001
75+ years	46.84	45.11	1.038 (1.014, 1.064)	0.002

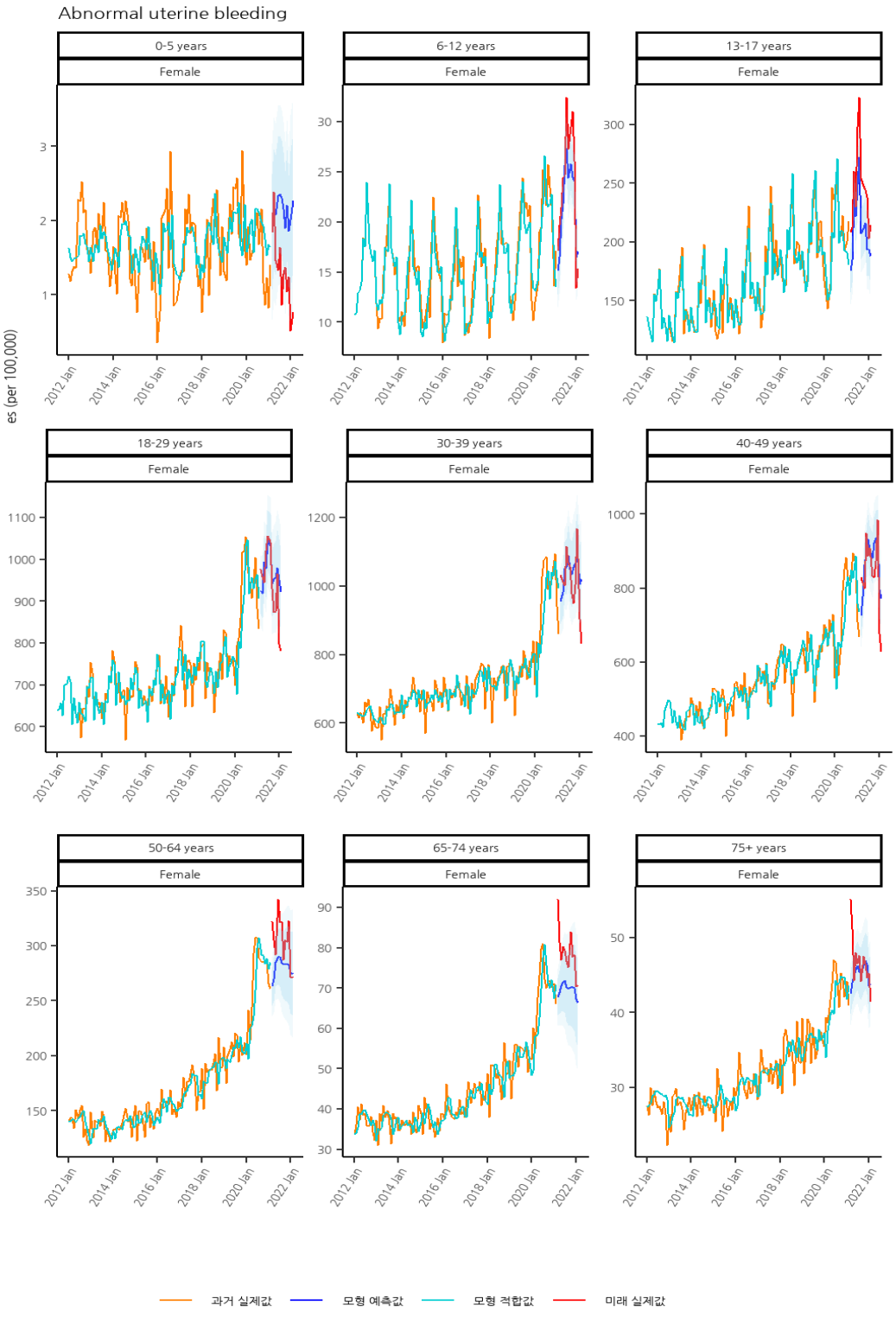


그림 4-3-90. 이상자궁출혈 발생률의 관찰값 및 예측값 시계열 연령군별 소그룹분석 결과

(2) 빈발월경 및 출혈 관련 이상자궁 출혈

○ O/E 분석 결과, 백신 접종 시행 기간 동안 빈발월경 및 출혈 관련 이상자궁출혈의 발생에 대한 관찰값은 10만 명당 293.89이고 예측값은 10만 명당 295.68이었으며, 발생률비는 0.994로 통계적으로 유의하게 낮게 발생한 것으로 나타남(95% CI: 0.991-0.997).

표 4-3-229. 빈발월경 및 출혈 관련 이상자궁출혈 observed-to-expected 분석 결과

Observed incidence rates (per 100,000)	Expected incidence rates (per 100,000)	Rate Ratio	*p*-value
293.89	295.68	0.994 (0.991, 0.997)	<0.001



그림 4-3-91. 빈발월경 및 출혈 관련 이상자궁출혈 발생률의 관찰값 및 예측값 시계열 분석 결과

○ 2021년 3월부터 2022년 2월까지 전반적인 빈발월경 및 출혈 관련 이상자궁출혈 발생을 연령군별로 O/E 분석을 수행한 결과(표 4-3-230), 연령군 6–12, 13–17, 18–29, 50–64, 65–74, 75+에서 통계적으로 유의하게 높게 발생하였으며, 그 외 다른 연령군에서는 유의하게 낮게 발생한 것으로 나타남.

표 4-3-230. 빈발월경 및 출혈 관련 이상자궁출혈 연령군별 observed-to-expected 분석 결과

Date	Observed incidence rates (per 100,000)	Expected incidence rates (per 100,000)	Rate Ratio	*p*-value
0-5 years	1.32	2.12	0.623 (0.501, 0.771)	<0.001
6-12 years	16.33	14.90	1.096 (1.041, 1.153)	<0.001
13-17 years	105.25	83.48	1.261 (1.230, 1.292)	<0.001
18-29 years	479.94	476.53	1.007 (1.001, 1.013)	0.02
30-39 years	591.46	608.25	0.972 (0.967, 0.978)	<0.001
40-49 years	526.35	541.50	0.972 (0.967, 0.977)	<0.001
50-64 years	208.84	192.80	1.083 (1.076, 1.091)	<0.001
65-74 years	78.55	69.63	1.128 (1.108, 1.148)	<0.001
75+ years	46.84	45.12	1.038 (1.013, 1.064)	0.003

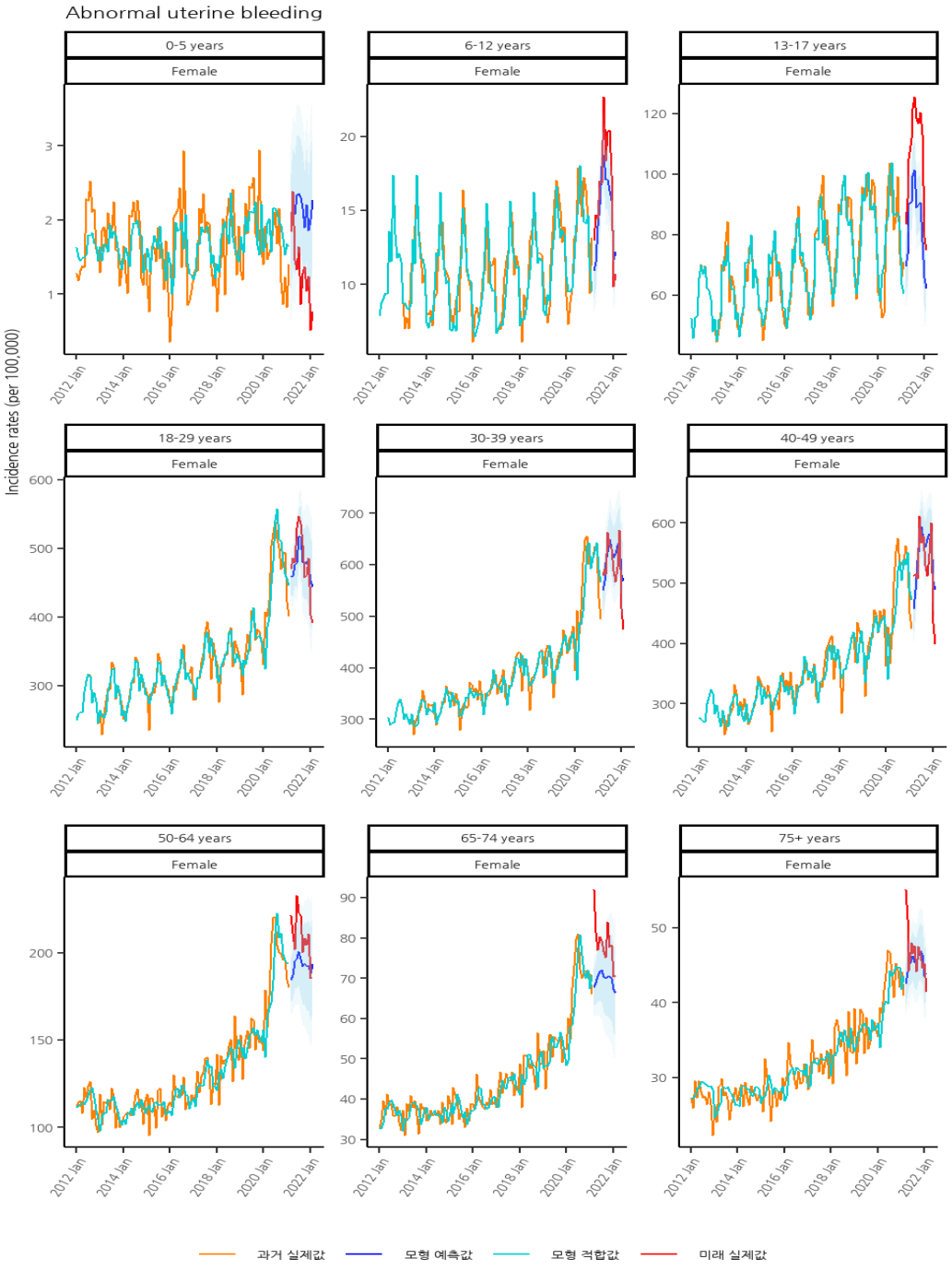


그림 4-3-92. 빈발월경 및 출혈 관련 이상자궁출혈 발생률의 관찰값 및 예측값 시계열 연령군별 소그룹분석 결과

표 4-3-231. 이상자궁출혈 observed-to-expected 분석 결과

구분	이상자궁출혈				빈발월경 및 출혈 관련 이상자궁출혈			
	Observed incidence rates (per 100,000)	Expected incidence rates (per 100,000)	Rate Ratio	*p*-value	Observed incidence rates (per 100,000)	Expected incidence rates (per 100,000)	Rate Ratio	*p*-value
전체	489.68	499.93	0.980 (0.977, 0.982)	<0.001	293.89	295.68	0.994 (0.991, 0.997)	<0.001
월별								
2021.03.	502.56	459.38	1.094 (1.085, 1.103)	<0.001	293.45	268.39	1.093 (1.082, 1.105)	<0.001
2021.04.	490.60	469.48	1.045 (1.037, 1.053)	<0.001	294.55	277.87	1.060 (1.049, 1.071)	<0.001
2021.05.	482.11	509.87	0.946 (0.938, 0.953)	<0.001	287.84	297.08	0.969 (0.959, 0.979)	<0.001
2021.06.	542.34	511.74	1.060 (1.052, 1.068)	<0.001	330.30	304.25	1.086 (1.075, 1.096)	<0.001
2021.07.	529.35	535.65	0.988 (0.981, 0.996)	0.002	320.73	319.17	1.005 (0.995, 1.015)	0.317
2021.08.	530.96	525.51	1.010 (1.003, 1.018)	0.006	319.71	313.01	1.021 (1.012, 1.031)	<0.001
2021.09.	480.78	497.67	0.966 (0.959, 0.974)	<0.001	295.95	299.32	0.989 (0.979, 0.999)	0.025
2021.10.	474.49	509.89	0.931 (0.923, 0.938)	<0.001	287.10	303.72	0.945 (0.936, 0.955)	<0.001
2021.11.	487.18	512.71	0.950 (0.943, 0.958)	<0.001	295.37	305.58	0.967 (0.957, 0.976)	<0.001
2021.12.	542.19	524.68	1.033 (1.026, 1.041)	<0.001	316.95	305.33	1.038 (1.028, 1.048)	<0.001
2022.01.	416.41	478.40	0.870 (0.863, 0.878)	<0.001	248.61	280.37	0.887 (0.877, 0.896)	<0.001
2022.02.	397.15	464.16	0.856 (0.849, 0.863)	<0.001	236.10	274.04	0.862 (0.852, 0.871)	<0.001
연령군								
0-5 years	1.32	2.12	0.623 (0.501, 0.771)	<0.001	1.32	2.12	0.623 (0.501, 0.771)	<0.001
6-12 years	23.53	21.60	1.090 (1.044, 1.137)	<0.001	16.33	14.90	1.096 (1.041, 1.153)	<0.001
13-17 years	244.61	212.82	1.149 (1.131, 1.168)	<0.001	105.25	83.48	1.261 (1.230, 1.292)	<0.001
18-29 years	935.91	967.03	0.968 (0.964, 0.972)	<0.001	479.94	476.53	1.007 (1.001, 1.013)	0.02
30-39 years	1,010.33	1,038.84	0.973 (0.968, 0.977)	<0.001	591.46	608.25	0.972 (0.967, 0.978)	<0.001
40-49 years	835.02	861.45	0.969 (0.965, 0.974)	<0.001	526.35	541.50	0.972 (0.967, 0.977)	<0.001
50-64 years	305.60	280.41	1.090 (1.084, 1.096)	<0.001	208.84	192.80	1.083 (1.076, 1.091)	<0.001
65-74 years	78.55	69.60	1.129 (1.109, 1.149)	<0.001	78.55	69.63	1.128 (1.108, 1.148)	<0.001
75+ years	46.84	45.11	1.038 (1.014, 1.064)	0.002	46.84	45.12	1.038 (1.013, 1.064)	0.003

나. 연관성 분석

○ 본 연구에서는 코로나19백신 접종 후 이상자궁출혈(Abnormal Uterine Bleeding)의 발생위험 평가를 위하여 자기-대조환자군연구(Self-Controlled Case Series, SCCS)를 수행함.

○ 이상자궁출혈에 대한 분석 프로토콜을 개발하였고, 임상위원회의 조작적 정의에 대한 검토 후 최종 프로토콜을 개발하였음.

1) 연구방법

(1) 연구 목적

○ 우리나라 인구에서 코로나19백신 접종 후 이상자궁출혈(Abnormal Uterine Bleeding)의 발생위험이 증가하는지 평가하고자 함.

(2) 자료원

○ 본 연구에서는 질병관리청 코로나19 접종 등록 정보(2021.02.26.–2022.02.28)와 국민건강보험공단의 청구 데이터베이스(2002.01.01.–2022.02.28.) 연계 자료원을 활용함.

○ 연계자료원에서 활용 가능한 접종기록 및 의료 이용 기록 가운데 분석에 필요한 정보를 추출하여 분석 데이터셋을 구축함.

(3) 연구대상

○ 다음 조건을 모두 만족하는 환자를 연구대상으로 선정하였음.

- 제1차 코로나19백신 접종 당일 행정연령(출생년도 기준) 기준 16-64세 이상 여성
- 2021년 2월 26일부터 2021년 10월 31일까지 코로나19백신 1차 접종자
- 2021년 2월 27일부터 2022년 2월 28일까지 이상자궁출혈로 진단받은 환자

○ 연구대상 가운데 다음 기준에 해당하는 사람은 제외하였음.

- 외국인
- 코로나19백신 임상시험 대상자
- 국외접종자(1, 2차 접종 한 번이라도 국외 접종인 경우)
- 동일 차수에 2회 이상 접종한 사람(1차 접종정보 누락자; ex. 해외 접종자)
- 동일 차수에 2회 이상 접종한 사람

(4) 노출

○ 본 연구에서는 관찰기간 내 모든 종류 및 차수(단, 4차 접종 제외)의 코로나19백신 접종을 노출로 정의하였음.

○ 이때 분석대상 백신의 종류 및 권장 접종 간격은 표 4-3-232와 같음.

표 4-3-232. 분석 대상 코로나19백신 종류

제조회사	접종 차수	권장 접종 간격
모더나(Moderna)	2회	28일
옥스퍼드 대학-아스트라제네카(Oxford University-AstraZeneca)	2회	4–12주
얀센(Johnson&Johnson's Janssen)	1회	-
화이자-바이오엔테크(Pfizer-BioNTech)	2회	21일(–42일)
노바백스(Novavax)	2회	3주

(5) 관심 질환

○ 본 연구에서는 이상자궁출혈 발생 환자를 1차 코로나19백신 접종 후 120일 이내에 의료기관을 방문한 입원 및 외래 환자 중 주, 부상병에 아래 질환(표 4-3-233)으로 진단받고, 관련 시술(표 4-3-234)을 받은 환자로 정의하였음.

○ 이상자궁출혈 정의로 진단된 환자들은 기술적 분석을 수행하였으며, 그 중 빈발월경 및 출혈 관련 이상자궁출혈 환자들을 대상으로 기술적 분석과 연관성 분석을 수행하였음.

○ 무월경 및 불규칙월경 등 30일의 위험구간을 설정하여 자신 대조 분석을 수행하기 적절하지 않을 것으로 예상되는 질환의 경우 연관성 분석 대상에서 제외함.

표 4-3-233. 이상자궁출혈 발생 환자 정의를 위한 ICD-10 code

ICD-10 code	이상자궁출혈	빈발월경 및 출혈 관련 이상자궁출혈
(N911) 이차성 무월경	○	
(N912) 무월경	○	
(N914) 이차성 희발월경	○	
(N915) 희발월경	○	
(N920) 규칙적 주기를 가진 과다 및 빈발월경	○	○
(N921) 불규칙적 주기를 가진 과다 및 빈발월경	○	○
(N922) 사춘기의 과다월경	○	○
(N923) 배란출혈	○	○
(N924) 폐경기전 시기의 과다 출혈	○	○
(N925) 기타 명시된 불규칙월경	○	
(N926) 상세불명의 불규칙월경	○	
(N938) 기타 명시된 이상 자궁 및 질 출혈	○	○
(N939) 상세불명의 이상 자궁 및 질 출혈	○	○
(N950) 폐경후 출혈	○	○

표 4-3-234. 이상자궁출혈 관련 수가코드

코드	코드 설명
EB401	단순초음파(Ⅰ)
EB402	단순초음파(Ⅱ)
EB455	복부-여성생식기 초음파-일반
EB456	복부-여성생식기 초음파-일반-자궁내 생리식염수 주입
EB457	복부-여성생식기 초음파-정밀
E9446	초음파검사-복부, 골반-복부-골반장기
C8572	자궁내막조직생검-구획소파생검
C8573	자궁내막조직생검-흡인생검
C8574	자궁내막조직생검-단순소파생검
C8575	자궁내막조직생검-자궁경내소파술
R4521	자궁소파수술
R4106	질강처치
E7050	직장수지검사

○ 다음 정의를 사용해 수가코드를 확인하였으며 다음 조건 가운데 하나라도 충족하면 동일한 이벤트에 의한 연속적인 에피소드로 간주하였음.

- 조건1: 첫 번째 청구 요양개시일과 두 번째 청구 요양개시일 사이의 간격이 28일 이내
- 조건2: 첫 번째 청구 요양종료일과 두 번째 청구 요양개시일 사이의 간격이 3일 미만
- 조건3: 두 번째 청구의 요양개시일과 요양종료일 사이의 간격이 1일 미만

○ 관심질환 발생 환자 가운데 다음 기준에 해당하는 사람은 제외하였음.

- 확인된 이상자궁출혈 발생 이전 1년 이전에 아래 질환 상병의 이력이 있는 환자
  - 이상자궁출혈(N911, N912, N914, N915, N92*, N938, N939, N950)
  - FIGO AUB classification 중 구조적 이상(N84, N80.0, D25, N85.0, N85.1)
  - 암(C00-C97)
- 확인된 이상자궁출혈 발생 이전 한 번이라도 아래 질환 상병의 이력이 있는 환자
  - 출혈장애 및 유전질환(D68, D56, D57, D69.4, Q79.6)
  - 장기이식(Z94, Z48)
  - 혈소판 기능장애(D69.1, D69.3, D69.4, D69.5, D69.6, D69.8, D69.9)
  - 간질환/간경변증(K70.3, K71.7, K74.3, K74.4, K74.5, K74.6, E83.1)
- 코로나19백신 1차 접종일 이전 294일(42주) 이내부터 이상자궁출혈 발생 이전까지 임신관련 진단코드 이력이 있는 환자(O00-O08, O20-O29, O30-O48)
- 코로나19백신 1차 접종일로부터 이상자궁출혈 발생 이전까지 분만, 조산 관련 코드 이력이 있는 환자(O60-O75, O80-O84, O85-O92)

(6) 연구설계 및 분석 방법

○ 기술분석

- 분석에 포함된 이상자궁출혈 환자의 연령, 보험 종류 등 인구사회학적 특성과 접종 특성에 따른 기술분석을 수행함.
- 이상자궁출혈 진단 기준을 만족한 환자들과 빈발월경 및 출혈 관련 이상자궁출혈 진단 기준을 만족한 환자들을 대상으로 기술분석을 수행함.
- 관찰기간 내 이상자궁출혈이 발생한 환자 수 및 접종으로부터 이상자궁출혈 발생까지의 기간 분포를 확인함.
- 관찰기간 내 접종받은 사람들의 코로나19백신 접종 패턴 및 다른 백신의 접종 현황을 확인함.
- 위험구간에 이상자궁출혈이 발생한 환자와 대조구간에 발생한 환자의 인구사회학적 특성 및 접종 특성에 통계적으로 유의한 차이가 있는지 카이제곱검정 및 피셔(Fisher)의 정확검정을 이용하여 검정하였음.

○ 연관성 분석

- 빈발월경 및 출혈 관련 이상자궁출혈로 진단받은 환자들을 대상으로 이상반응 발생위험 연관성 평가를 수행함.

① 일차 분석(Primary analysis)

- 연구기간 내 코로나19백신을 접종받았으면서 1차 접종으로부터 120일 이내에 이상자궁출혈로 진단받은 환자를 대상으로 조건부 포아송 회귀분석을 이용하여 예방접종 후 위험 구간에서 이상자궁출혈의 발생률을 관찰 기간 내 대조 구간에서의 이상자궁출혈 발생률과 비교함으로써 incidence rate ratio (IRR)를 산출함. 이때 위험구간은 1차, 2차 접종 모두 접종 후 1–30일로 동일하게 설정함.
- 만일 관찰기간 내 사망한 경우 사망 시점에 추적관찰을 종료하여 분석을 수행함.

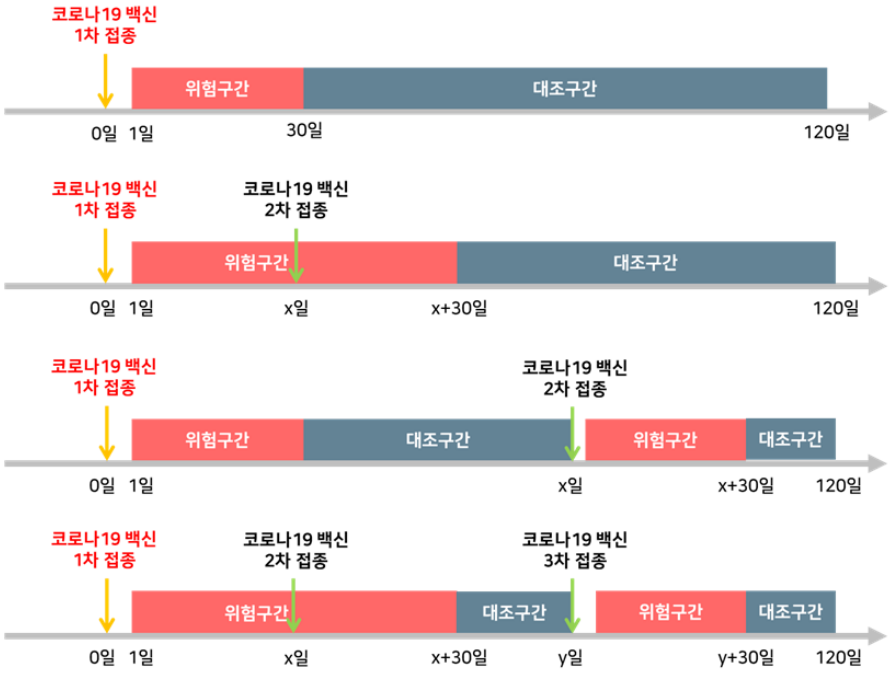


그림 4-3-93. 코로나19백신과 이상자궁출혈 발생 연관성 분석 SCCS 도식

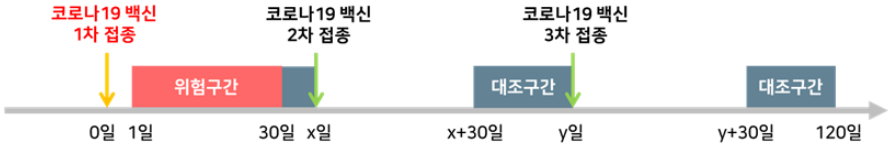


그림 4-3-94. 코로나19백신 1차 접종과 이상자궁출혈 발생 연관성 분석 SCCS 도식

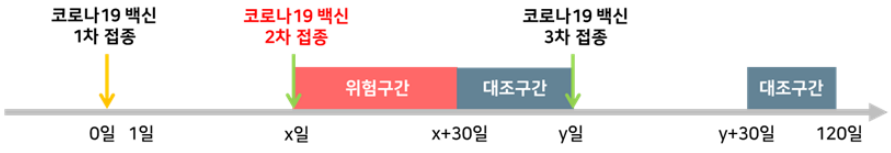


그림 4-3-95. 코로나19백신 2차 접종과 이상자궁출혈 발생 연관성 분석 SCCS 도식

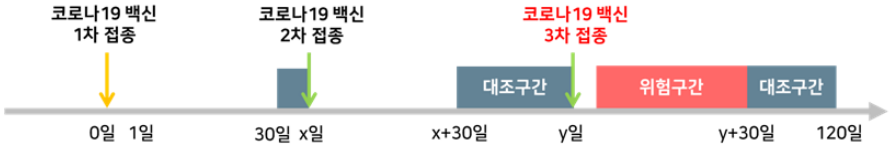


그림 4-3-96. 코로나19백신 3차 접종과 이상자궁출혈 발생 연관성 분석 SCCS 도식

② 소그룹분석(Subgroup analysis)

- 인구학적 특성 및 접종 특성에 따라 군을 나누어 소그룹분석을 실시함. 이때 소그룹분석에 이용된 특성은 다음과 같음.
- 만일 관찰기간 내 사망한 경우 사망 시점에 추적관찰을 종료하여 분석을 수행함.
  - 연령군: 18–29세/30–49세/50–64세/65–74세/75세 이상
  - 이상자궁출혈 진단일로부터 가장 최근에 접종받은 백신 종류: 아스트라제네카(AstraZeneca)백신/화이자(Pfizer-BioNTech)백신/모더나(Moderna)백신/얀센(Janssen)백신/노바백스(Novavax)
  - 기저질환: 동반상병지수(Charlson comorbidity index) 5점 이상과 미만

③ 민감도 분석(Sensitivity analysis)

- 조작적 정의 관련: 연구대상자 제외기준 변경
  - 아래와 같이 기존 제외기준에서 이상자궁출혈과 특히 관련 가능성이 있는 질환만을 제외기준으로 새로 설정하여 산출한 연구대상을 바탕으로 일차 분석 및 소그룹분석을 동일하게 수행함.

■ 확인된 이상자궁출혈 발생 이전 1년 이전에 아래 질환 상병의 이력이 있는 환자
- 이상자궁출혈(N911, N912, N914, N915, N92*, N938, N939, N950)
- 자궁내막선증식증(N85.0), 자궁내막 선종성 증식증(N85.1)
- 암(C00-C97)

■ 확인된 이상자궁출혈 발생 이전 한 번이라도 아래 질환 상병의 이력이 있는 환자
- 출혈장애 및 유전질환(D68, D56, D57, D69.4, Q79.6)

■ 코로나19백신 1차 접종일 이전 294일(42주) 이내부터 이상자궁출혈 발생 이전까지 임신관련 진단코드 이력이 있는 환자(O00-O08, O20-O29, O30-O48)

■ 코로나19백신 1차 접종일로부터 이상자궁출혈 발생 이전까지 분만, 조산 관련 코드 이력이 있는 환자(O60-O75, O80-O84, O85-O92)

- 자료원 관련: 코로나19예방접종등록시스템 이상반응 신고자료 내 대상자 포함
  - 연구기간 내 코로나19백신을 접종받았으면서 1차 접종으로부터 120일 이내에 이상자궁출혈로 진단받은 환자 중 다음 각 조건을 만족하는 환자
  - 자료원 민감도분석-a: 질병관리청 이상반응 신고자료에 이상자궁출혈로 신고되었으면서 청구자료에 접종 후 이상자궁출혈 조작적정의에 해당하는 진단을 받은 환자
  - 자료원 민감도분석-b: 질병관리청 이상반응 신고자료에 이상자궁출혈로 신고되었으면서 청구자료에 접종 후 이상자궁출혈 조작적정의에 해당하는 진단을 받지 않은 환자
  - 자료원 민감도 분석-c: (자료원 민감도 분석-a)와 (자료원 민감도 분석-b)에 속하는 모든 대상자

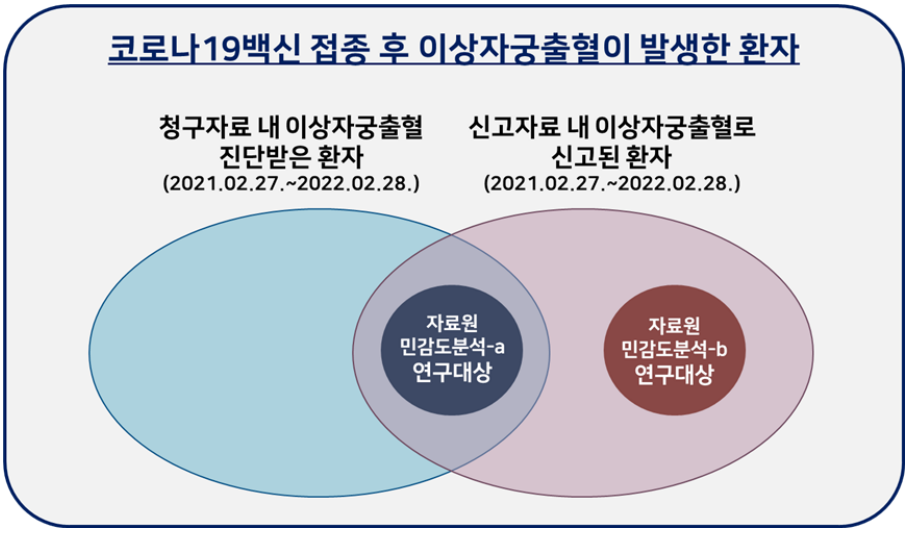


그림 4-3-97. 자료원 관련 민감도 분석 포함 대상자 도식

2) 분석 결과

(1) 연구대상자 산출

○ 코로나19백신 접종자 수 및 이상자궁출혈 진단받은 환자 수

- 2021년 2월 26일부터 10월 31일 사이에 코로나19백신 1차를 접종받은 사람은 총 40,996,076명이었으며, 그 중 16–64세 여성은 15,962,539명이었음.
- 외국인이거나 임상시험 대상으로 접종받은 사람, 국외 접종자 및 접종기록이 불완전한 경우를 제외하였을 때 총 15,388,810명이었음(그림 4-3-98).
- 2021년 2월 27일부터 2022년 2월 28일 사이 연령 접종여부와 관계 없이 이상자궁출혈로 진단받은 환자는 1,722,288명이었으며, 빈발월경 및 출혈 관련 이상자궁출혈로 진단받은 환자는 1,092,867명이었음.

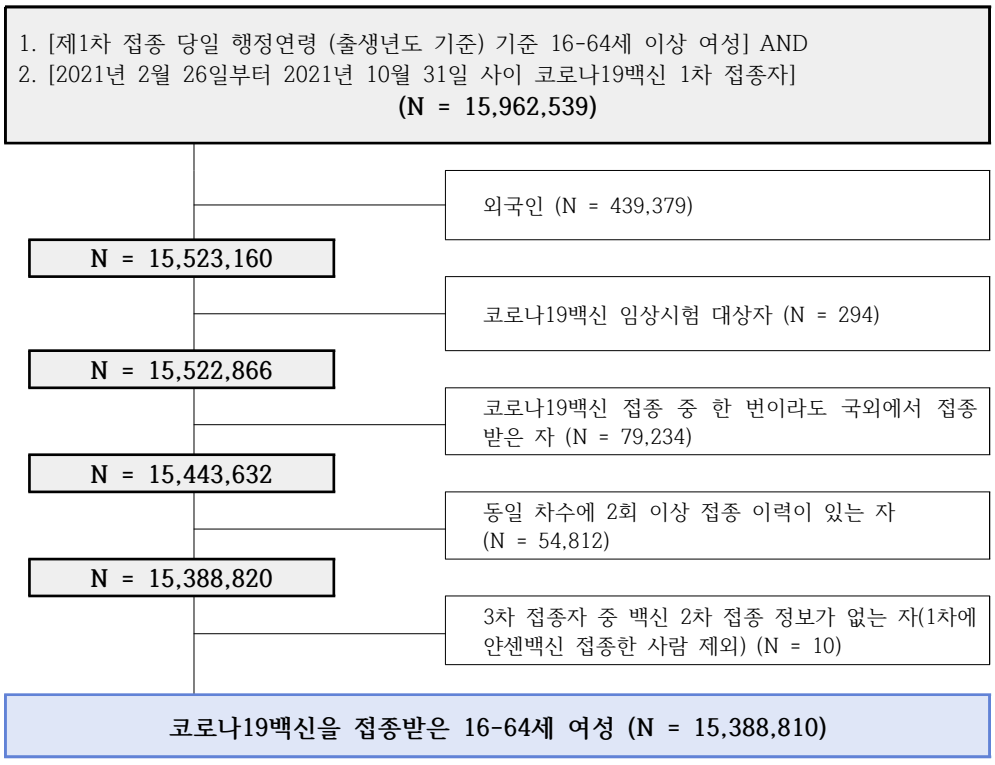


그림 4-3-98. 코로나19백신 접종자 특성 확인을 위한 연구대상자 선정 Flow chart

○ 코로나19백신 접종 후 이상자궁출혈로 진단받은 여성

• 코로나19백신을 접종받은 16–64세 여성 중 2021년 2월 27일부터 2022년 2월 28일 사이에 이상자궁출혈 진단 기준을 만족하는 환자 수는 1,484,508명이었음.

① 일차분석 제외기준을 만족한 환자

• 백신 접종 후 120일 이내에 이상자궁출혈이 처음 발생한 환자의 수는 187,601명이었음.

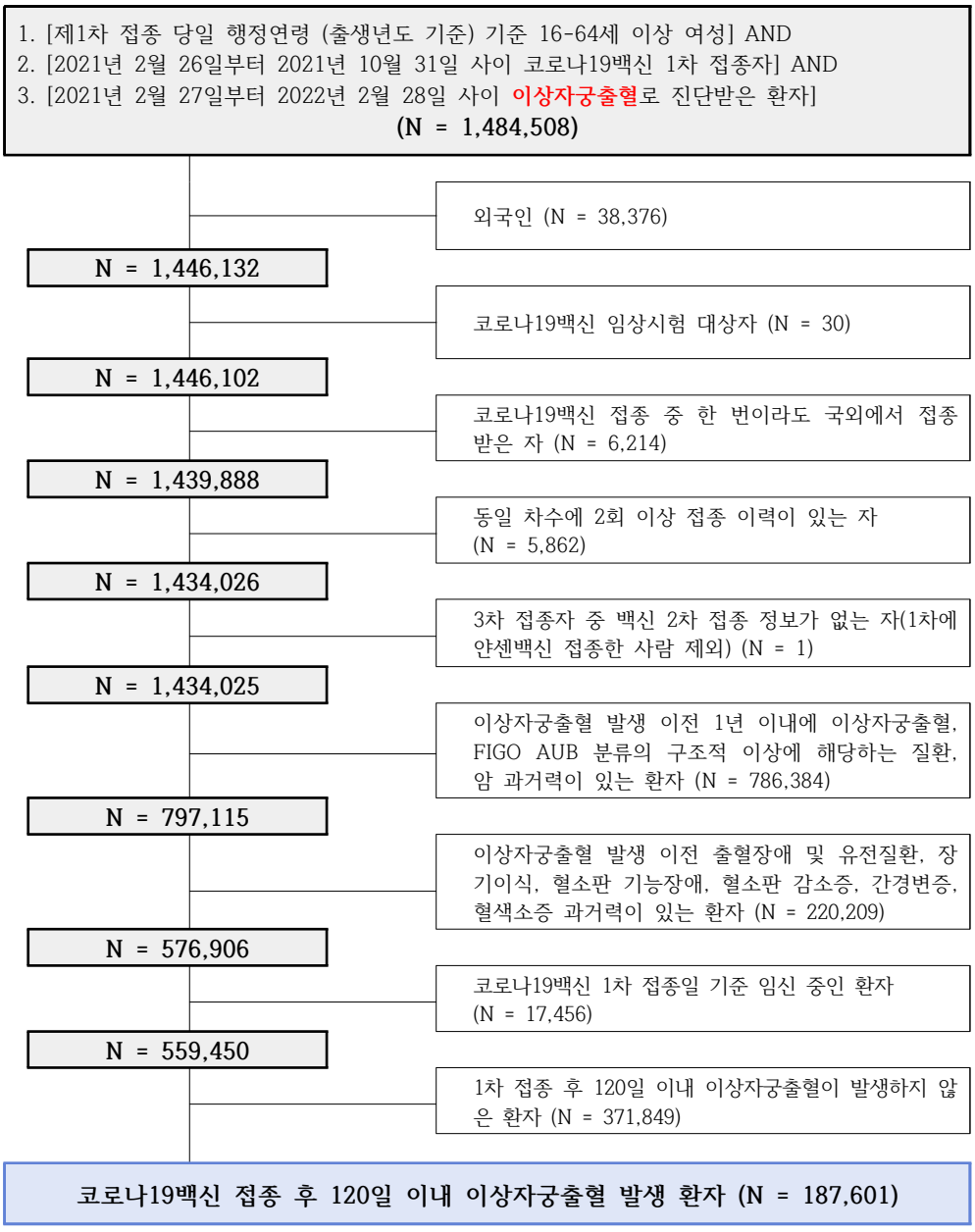


그림 4-3-99. 코로나19백신-이상자궁출혈 분석을 위한 연구대상자 선정 Flow chart

② 민감도 분석 제외기준을 만족한 환자

• 백신 접종 후 120일 이내에 이상자궁출혈이 처음 발생한 환자의 수는 239,104명이었음.

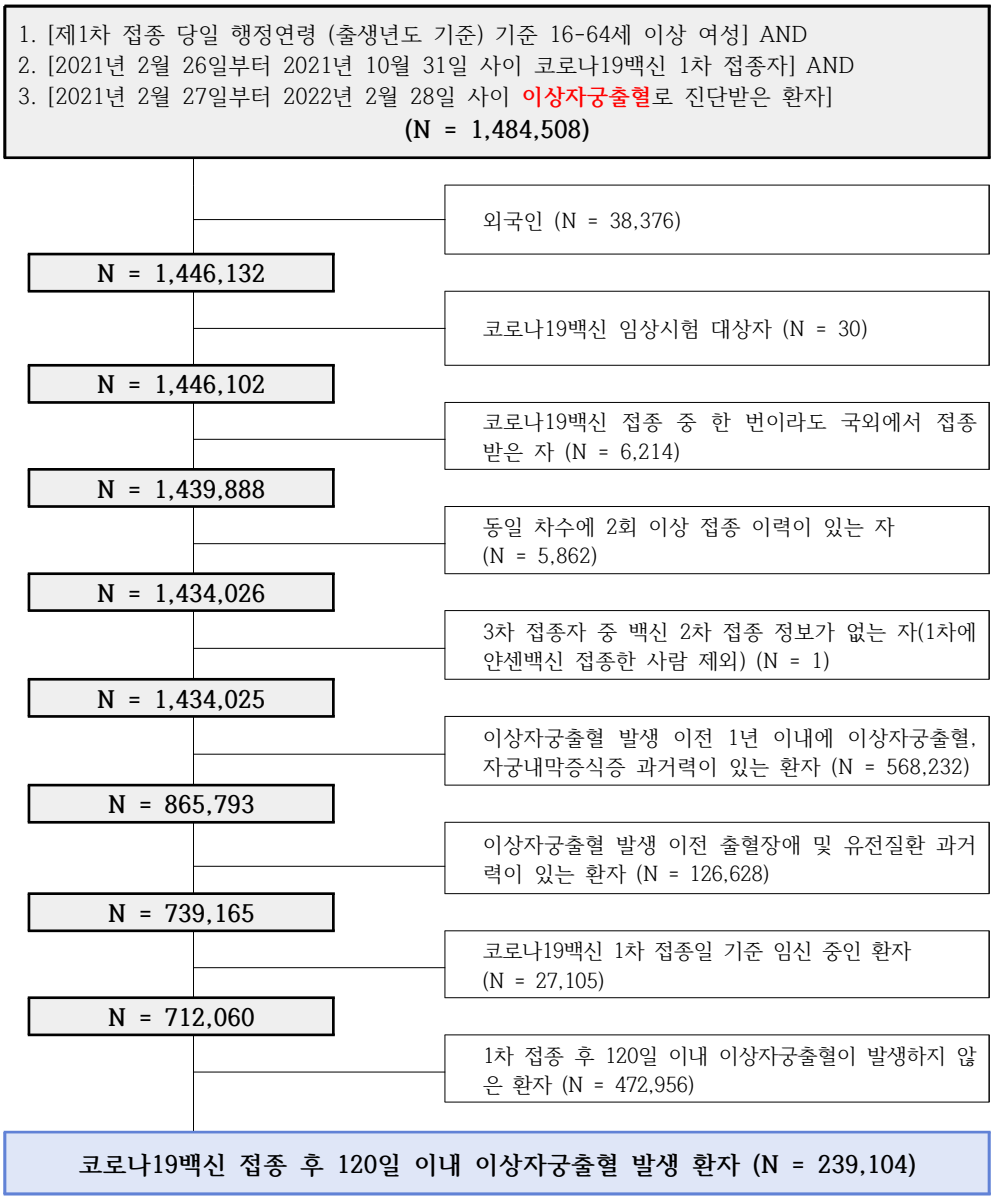


그림 4-3-100. 코로나19백신-이상자궁출혈 분석을 위한 민감도분석 제외기준에 따른 연구대상자 선정 Flow chart

○ 코로나19백신 접종 후 빈발월경 및 출혈 관련 이상자궁출혈로 진단받은 여성

• 코로나19백신을 접종받은 16-64세 여성 중 2021년 2월 27일-2022년 2월 28일에 빈발월경 및 출혈 관련 이상자궁출혈 진단 기준을 만족하는 환자는 956,409명이었음.

① 일차분석 제외기준을 만족한 환자

• 접종 후 120일 내 빈발월경 및 출혈 관련 이상자궁출혈 신규 발생 환자는 109,970명이었으며, 최종 SCCS 분석대상에 포함된 환자는 108,818명이었음.

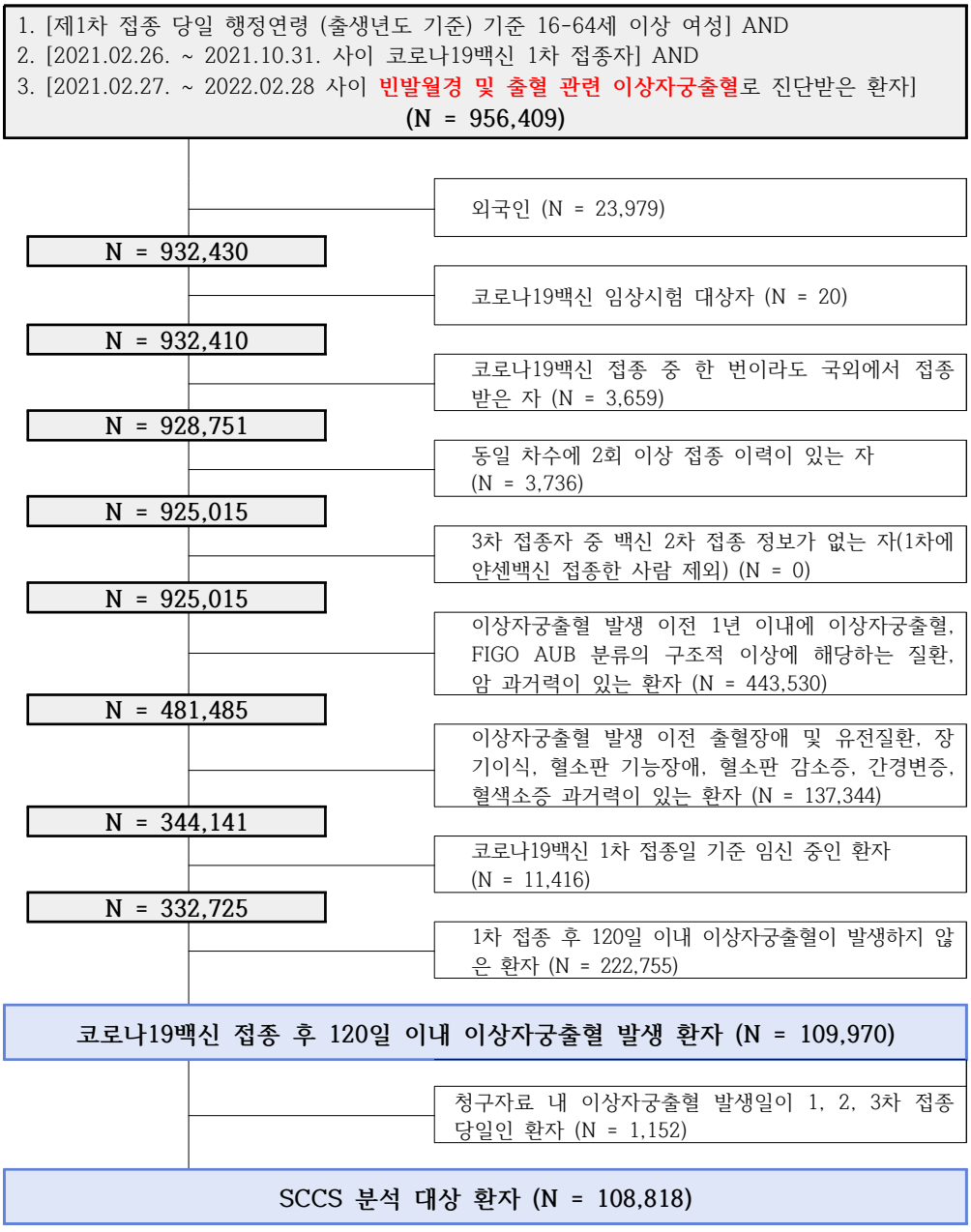


그림 4-3-101. 코로나19백신-빈발월경 및 출혈 관련 이상자궁출혈 분석을 위한 연구대상자 선정 Flow chart

② 민감도 분석 제외기준을 만족한 환자

• 접종 후 120일 내 빈발월경 및 출혈 관련 이상자궁출혈 신규 발생 환자는 143,548명이었으며, 최종 SCCS 분석대상에 포함된 환자는 142,067명이었음.

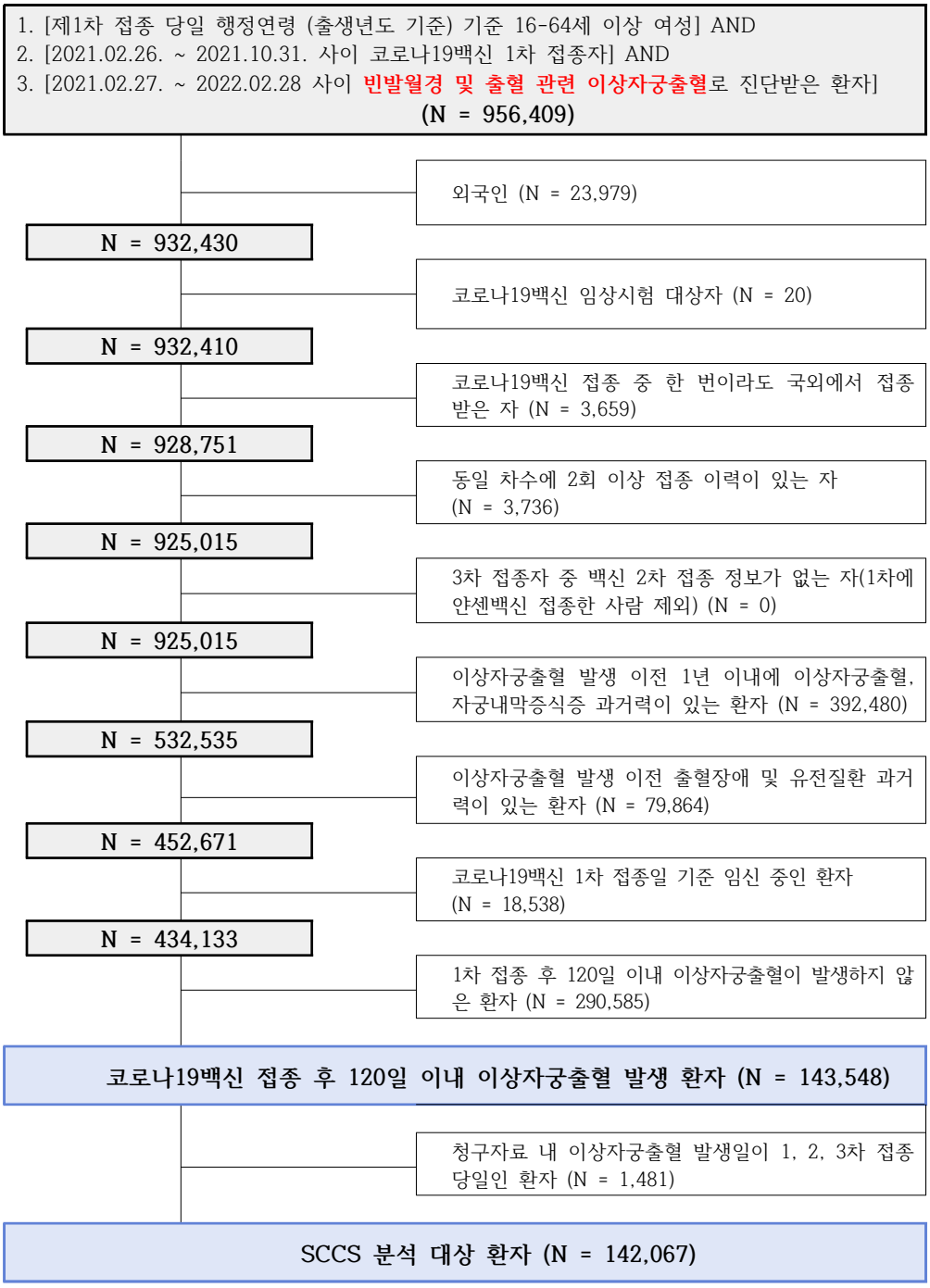


그림 4-3-102. 코로나19백신-빈발월경 및 출혈 관련 이상자궁출혈 분석을 위한 민감도분석 제외기준에 따른 연구대상자 선정 Flow chart

(2) 기술분석

○ 2021년 10월 31일까지 코로나19백신 1차 접종을 받은 16–64세 여성 15,388,810명의 인구학적 특성 및 접종 관련 특성은 표 4-3-235와 같음.

표 4-3-235. 코로나19백신을 접종받은 16-64세 여성의 인구학적 특성 및 접종 특성

Characteristics	N	(%)
Total	15,388,810	(100.0)
Age		
16-29	3,392,025	(22.0)
30-39	2,597,029	(16.9)
40-49	3,532,455	(23.0)
50-59	3,944,504	(25.6)
60-64	1,922,797	(12.5)
Months of 1st vaccination		
February	15,377	(0.1)
March	484,768	(3.2)
April	485,130	(3.2)
May	182,350	(1.2)
June	2,229,619	(14.5)
July	2,247,023	(14.6)
August	4,660,470	(30.3)
September	4,434,868	(28.8)
October	649,205	(4.2)
Insurance type		
Health insurance	15,077,313	(98.0)
Medical aid	311,497	(2.0)
Vaccine type (1st dose)		
Pfizer-BioNTech	9,081,688	(59.0)
AstraZeneca	3,195,478	(20.8)
Moderna	2,943,973	(19.1)
Janssen	167,671	(1.1)
Novavax	0	(0.0)
Vaccine type (2nd dose)		
Pfizer-BioNTech	9,887,010	(64.3)
AstraZeneca	2,317,374	(15.1)
Moderna	2,888,235	(18.8)
Novavax	1,379	(0.0)
Vaccine type (Booster dose)		
Pfizer-BioNTech	8,041,540	(52.3)
AstraZeneca	46	(0.0)
Moderna	2,918,816	(19.0)
Janssen	3,005	(0.0)
Novavax	8,075	(0.1)

○ 코로나19백신 접종 후 이상자궁출혈로 진단받은 여성

① 일차분석 제외기준을 만족한 환자

- 코로나19백신 1차 접종 후 120일 이내 이상자궁출혈이 새로 발생한 환자 187,601명의 인구학적 특성은 표 4-3-236과 같음.
- 이상자궁출혈 환자의 연령 분포는 40–49세가 50,661명(27.0%)으로 가장 많았으며, 발생 환자의 대부분이 8월(54,422명; 29.0%) 및 9월(72,368명; 38.6%)에 1차 접종을 받음.

표 4-3-236. 코로나19백신 접종 후 이상자궁출혈 발생 환자의 인구학적 특성(일차분석 제외기준)

Characteristics	N	(%)
Total	187,601	(100.0)
Age		
16-29	62,961	(33.6)
30-39	43,448	(23.2)
40-49	50,661	(27.0)
50-59	27,237	(14.5)
60-64	3,294	(1.8)
Months of 1st vaccination		
February	152	(0.1)
March	6,300	(3.4)
April	4,693	(2.5)
May	1,980	(1.1)
June	14,240	(7.6)
July	25,178	(13.4)
August	54,422	(29.0)
September	72,368	(38.6)
October	8,268	(4.4)
Insurance type		
Health insurance	184,630	(98.4)
Medical aid	2,971	(1.6)
Vaccine type (1st dose)		
Pfizer-BioNTech	124,638	(66.4)
AstraZeneca	21,610	(11.5)
Moderna	39,216	(20.9)
Janssen	2,137	(1.1)
Novavax	0	(0.0)
Vaccine type (2nd dose)		
Pfizer-BioNTech	134,493	(71.7)
AstraZeneca	10,594	(5.6)
Moderna	38,032	(20.3)
Novavax	29	(0.0)
Vaccine type (Booster dose)		
Pfizer-BioNTech	95,460	(50.9)
AstraZeneca	0	(0.0)
Moderna	23,174	(12.4)
Janssen	26	(0.0)
Novavax	139	(0.1)

Characteristics	N	(%)
Vaccine product immediately preceding to initial AUB code		
Pfizer-BioNTech	128,999	(68.8)
AstraZeneca	17,536	(9.3)
Moderna	38,992	(20.8)
Janssen	2,074	(1.1)
Novavax	0	(0.0)
Number of doses received prior to initial AUB code		
1	62,825	(33.5)
2	124,591	(66.4)
3	185	(0.1)
Days from 1st vaccine administration to first AUB code		
Mean±SD	62.3±34.7	
Q1	32	
Median	63	
Q3	92	

표 4-3-237. 코로나19백신 접종 후 이상자궁출혈 발생 환자의 인구학적 특성(일차분석 제외기준)

Characteristics	N	(%)
Total	187,601	(100.0)
Age		
16-29	62,961	(33.6)
30-39	43,448	(23.2)
40-49	50,661	(27.0)
50-59	27,237	(14.5)
60-64	3,294	(1.8)
Months of 1st vaccination		
February	152	(0.1)
March	6,300	(3.4)
April	4,693	(2.5)
May	1,980	(1.1)
June	14,240	(7.6)
July	25,178	(13.4)
August	54,422	(29.0)
September	72,368	(38.6)
October	8,268	(4.4)
Insurance type		
Health insurance	184,630	(98.4)
Medical aid	2,971	(1.6)
Vaccine type (1st dose)		
Pfizer-BioNTech	124,638	(66.4)
AstraZeneca	21,610	(11.5)
Moderna	39,216	(20.9)
Janssen	2,137	(1.1)
Novavax	0	(0.0)

Characteristics	N	(%)
Vaccine type (2nd dose)		
Pfizer-BioNTech	134,493	(71.7)
AstraZeneca	10,594	(5.6)
Moderna	38,032	(20.3)
Novavax	29	(0.0)
Vaccine type (Booster dose)		
Pfizer-BioNTech	95,460	(50.9)
AstraZeneca	0	(0.0)
Moderna	23,174	(12.4)
Janssen	26	(0.0)
Novavax	139	(0.1)
Vaccine product immediately preceding to initial AUB code		
Pfizer-BioNTech	128,999	(68.8)
AstraZeneca	17,536	(9.3)
Moderna	38,992	(20.8)
Janssen	2,074	(1.1)
Novavax	0	(0.0)
Number of doses received prior to initial AUB code		
1	62,825	(33.5)
2	124,591	(66.4)
3	185	(0.1)
Days from 1st vaccine administration to first AUB code		
Mean±SD	62.3±34.7	
Q1	32	
Median	63	
Q3	92	

- 코로나19백신 1차 접종 이후 1–120일 사이의 이상자궁출혈 발생 추이를 살펴본 결과(그림 4-3-103), 이상자궁출혈이 새로 발생한 환자의 수는 일별 약 1,200–2,300명으로 관찰됨.

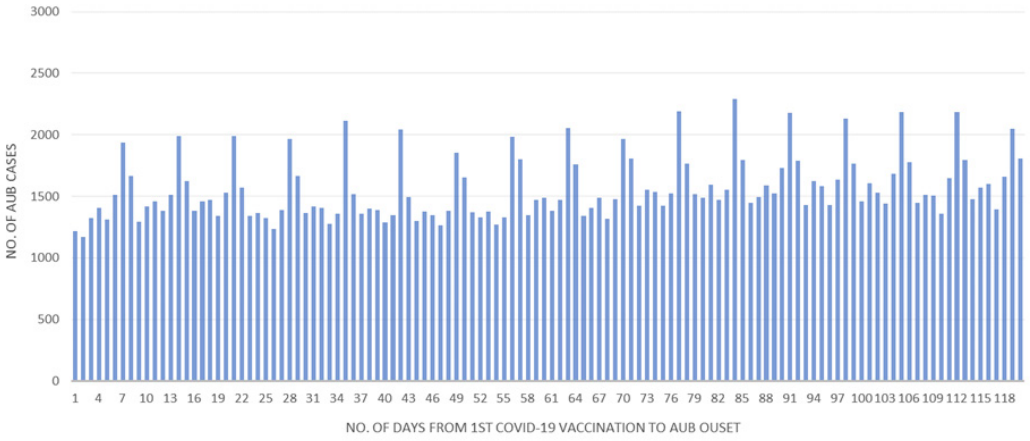


그림 4-3-103. 코로나19백신 1차 접종 이후 이상자궁출혈 발생 수 분포

- 2021년 2월 26일–10월 31일 코로나19백신 1차 접종자 기준 코로나19백신 접종 이후 120일 동안 새로 진단받은 이상자궁출혈 사례의 진단명별 환자 수는 표 4-3-238과 같음.
- 이상자궁출혈 사례의 진단명은 '상세불명의 이상 자궁 및 질 출혈'이 59,030명(31.5%)으로 가장 많았으며, 상세불명의 무월경 32,481명(17.3%), 상세불명의 불규칙월경 28,916명(15.4%) 순으로 나타남.

표 4-3-238. 코로나19백신 1차 접종 후 120일 이내 이상자궁출혈 진단 사례의 진단명별 환자 수

ICD-10	진단명	N	(%)
전체		187,601 (204,866건)	(100.0)
N91.1	이차성 무월경	13,171	(7.0)
N91.2	상세불명의 무월경	32,481	(17.3)
N91.4	이차성 희발월경	1,443	(0.8)
N91.5	상세불명의 희발월경	11,735	(6.3)
N92.0	규칙적 주기를 가진 과다 및 빈발월경	13,258	(7.1)
N92.1	불규칙적 주기를 가진 과다 및 빈발 월경	10,140	(5.4)
N92.2	사춘기의 과다월경	89	(0.0)
N92.3	배란출혈	706	(0.4)
N92.4	폐경전 시기의 과다출혈	353	(0.2)
N92.5	기타 명시된 불규칙월경	4,609	(2.5)
N92.6	상세불명의 불규칙월경	28,916	(15.4)
N93.8	기타 명시된 이상 자궁 및 질 출혈	27,228	(14.5)
N93.9	상세불명의 이상 자궁 및 질 출혈	59,030	(31.5)
N95.0	폐경후출혈	1,707	(0.9)

② 민감도 분석 제외기준을 만족한 환자

- 민감도분석 제외기준을 적용한 대상에서 코로나19백신 1차 접종 후 120일 이내 이상자궁출혈이 새로 발생한 환자 239,104명의 인구학적 특성은 표 4-3-239와 같음.
- 이상자궁출혈 환자의 연령 분포는 40–49세가 69,620명(29.1%)으로 가장 많았으며, 이상자궁출혈 환자에서 가장 많이 접종받은 백신은 화이자백신으로 나타남(1차: 157,175명, 65.7%; 2차: 170,684명, 71.4%; 부스터: 121,916명, 51.0%).

표 4-3-239. 코로나19백신 접종 후 민감도분석 제외기준을 적용한 이상자궁출혈 발생 환자의 인구학적 특성

Characteristics	N	(%)
Total	239,104	(100.0)
Age		
16-29	71,490	(29.9)
30-39	57,046	(23.9)
40-49	69,620	(29.1)
50-59	36,448	(15.2)
60-64	4,500	(1.9)
Months of 1st vaccination		
February	192	(0.1)
March	7,791	(3.3)
April	6,251	(2.6)
May	2,719	(1.1)
June	18,695	(7.8)
July	31,896	(13.3)
August	69,942	(29.3)
September	91,525	(38.3)
October	10,093	(4.2)
Insurance type		
Health insurance	235,229	(98.4)
Medical aid	3,875	(1.6)
Vaccine type (1st dose)		
Pfizer-BioNTech	157,175	(65.7)
AstraZeneca	28,845	(12.1)
Moderna	50,138	(21.0)
Janssen	2,946	(1.2)
Novavax	0	(0.0)
Vaccine type (2nd dose)		
Pfizer-BioNTech	170,684	(71.4)
AstraZeneca	13,747	(5.7)
Moderna	48,705	(20.4)
Novavax	36	(0.0)
Vaccine type (Booster dose)		
Pfizer-BioNTech	121,916	(51.0)
AstraZeneca	1	(0.0)
Moderna	30,328	(12.7)
Janssen	37	(0.0)
Novavax	185	(0.1)

Characteristics	N	(%)
Vaccine product immediately preceding to initial AUB code		
Pfizer-BioNTech	163,123	(68.2)
AstraZeneca	23,227	(9.7)
Moderna	49,893	(20.9)
Janssen	2,861	(1.2)
Novavax	0	(0.0)
Number of doses received prior to initial AUB code		
1	80,845	(33.8)
2	158,015	(66.1)
3	244	(0.1)
Days from 1st vaccine administration to first AUB code		
Mean±SD	62.2±34.6	
Q1	32	
Median	63	
Q3	92	

- 민감도분석 제외기준을 적용한 대상에서 코로나19백신 1차 접종 이후 1–120일 사이의 이상자궁출혈 발생 추이를 살펴본 결과(그림 4-3-104) 발생한 환자의 수는 일별 약 1,500–2,900명으로 나타났음.

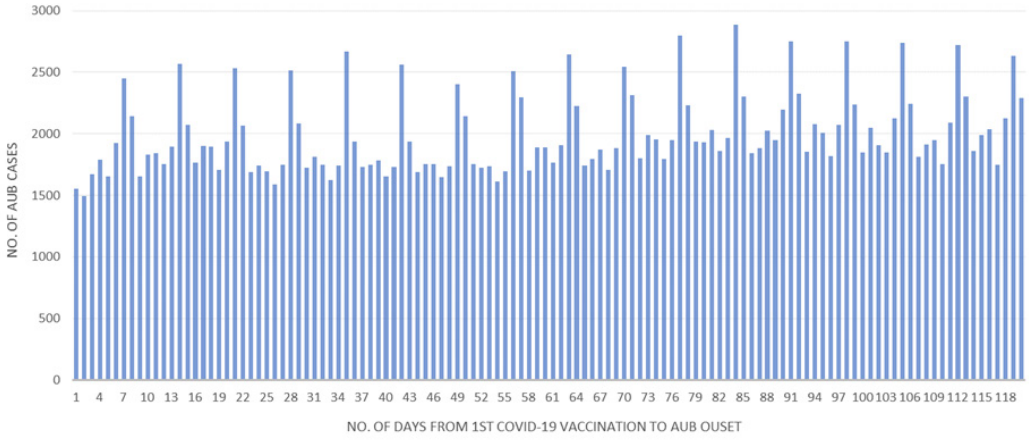


그림 4-3-104. 코로나19백신 1차 접종 이후 민감도분석 제외기준을 적용한 이상자궁출혈 발생 수 분포

- 민감도분석 제외기준을 적용한 대상에서 2021년 2월 26일–10월 31일 코로나19백신 1차 접종자 기준 코로나19백신 접종 이후 120일 동안 새로 진단받은 이상자궁출혈 사례의 진단명별 환자 수는 표 4-3-240과 같음.
- 이상자궁출혈 사례의 진단명은 '상세불명의 이상 자궁 및 질 출혈'이 76,758명(32.1%)으로 가장 많았으며, 상세불명의 무월경 39,917명(16.7%), 상세불명의 불규칙월경 35,347명(14.8%) 순으로 일차분석 제외기준과 유사하게 나타남.

표 4-3-240. 코로나19백신 1차 접종 후 120일 이내 민감도분석 제외기준을 적용한 이상자궁출혈 진단 사례의 진단명별 환자 수

ICD-10	진단명	N	(%)
전체		239,104 (260,306건)	(100.0)
N91.1	이차성 무월경	16,263	(6.8)
N91.2	상세불명의 무월경	39,917	(16.7)
N91.4	이차성 희발월경	1,806	(0.8)
N91.5	상세불명의 희발월경	14,421	(6.0)
N92.0	규칙적 주기를 가진 과다 및 빈발월경	18,052	(7.5)
N92.1	불규칙적 주기를 가진 과다 및 빈발 월경	13,040	(5.5)
N92.2	사춘기의 과다월경	120	(0.1)
N92.3	배란출혈	862	(0.4)
N92.4	폐경전 시기의 과다출혈	467	(0.2)
N92.5	기타 명시된 불규칙월경	5,608	(2.3)
N92.6	상세불명의 불규칙월경	35,347	(14.8)
N93.8	기타 명시된 이상 자궁 및 질 출혈	35,289	(14.8)
N93.9	상세불명의 이상 자궁 및 질 출혈	76,758	(32.1)
N95.0	폐경후출혈	2,356	(1.0)

- 2021년 2월 26일–10월 31일 코로나19백신 1차 접종자 기준 코로나19백신 접종 이후 30일 동안 새로 진단받은 이상자궁출혈 사례의 진단명별 환자 수는 표 4-3-241과 같음.
- 이상자궁출혈 사례의 진단명은 '상세불명의 이상 자궁 및 질 출혈'이 18,969명(33.3%)으로 가장 많았으며, 상세불명의 무월경 9,145명(16.1%), 기타명시된 이상 자궁 및 질 출혈 8,789명(15.5%) 순으로 나타남.

표 4-3-241. 코로나19백신 1차 접종 후 30일 이내 민감도분석 제외기준을 적용한 이상자궁출혈 진단 사례의 진단명별 환자 수

ICD-10	진단명	N	(%)
전체		56,885 (61,809건)	(100.0)
N91.1	이차성 무월경	3,838	(6.7)
N91.2	상세불명의 무월경	9,145	(16.1)
N91.4	이차성 희발월경	391	(0.7)
N91.5	상세불명의 희발월경	3,304	(5.8)
N92.0	규칙적 주기를 가진 과다 및 빈발월경	4,022	(7.1)
N92.1	불규칙적 주기를 가진 과다 및 빈발 월경	3,174	(5.6)
N92.2	사춘기의 과다월경	34	(0.1)
N92.3	배란출혈	176	(0.3)
N92.4	폐경전 시기의 과다출혈	109	(0.2)
N92.5	기타 명시된 불규칙월경	1,193	(2.1)
N92.6	상세불명의 불규칙월경	8,077	(14.2)
N93.8	기타 명시된 이상 자궁 및 질 출혈	8,789	(15.5)
N93.9	상세불명의 이상 자궁 및 질 출혈	18,969	(33.3)
N95.0	폐경후출혈	588	(1.0)

○ 코로나19백신 접종 후 빈발월경 및 출혈관련 이상자궁출혈로 진단받은 여성

① 일차분석 제외기준을 만족한 환자

- 코로나19백신 1차 접종 후 120일 이내 빈발월경 및 출혈 관련 이상자궁출혈이 새로 발생한 환자 109,970명의 인구학적 특성은 표 4-3-242와 같음.
- 빈발월경 및 출혈 관련 이상자궁출혈 환자 중 40–49세가 30,702명(27.9%)으로 가장 많았으며, 발생 환자의 대부분이 8월(31,445명; 28.6%) 및 9월(40,798명; 37.1%)에 1차 접종을 받음.
- 빈발월경 및 출혈 관련 이상자궁출혈 환자에서 가장 많이 접종받은 백신은 화이자백신이었음(1차: 71,955명, 65.4%; 2차: 78,362명, 71.3%; 부스터: 56,869명, 51.7%).

표 4-3-242. 코로나19백신 접종 후 빈발월경 및 출혈 관련 이상자궁출혈 발생 환자의 인구학적 특성

Characteristics	N	(%)
Total	109,970	(100.0)
Age		
16-29	34,056	(31.0)
30-39	25,368	(23.1)
40-49	30,702	(27.9)
50-59	16,590	(15.1)
60-64	3,254	(3.0)
Months of 1st vaccination		
February	93	(0.1)
March	3,935	(3.6)
April	3,109	(2.8)
May	1,308	(1.2)
June	9,552	(8.7)
July	15,363	(14.0)
August	31,445	(28.6)
September	40,798	(37.1)
October	4,367	(4.0)
Insurance type		
Health insurance	108,212	(98.4)
Medical aid	1,758	(1.6)
Vaccine type (1st dose)		
Pfizer-BioNTech	71,955	(65.4)
AstraZeneca	14,697	(13.4)
Moderna	22,027	(20.0)
Janssen	1,291	(1.2)
Novavax	0	(0.0)
Vaccine type (2nd dose)		
Pfizer-BioNTech	78,362	(71.3)
AstraZeneca	7,661	(7.0)
Moderna	21,394	(19.5)
Novavax	24	(0.0)
Vaccine type (Booster dose)		
Pfizer-BioNTech	56,869	(51.7)
AstraZeneca	0	(0.0)
Moderna	13,982	(12.7)
Janssen	15	(0.0)
Novavax	96	(0.1)

Characteristics	N	(%)
Vaccine product immediately preceding to initial AUB code		
Pfizer-BioNTech	74,653	(67.9)
AstraZeneca	12,138	(11.0)
Moderna	21,926	(19.9)
Janssen	1,253	(1.1)
Novavax	0	(0.0)
Number of doses received prior to initial AUB code		
1	38,561	(35.1)
2	71,312	(64.9)
3	97	(0.1)
Days from 1st vaccine administration to first AUB code		
Mean±SD	61.4±34.7	
Q1	31	
Median	62	
Q3	91	

- 코로나19백신 1차 접종 이후 1–120일 사이의 빈발월경 및 출혈 관련 이상자궁출혈 발생 추이를 살펴본 결과(그림 4-3-105) 이상자궁출혈이 새로 발생한 환자의 수는 일별 약 750–1,300명으로 관찰되었음.

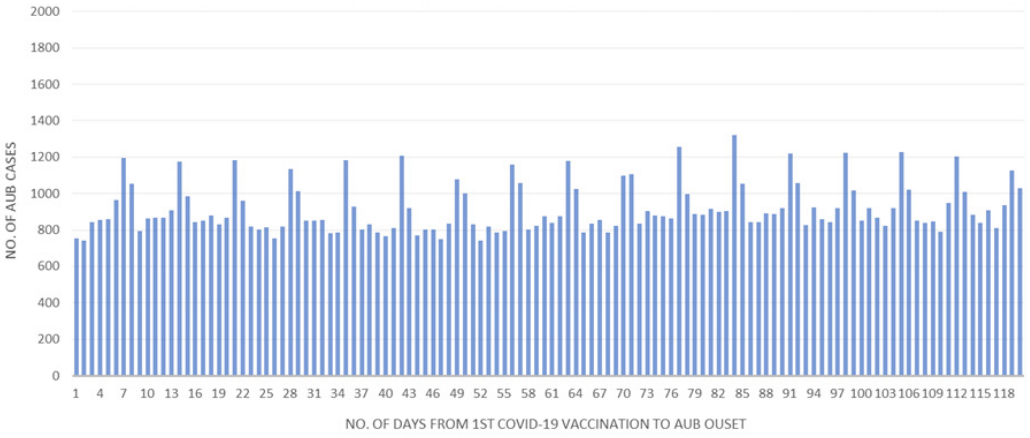


그림 4-3-105. 코로나19백신 1차 접종 이후 1–120일 사이의 빈발월경 및 출혈 관련 이상자궁출혈 발생 수 분포

- 2021년 2월 26일–10월 31일 코로나19백신 1차 접종자 기준 코로나19백신 접종 이후 120일 동안 새로 진단받은 빈발월경 및 출혈 관련 이상자궁출혈 사례의 진단명별 환자 수는 표 4-3-243과 같음.
- 이상자궁출혈 사례의 진단명은 '상세불명의 이상 자궁 및 질 출혈'이 59,543명(54.1%)으로 가장 많았으며, 기타 명시된 이상 자궁 및 질 출혈 27,423명(24.9%), 규칙적 주기를 가진 과다 및 빈발월경 13,261명(12.1%) 순으로 나타남.

표 4-3-243. 코로나19백신 1차 접종 후 120일 이내 민감도분석 제외기준을 적용한 빈발월경 및 출혈 관련 이상자궁출혈 진단 사례의 진단명별 환자 수

ICD-10	진단명	N	(%)
전체		109,970 (113,317건)	(100.0)
N92.0	규칙적 주기를 가진 과다 및 빈발월경	13,261	(12.1)
N92.1	불규칙적 주기를 가진 과다 및 빈발 월경	10,236	(9.3)
N92.2	사춘기의 과다월경	92	(0.1)
N92.3	배란출혈	712	(0.6)
N92.4	폐경전 시기의 과다출혈	334	(0.3)
N93.8	기타 명시된 이상 자궁 및 질 출혈	27,423	(24.9)
N93.9	상세불명의 이상 자궁 및 질 출혈	59,543	(54.1)
N95.0	폐경후출혈	1,716	(1.6)

- 2021년 2월 26일–10월 31일 코로나19백신 1차 접종자 기준 코로나19백신 접종 이후 30일 동안 새로 진단받은 빈발월경 및 출혈 관련 이상자궁출혈 사례의 진단명별 환자 수는 표 4-3-244와 같음.
- 이상자궁출혈 사례의 진단명은 '상세불명의 이상 자궁 및 질 출혈'이 14,872명(54.8%)으로 가장 많았으며, 기타 명시된 이상 자궁 및 질 출혈 6,831명(25.2%), 규칙적 주기를 가진 과다 및 빈발월경 2,964명(10.9%) 순으로 나타남.

표 4-3-244. 코로나19백신 1차 접종 후 30일 이내 빈발월경 및 출혈 관련 이상자궁출혈 진단 사례의 진단명별 환자 수

ICD-10	진단명	N	(%)
전체		27,144 (27,924건)	(100.0)
N92.0	규칙적 주기를 가진 과다 및 빈발월경	2,964	(10.9)
N92.1	불규칙적 주기를 가진 과다 및 빈발 월경	2,555	(9.4)
N92.2	사춘기의 과다월경	31	(0.1)
N92.3	배란출혈	157	(0.6)
N92.4	폐경전 시기의 과다출혈	75	(0.3)
N93.8	기타 명시된 이상 자궁 및 질 출혈	6,831	(25.2)
N93.9	상세불명의 이상 자궁 및 질 출혈	14,872	(54.8)
N95.0	폐경후출혈	439	(1.6)

② 민감도 분석 제외기준을 만족한 환자

- 민감도분석 제외기준을 적용한 대상에서 코로나19백신 1차 접종 후 120일 이내 빈발월경 및 출혈 관련 이상자궁출혈이 새로 발생한 환자 143,548명의 인구학적 특성은 표 4-3-245와 같음.
- 빈발월경 및 출혈 관련 이상자궁출혈 환자의 연령 분포는 40–49세가 43,195명(30.1%)으로 가장 많았으며, 이상자궁출혈 환자에서 가장 많이 접종받은 백신은 화이자백신으로 나타남 (1차: 92,985명, 64.8%; 2차: 101,848명, 71.0%; 부스터: 74,360명, 51.8%).

표 4-3-245. 코로나19백신 접종 후 민감도분석 제외기준을 적용한 빈발월경 및 출혈 관련 이상자궁출혈 발생 환자의 인구학적 특성

Characteristics	N	(%)
Total	143,548	(100.0)
Age		
16-29	38,944	(27.1)
30-39	34,089	(23.7)
40-49	43,195	(30.1)
50-59	22,898	(16.0)
60-64	4,422	(3.1)
Months of 1st vaccination		
February	125	(0.1)
March	4,940	(3.4)
April	4,198	(2.9)
May	1,805	(1.3)
June	12,740	(8.9)
July	19,874	(13.8)
August	41,604	(29.0)
September	52,804	(36.8)
October	5,458	(3.8)
Insurance type		
Health insurance	141,193	(98.4)
Medical aid	2,355	(1.6)
Vaccine type (1st dose)		
Pfizer-BioNTech	92,985	(64.8)
AstraZeneca	19,859	(13.8)
Moderna	28,874	(20.1)
Janssen	1,830	(1.3)
Novavax	0	(0.0)
Vaccine type (2nd dose)		
Pfizer-BioNTech	101,848	(71.0)
AstraZeneca	10,100	(7.0)
Moderna	28,097	(19.6)
Novavax	28	(0.0)
Vaccine type (Booster dose)		
Pfizer-BioNTech	74,360	(51.8)
AstraZeneca	1	(0.0)
Moderna	18,772	(13.1)
Janssen	24	(0.0)
Novavax	133	(0.1)

Characteristics	N	(%)
Vaccine product immediately preceding to initial AUB code		
Pfizer-BioNTech	96,706	(67.4)
AstraZeneca	16,298	(11.4)
Moderna	28,764	(20.0)
Janssen	1,780	(1.2)
Novavax	0	(0.0)
Number of doses received prior to initial AUB code		
1	50,679	(35.3)
2	92,737	(64.6)
3	132	(0.1)
Days from 1st vaccine administration to first AUB code		
Mean±SD	61.4±34.7	
Q1	31	
Median	62	
Q3	91	

- 민감도분석 제외기준을 적용한 대상에서 코로나19백신 1차 접종 이후 1–120일 사이의 빈발월경 및 출혈 관련 이상자궁출혈 발생 추이를 살펴본 결과(그림 4-3-106) 발생한 환자의 수는 일별 최대 약 900–1,700명으로 관찰되었음.

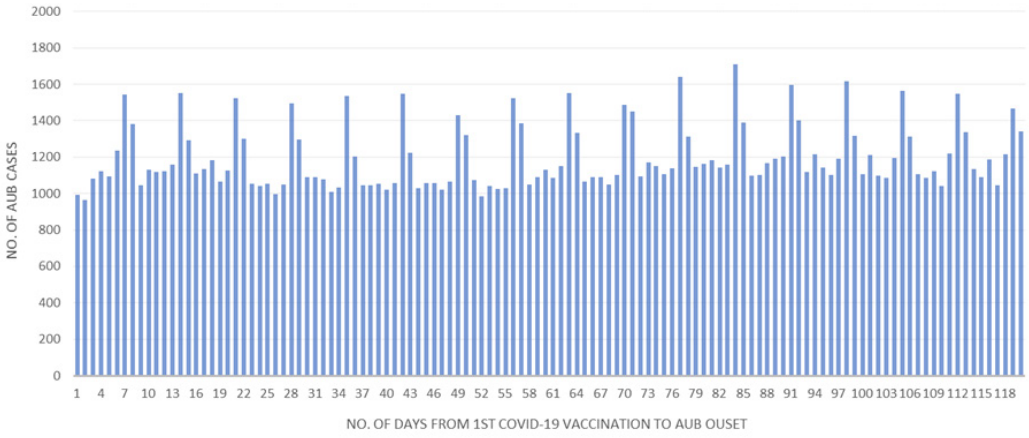


그림 4-3-106. 코로나19백신 1차 접종 이후 1–120일 사이의 민감도분석 제외기준을 적용한 빈발월경 및 출혈 관련 이상자궁출혈 발생 수 분포

- 2021년 2월 26일–10월 31일 코로나19백신 1차 접종자 기준 코로나19백신 접종 이후 120일 동안 새로 진단받은 빈발월경 및 출혈 관련 이상자궁출혈 사례의 진단명별 환자 수는 표 4-3-246과 같음.
- 빈발월경 및 출혈 관련 이상자궁출혈 사례의 진단명은 '상세불명의 이상 자궁 및 질 출혈'이 77,311명(53.9%)으로 가장 많았으며, 기타 명시된 이상 자궁 및 질 출혈 35,567명(24.8%), 규칙적 주기를 가진 과다 및 빈발월경 18,062명(12.6%) 순으로 나타남.

표 4-3-246. 코로나19백신 1차 접종 후 120일 이내 빈발월경 및 출혈 관련 이상자궁출혈 진단 사례의 진단명별 환자 수(민감도 분석 제외기준 적용)

ICD-10	진단명	N	(%)
전체		143,548 (147,873건)	(100.0)
N92.0	규칙적 주기를 가진 과다 및 빈발월경	18,062	(12.6)
N92.1	불규칙적 주기를 가진 과다 및 빈발 월경	13,159	(9.2)
N92.2	사춘기의 과다월경	116	(0.1)
N92.3	배란출혈	861	(0.6)
N92.4	폐경전 시기의 과다출혈	443	(0.3)
N93.8	기타 명시된 이상 자궁 및 질 출혈	35,567	(24.8)
N93.9	상세불명의 이상 자궁 및 질 출혈	77,311	(53.9)
N95.0	폐경후출혈	2,354	(1.6)

- 2021년 2월 26일–10월 31일 코로나19백신 1차 접종자 기준 코로나19백신 접종 이후 30일 동안 새로 진단받은 빈발월경 및 출혈 관련 이상자궁출혈 사례의 진단명별 환자 수는 표 4-3-247과 같음.
- 빈발월경 및 출혈 관련 이상자궁출혈 사례의 진단명은 '상세불명의 이상 자궁 및 질 출혈'이 19,271명(54.5%)으로 가장 많았으며, 기타 명시된 이상 자궁 및 질 출혈 8,872명(25.1%), 규칙적 주기를 가진 과다 및 빈발월경 4,052명(11.5%) 순으로 나타남.

표 4-3-247. 코로나19백신 1차 접종 후 30일 이내 빈발월경 및 출혈 관련 이상자궁출혈 진단 사례의 진단명별 환자 수(민감도분석 제외기준 적용)

ICD-10	진단명	N	(%)
전체		35,362 (36,368건)	(100.0)
N92.0	규칙적 주기를 가진 과다 및 빈발월경	4,052	(11.5)
N92.1	불규칙적 주기를 가진 과다 및 빈발 월경	3,233	(9.1)
N92.2	사춘기의 과다월경	38	(0.1)
N92.3	배란출혈	189	(0.5)
N92.4	폐경전 시기의 과다출혈	101	(0.3)
N93.8	기타 명시된 이상 자궁 및 질 출혈	8,872	(25.1)
N93.9	상세불명의 이상 자궁 및 질 출혈	19,271	(54.5)
N95.0	폐경후출혈	612	(1.7)

표 4-3-248. 코로나19백신을 접종받은 16-64세 여성의 인구학적 특성 및 접종 특성

Characteristics	전체 16-64세 여성		이상자궁출혈		이상자궁출혈 (민감도분석)		빈발월경 및 출혈		빈발월경 및 출혈 (민감도분석)	
	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)
Total	15,388,810	(100.0)	187,601	(100.0)	239,104	(100.0)	109,970	(100.0)	143,548	(100.0)
Age										
16-29	3,392,025	(22.0)	62,961	(33.6)	71,490	(29.9)	34,056	(31.0)	38,944	(27.1)
30-39	2,597,029	(16.9)	43,448	(23.2)	57,046	(23.9)	25,368	(23.1)	34,089	(23.7)
40-49	3,532,455	(23.0)	50,661	(27.0)	69,620	(29.1)	30,702	(27.9)	43,195	(30.1)
50-59	3,944,504	(25.6)	27,237	(14.5)	36,448	(15.2)	16,590	(15.1)	22,898	(16.0)
60-64	1,922,797	(12.5)	3,294	(1.8)	4,500	(1.9)	3,254	(3.0)	4,422	(3.1)
Months of 1st vaccination										
February	15,377	(0.1)	152	(0.1)	192	(0.1)	93	(0.1)	125	(0.1)
March	484,768	(3.2)	6,300	(3.4)	7,791	(3.3)	3,935	(3.6)	4,940	(3.4)
April	485,130	(3.2)	4,693	(2.5)	6,251	(2.6)	3,109	(2.8)	4,198	(2.9)
May	182,350	(1.2)	1,980	(1.1)	2,719	(1.1)	1,308	(1.2)	1,805	(1.3)
June	2,229,619	(14.5)	14,240	(7.6)	18,695	(7.8)	9,552	(8.7)	12,740	(8.9)
July	2,247,023	(14.6)	25,178	(13.4)	31,896	(13.3)	15,363	(14.0)	19,874	(13.8)
August	4,660,470	(30.3)	54,422	(29.0)	69,942	(29.3)	31,445	(28.6)	41,604	(29.0)
September	4,434,868	(28.8)	72,368	(38.6)	91,525	(38.3)	40,798	(37.1)	52,804	(36.8)
October	649,205	(4.2)	8,268	(4.4)	10,093	(4.2)	4,367	(4.0)	5,458	(3.8)
Insurance type										
Health insurance	15,077,313	(98.0)	184,630	(98.4)	235,229	(98.4)	108,212	(98.4)	141,193	(98.4)
Medical aid	311,497	(2.0)	2,971	(1.6)	3,875	(1.6)	1,758	(1.6)	2,355	(1.6)
Vaccine type (1st dose)										
Pfizer-BioNTech	9,081,688	(59.0)	124,638	(66.4)	157,175	(65.7)	71,955	(65.4)	92,985	(64.8)
AstraZeneca	3,195,478	(20.8)	21,610	(11.5)	28,845	(12.1)	14,697	(13.4)	19,859	(13.8)
Moderna	2,943,973	(19.1)	39,216	(20.9)	50,138	(21.0)	22,027	(20.0)	28,874	(20.1)
Janssen	167,671	(1.1)	2,137	(1.1)	2,946	(1.2)	1,291	(1.2)	1,830	(1.3)
Novavax	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Vaccine type (2nd dose)										
Pfizer-BioNTech	9,887,010	(64.3)	134,493	(71.7)	170,684	(71.4)	78,362	(71.3)	101,848	(71.0)
AstraZeneca	2,317,374	(15.1)	10,594	(5.6)	13,747	(5.7)	7,661	(7.0)	10,100	(7.0)
Moderna	2,888,235	(18.8)	38,032	(20.3)	48,705	(20.4)	21,394	(19.5)	28,097	(19.6)
Novavax	1,379	(0.0)	29	(0.0)	36	(0.0)	24	(0.0)	28	(0.0)
Vaccine type (Booster dose)										
Pfizer-BioNTech	8,041,540	(52.3)	95,460	(50.9)	121,916	(51.0)	56,869	(51.7)	74,360	(51.8)
AstraZeneca	46	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Moderna	2,918,816	(19.0)	23,174	(12.4)	30,328	(12.7)	13,982	(12.7)	18,772	(13.1)
Janssen	3,005	(0.0)	26	(0.0)	37	(0.0)	15	(0.0)	24	(0.0)
Novavax	8,075	(0.1)	139	(0.1)	185	(0.1)	96	(0.1)	133	(0.1)
Vaccine product immediately preceding to initial AUB code										
Pfizer-BioNTech			128,999	(68.8)	163,123	(68.2)	74,653	(67.9)	96,706	(67.4)
AstraZeneca			17,536	(9.3)	23,227	(9.7)	12,138	(11.0)	16,298	(11.4)
Moderna			38,992	(20.8)	49,893	(20.9)	21,926	(19.9)	28,764	(20.0)
Janssen			2,074	(1.1)	2,861	(1.2)	1,253	(1.1)	1,780	(1.2)
Novavax			0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Number of doses received prior to initial AUB code										
1			62,825	(33.5)	80,845	(33.8)	38,561	(35.1)	50,679	(35.3)
2			124,591	(66.4)	158,015	(66.1)	71,312	(64.9)	92,737	(64.6)
3			185	(0.1)	244	(0.1)	97	(0.1)	132	(0.1)
Days from 1st vaccine administration to first AUB code										
Mean±SD			62.3±34.7		62.2±34.6		61.4±34.7		61.4±34.7	
Q1			32		32		31		31	
Median			63		63		62		62	
Q3			92		92		91		91	

(3) 일차분석(Primary analysis)

○ 위험구간 및 대조구간에서 이상자궁출혈이 발생한 환자의 인구학적 특성

- 코로나19백신 1차 접종 이후 120일 동안 위험구간 및 대조구간 내에서 빈발월경 및 출혈 관련 이상자궁출혈이 새로 발생한 환자 108,818명의 인구학적 특성 및 접종 특성은 표 4-3-249와 같음.
- 위험구간에서 새로 발생한 환자의 수는 51,478명, 대조구간에서 발생한 환자의 수는 57,340명이었음.
- 연구디자인을 고려하면, 위험구간에 이상자궁출혈이 발생한 환자에서는 1차만 접종받은 사람의 분율과 2차까지 접종받은 사람의 분율이 비슷하였으나, 백신 접종 권고사항에 따라 대부분의 환자가 3–4주 간격으로 2차 접종을 받았기 때문에 1차접종 이후의 대조구간이 2차접종 이후의 대조구간보다 상대적으로 짧아짐. 따라서 대조구간에 이상자궁출혈이 발생한 환자에서는 1차 백신접종 이후 대조구간에서 발생한 사람의 분율보다 2차 백신접종까지 받고 발생한 사람의 분율이 많은 것으로 나타남.

표 4-3-249. 코로나19백신 접종 후 위험구간 및 대조구간 내 이상자궁출혈 발생 환자 특성(위험구간: 1-30일; 대조구간: 관찰기간 내 나머지 기간)

Characteristics	Cases in risk interval		Cases in control interval		*p*-value
	N	(%)	N	(%)	
Total	51,478	(100.0)	57,340	(100.0)	
Age					
16-29	16,028	(31.1)	17,686	(30.8)	<0.001
30-39	11,621	(22.6)	13,457	(23.5)	
40-49	14,181	(27.5)	16,237	(28.3)	
50-59	8,127	(15.8)	8,269	(14.4)	
60-64	1,521	(3.0)	1,691	(2.9)	
Months of 1st vaccination					
February	44	(0.1)	49	(0.1)	<0.001
March	1,984	(3.9)	1,923	(3.4)	
April	1,401	(2.7)	1,680	(2.9)	
May	662	(1.3)	633	(1.1)	
June	4,271	(8.3)	5,195	(9.1)	
July	7,276	(14.1)	7,987	(13.9)	
August	15,004	(29.1)	16,029	(28.0)	
September	18,814	(36.8)	21,524	(37.5)	
October	2,022	(3.9)	2,320	(4.0)	
Insurance type					
Health insurance	50,630	(98.4)	56,448	(98.4)	0.229
Medical aid	848	(1.7)	892	(1.6)	
Vaccine type (1st dose)					
Pfizer-BioNTech	33,603	(65.3)	37,629	(65.6)	<0.001
AstraZeneca	7,729	(14.0)	7,298	(12.7)	
Moderna	10,294	(20.0)	11,474	(20.0)	
Janssen	352	(0.7)	939	(1.6)	
Novavax	0	(0.0)	0	(0.0)	

Characteristics	Cases in risk interval		Cases in control interval		*p*-value
	N	(%)	N	(%)	
Vaccine type (2nd dose)					
Pfizer-BioNTech	36,851	(71.6)	40,696	(71.0)	<0.001
AstraZeneca	3,828	(7.4)	3,751	(6.5)	
Moderna	10,029	(19.5)	11,110	(19.4)	
Novavax	10	(0.0)	14	(0.0)	
Vaccine type (Booster dose)					
Pfizer-BioNTech	27,032	(52.5)	29,251	(51.0)	<0.001
AstraZeneca	0	(0.0)	0	(0.0)	
Moderna	6,518	(12.7)	7,320	(12.8)	
Janssen	6	(0.0)	9	(0.0)	
Novavax	40	(0.1)	55	(0.1)	
Vaccine product immediately preceding to initial AUB code					
Pfizer-BioNTech	35,339	(68.6)	38,590	(67.3)	<0.001
AstraZeneca	5,561	(10.8)	6,408	(11.2)	
Moderna	10,253	(19.9)	11,414	(19.9)	
Janssen	325	(0.6)	928	(1.6)	
Novavax	0	(0.0)	0	(0.0)	
Number of doses received prior to initial AUB code					
1	26,165	(50.8)	11,286	(19.7)	<0.001
2	25,227	(49.0)	46,043	(80.3)	
3	86	(0.2)	11	(0.0)	
Charlson comorbidity index					
Score < 5	25,795	(45.9)	30,390	(54.1)	<0.001
Score ≥ 5	25,683	(47.3)	26,950	(47.0)	
Interval between the first and second doses (day)					
mean±SD	41.0±17.6		40.2±18.4		-
Q1	32		30		
Median	35		35		
Q3	42		42		
Interval between the second and third doses (day)					
mean±SD	123.5±30.4		123.7±30.3		-
Q1	98		98		
Median	115		115		
Q3	143		143		

Abbreviation: AUB, Abnormal uterine bleeding; SD, Standard deviation

○ Self-controlled case series (SCCS) 분석 결과

- SCCS 분석에서 접종 차수에 따라 구분하지 않은 분석 및 접종 차수에 따른 위험구간에서의 발생 위험을 비교한 분석 결과, 모두 코로나19백신 접종 이후 위험구간에서의 빈발월경 및 출혈 관련 이상자궁출혈 발생 위험이 대조구간 대비 통계적으로 유의하게 높게 나타남.

표 4-3-250. 코로나19백신 접종 후 이상자궁출혈 발생위험에 대한 SCCS 분석 결과(위험구간: 1-30일; 대조구간: 관찰기간 내 나머지 기간)

No. of cases		Incidence rate per person-year		IRR (95% CI)
Risk interval	Control interval	Risk interval	Control interval	
51,478	57,340	3.05	2.16	1.42 (1.40-1.43)

Abbreviation: IRR, Incidence rate ratio; CI, Confidence interval

표 4-3-251. 코로나19백신 접종 후 이상자궁출혈 발생위험에 대한 접종 차수별 SCCS 분석 결과(위험구간: 1-30일; 대조구간: 관찰기간 내 나머지 기간)

No. of cases		Incidence rate per person-year		IRR (95% CI)
Risk interval	Control interval	Risk interval	Control interval	
Days 1–30 following 1st vaccination for risk interval				
26,165	57,340	3.14	2.16	1.46 (1.44-1.48)
Days 1–30 following 2nd vaccination for risk interval				
25,227	57,340	2.96	2.16	1.38 (1.35-1.40)
Days 1–30 following 3rd vaccination for risk interval				
86	57,340	3.24	2.16	1.47 (1.21-1.80)

Abbreviation: IRR, Incidence rate ratio; CI, Confidence interval

(4) 소그룹분석(Subgroup analysis)

○ 연령군, 이상자궁출혈 진단일로부터 가장 최근에 접종받은 백신 종류, 동반질환점수에 따라 소그룹분석을 수행함.

○ SCCS 소그룹분석 결과 모든 소그룹에서 코로나19백신 접종 이후 위험구간에서의 이상자궁출혈 발생 위험이 통계적으로 유의하게 높게 나타남(표 4-3-252).

표 4-3-252. 코로나19백신 접종 후 이상자궁출혈 발생위험에 대한 소그룹분석 결과

Subgroup	No. of cases		Incidence rate per person-year		IRR (95% CI)
	Risk interval	Control interval	Risk interval	Control interval	
Age					
16-29	16,028	17,686	3.08	2.25	1.38 (1.35-1.41)
30-39	11,621	13,457	2.99	2.26	1.33 (1.29-1.36)
40-49	14,181	16,237	3.01	2.19	1.38 (1.35-1.41)
50-59	8,127	8,269	3.14	1.96	1.61 (1.56-1.66)
60-64	1,521	1,691	3	1.51	1.98 (1.85-2.13)
Vaccine product immediately preceding to initial AUB code					
Pfizer-BioNTech	35,339	38,590	3.09	2.29	1.35 (1.33-1.37)
AstraZeneca	5,561	6,408	2.91	1.24	2.35 (2.27-2.44)
Moderna	10,253	11,414	2.99	2.72	1.10 (1.07-1.13)
Janssen	325	928	3.09	2.21	1.40 (1.23-1.59)
Novavax	0	0	0	0	-
Charlson comorbidity index					
Score <5	25,795	30,390	2.95	2.32	1.28 (1.25-1.30)
Score ≥5	25,683	26,950	3.15	2	1.58 (1.55-1.61)

Abbreviation: IRR, Incidence rate ratio; CI, Confidence interval; AUB, Abnormal uterine bleeding

(5) 민감도 분석(Sensitivity analysis)

○ outcome 관련: 연구대상자 제외기준 변경

① 일차분석

• 위험구간 및 대조구간에서 이상자궁 출혈이 발생한 환자의 인구학적 특성

- 민감도분석 제외기준을 적용한 대상에서 코로나19백신 1차 접종 이후 120일 이내에 이상자궁출혈 가운데 출혈 관련 질환이 새로 발생한 환자 142,067명의 인구학적 특성 및 접종 특성은 표 4-3-253과 같음.
- 위험구간에 이상자궁출혈이 새로 발생한 환자의 수는 67,212명, 대조구간에 새로 발생한 환자의 수는 74,855명이었음.
- 일차분석 제외기준을 적용한 결과와 마찬가지로, 백신 접종 권고사항에 따른 1차, 2차 접종 간격의 문제로 1차접종 이후의 대조구간이 2차접종 이후의 대조구간보다 상대적으로 짧아져 1차 백신 접종 이후 대조구간에서 발생한 사람의 분율보다 2차 접종까지 받고 발생한 사람의 분율이 많은 것으로 나타남.

표 4-3-253. 민감도분석 제외기준을 적용한 대상에서 코로나19백신 접종 후 위험구간 및 대조구간 내 이상자궁출혈 발생 환자 특성(위험구간: 1-30일; 대조구간: 관찰기간 내 나머지 기간)

Characteristics	Cases in risk interval		Cases in control interval		*p*-value
	N	(%)	N	(%)	
Total	67,212	(100.0)	74,855	(100.0)	
Age					<0.001
16-29	18,313	(27.3)	20,236	(27.0)	
30-39	15,615	(23.2)	18,095	(24.2)	
40-49	19,944	(29.7)	22,870	(30.6)	
50-59	11,255	(16.8)	11,372	(15.2)	
60-64	2,085	(3.1)	2,282	(3.1)	
Months of 1st vaccination					<0.001
February	56	(0.1)	69	(0.1)	
March	2,474	(3.9)	2,432	(3.3)	
April	1,899	(2.8)	2,262	(3.0)	
May	905	(1.4)	884	(1.2)	
June	5,740	(8.5)	6,883	(9.2)	
July	9,397	(14.0)	10,356	(13.8)	
August	19,916	(29.6)	21,152	(28.3)	
September	24,322	(36.2)	27,897	(37.3)	
October	2,503	(3.7)	2,920	(3.9)	
Insurance type					0.042
Health insurance	66,062	(98.3)	73,677	(98.4)	
Medical aid	1,150	(1.7)	1,178	(1.6)	
Vaccine type (1st dose)					<0.001
Pfizer-BioNTech	43,421	(64.6)	48,631	(65.0)	
AstraZeneca	9,791	(14.6)	9,845	(13.2)	
Moderna	13,504	(20.1)	15,047	(20.1)	
Janssen	496	(0.7)	1,332	(1.8)	
Novavax	0	(0.0)	0	(0.0)	

Characteristics	Cases in risk interval		Cases in control interval		*p*-value
	N	(%)	N	(%)	
Vaccine type (2nd dose)					<0.001
Pfizer-BioNTech	47,943	(71.3)	52,850	(70.6)	
AstraZeneca	5,040	(7.5)	4,954	(6.6)	
Moderna	13,190	(19.6)	14,589	(19.5)	
Novavax	11	(0.0)	17	(0.0)	
Vaccine type (Booster dose)					<0.001
Pfizer-BioNTech	35,366	(52.6)	38,236	(51.1)	
AstraZeneca	0	(0.0)	0	(0.0)	
Moderna	8,748	(13.0)	9,838	(13.1)	
Janssen	8	(0.0)	16	(0.0)	
Novavax	58	(0.1)	74	(0.1)	
Vaccine product immediately preceding to initial AUB code					<0.001
Pfizer-BioNTech	45,811	(68.2)	49,961	(66.7)	
AstraZeneca	7,478	(11.1)	8,598	(11.5)	
Moderna	13,463	(20.0)	14,978	(20.0)	
Janssen	460	(0.7)	1,318	(1.8)	
Novavax		(0.0)		(0.0)	
Number of doses received prior to initial AUB code					<0.001
1	34,108	(50.8)	15,144	(20.2)	
2	32,986	(49.1)	59,697	(79.8)	
3	118	(0.1)	14	(0.0)	
Charlson comorbidity index					<0.001
Score < 5	31,686	(47.1)	37,593	(50.2)	
Score ≥ 5	35,526	(52.9)	37,262	(49.8)	
Interval between the first and second doses (day)					-
mean±SD	41.2±17.7		40.2±18.4		
Q1	32		30		
Median	36		35		
Q3	42		42		
Interval between the second and third doses (day)					-
mean±SD	122.9±30.0		123.3±30.1		
Q1	98		98		
Median	114		115		
Q3	141		142		

Abbreviation: AUB, Abnormal uterine bleeding; SD, Standard deviation

• Self-controlled case series (SCCS) 분석 결과

- 민감도분석 제외기준을 적용한 대상에서, 전체 및 접종 차수에 따른 위험구간에서의 발생위험을 SCCS분석 방법을 통해 비교한 분석 결과(표 4-3-254), 모두 코로나19백신 접종 이후 위험구간에서의 빈발월경 및 출혈 관련 이상자궁출혈 발생 위험이 대조구간 대비 통계적으로 유의하게 높게 나타남.

표 4-3-254. 코로나19백신 접종 후 민감도분석 제외기준을 적용한 이상자궁출혈 발생위험에 대한 SCCS 분석 결과(위험구간: 1-30일; 대조구간: 관찰기간 내 나머지 기간)

No. of cases		Incidence rate per person-year		IRR (95% CI)
Risk interval	Control interval	Risk interval	Control interval	
67,212	74,855	3.05	2.16	1.42 (1.40-1.43)

Abbreviation: IRR, Incidence rate ratio; CI, Confidence interval
*연구대상자에 민감도분석 제외기준을 적용하여 이상자궁출혈, 혈액응고장애, 암, 자궁내막증식증 관련 질환의 과거력이 있는 환자만을 제외한 환자만을 포함한 결과

표 4-3-255. 코로나19백신 접종 후 민감도분석 제외기준을 적용한 이상자궁출혈 발생위험에 대한 접종 차수별 SCCS 분석 결과(위험구간: 1-30일; 대조구간: 관찰기간 내 나머지 기간)

No. of cases		Incidence rate per person-year		IRR (95% CI)
Risk interval	Control interval	Risk interval	Control interval	
Days 1–30 following 1st vaccination for risk interval				
34,108	74,855	3.13	2.16	1.46 (1.44-1.47)
Days 1–30 following 2nd vaccination for risk interval				
32,986	74,855	2.97	2.16	1.38 (1.36-1.40)
Days 1–30 following 3rd vaccination for risk interval				
118	74,855	3.13	2.16	1.42 (1.20-1.68)

Abbreviation: IRR, Incidence rate ratio; CI, Confidence interval

② 소그룹분석

• 연령군, 이상자궁출혈 진단일로부터 가장 최근에 접종받은 백신 종류, 동반질환점수에 따라 소그룹분석을 수행함.

• SCCS 소그룹분석 결과 모든 소그룹에서 코로나19백신 접종 이후 위험구간에서의 이상자궁출혈 발생 위험이 통계적으로 유의하게 높게 나타남(표 4-3-256).

표 4-3-256. 코로나19백신 접종 후 민감도분석 제외기준을 적용한 이상자궁출혈 발생위험에 대한 소그룹분석 결과

Subgroup	No. of cases		Incidence rate per person-year		IRR (95% CI)
	Risk interval	Control interval	Risk interval	Control interval	
Age					
16-29	18,313	20,236	3.08	2.25	1.38 (1.35-1.40)
30-39	15,615	18,095	2.99	2.27	1.32 (1.29-1.35)
40-49	19,944	22,870	3.00	2.19	1.37 (1.35-1.40)
50-59	11,255	11,372	3.15	1.95	1.62 (1.57-1.66)
60-64	2,085	2,282	3.02	1.50	2.01 (1.90-2.14)
Vaccine product immediately preceding to initial AUB code					
Pfizer-BioNTech	45,811	49,961	3.09	2.30	1.35 (1.33-1.37)
AstraZeneca	7,478	8,598	2.91	1.25	2.33 (2.26-2.41)
Moderna	13,463	14,978	2.99	2.72	1.10 (1.08-1.13)
Janssen	460	1,318	3.08	2.20	1.40 (1.26-1.56)
Novavax	0	0	0.00	0.00	-
Charlson comorbidity index					
Score < 5	31,686	37,593	2.94	2.33	1.27 (1.25-1.29)
Score ≥ 5	35,526	37,262	3.15	2.01	1.57 (1.55-1.60)

Abbreviation: IRR, Incidence rate ratio; CI, Confidence interval; AUB, Abnormal uterine bleeding

○ 자료원 관련: 코로나19예방접종등록시스템 이상반응 신고자료 내 대상자 포함

• 코로나19예방접종등록시스템 신고자료 및 건강보험 청구자료 내 이상자궁출혈 발생 환자 비교

- 일부 코로나19백신 이상반응 의심사례는 국내·외 코로나19 예방접종의 이상반응 발생 동향 등에 따라 코로나19예방접종등록시스템상에서 신고 확대 및 세분화하여 수집 시작일이 상이함. 코로나19예방접종등록시스템 신고자료에서 이상자궁출혈은 2021년 10월 18일(2021년 10월 18일 이전 수기신고 포함)부터 세부 수집된 자료를 포함함.
- 2021년 2월 26일–2021년 10월 31일 1차 접종을 받은 사람 가운데 신고자료 내 진단일 기준 2021년 2월 27일–2022년 2월 28일(2022년 2월 28일부터 30일 이전 날짜)까지 이상자궁출혈로 신고한 사람은 1,744명이었음. 이 중 신고자료에 기재된 진단일 기준 전후 30일 동안 청구자료에서 이상자궁출혈 진단명(ICD-10 code)으로 진단받은 사례는 1,072명으로 나타남.
- 1차 접종 후 신고된 사람 중 신고자료 진단일 기준 전후 30일 동안 청구자료에서 이상자궁출혈 진단명(ICD-10 code)으로 진단받은 사례는 281명이었음.
- 2차 접종 후 신고된 사람 중 신고자료 진단일 기준 전후 30일 동안 청구자료에서 이상자궁출혈 진단명(ICD-10 code)으로 진단받은 사례는 695명이었음.
- 3차 접종 후 신고된 사람 중 신고자료 진단일 기준 전후 30일 동안 청구자료에서 이상자궁출혈 진단명(ICD-10 code)으로 진단받은 사례는 132명이었음.

• 코로나19예방접종등록시스템 신고자료 및 건강보험청구자료 내 이상자궁출혈 진단 여부에 따른 이상자궁출혈 발생 위험 비교

- 연구기간 내 코로나19백신을 접종받았던 환자 중 2021년 2월 27일–2022년 2월 28일 사이에 질병관리청 이상반응신고자료에 이상자궁출혈로 신고되었으면서 청구자료에 2021년 2월 27일–2022년 2월 28일 사이에 이상자궁출혈 조작적정의에 해당하는 진단을 받은 환자(자료원 민감도분석-a) 및 질병관리청 이상반응 신고자료에 이상자궁출혈로 신고되었으면서 청구자료에 2021년 2월 27일–2022년 2월 28일 사이에 이상자궁출혈 조작적 정의에 해당하는 진단을 받지 않은 환자(자료원 민감도분석-b)에 대해 신고자료 내 발생일 기준으로 백신 접종 후 이상자궁출혈 발생위험을 평가한 결과는 아래와 같음.
- 이외에 추가로(자료원 민감도분석-a) 대상자와 (자료원 민감도분석-b) 대상자 모두를 대상으로 백신 접종 후 이상자궁출혈 발생위험을 평가하는 (자료원 민감도분석-c)를 수행함.

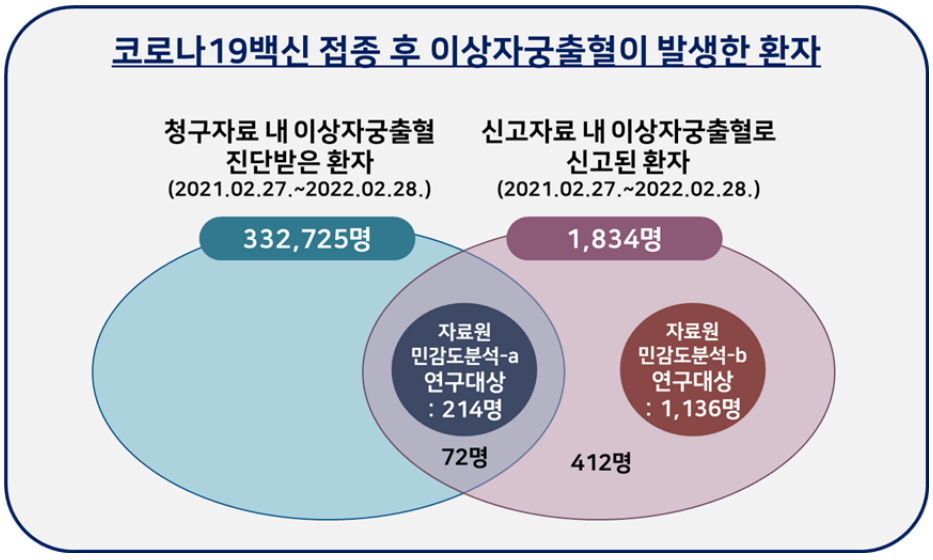


그림 4-3-107. 자료원 관련 민감도 분석 포함 대상자 도식

• 연구대상자 산출

- 2021년 2월 26일부터 10월 31일 사이에 코로나19백신 1차를 접종받고 2021년 2월 27일부터 2022년 2월 28일 사이 코로나19예방접종등록시스템 신고자료에 이상자궁출혈로 신고된 환자는 1,851명이었음.
- 그 중 자료원 민감도분석-a 기준에 만족하는 최종 연구대상자는 214명, 민감도분석-b 기준에 만족하는 최종연구대상자는 1,136명이었음.

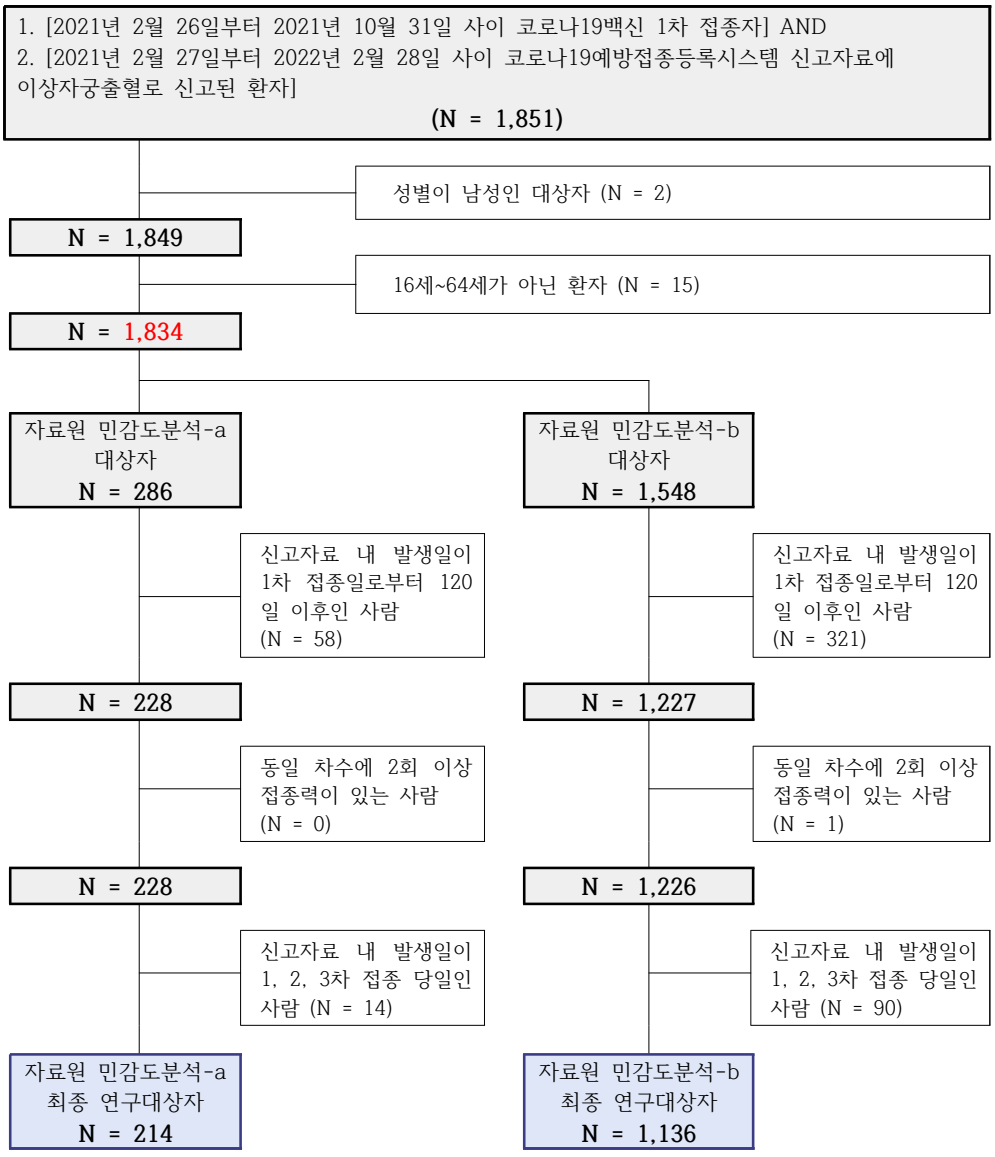


그림 4-3-108. 코로나19백신과 이상자궁출혈 간의 연관성 분석을 위한 자료원 민감도분석 연구대상자 선정 Flow chart

① 자료원 민감도 분석-a

• 기초 특성 분석

- 2021년 2월 27일부터 2022년 2월 28일 사이에 신고자료 내 이상자궁출혈로 신고되었으면서 청구자료에 이상자궁출혈 진단 이력이 있는 환자 228명(자료원 민감도분석-a)의 인구학적 특성 및 접종관련 특성은 표 4-3-257과 같음.

표 4-3-257. 신고자료에 이상자궁출혈로 신고되었으면서 청구자료에 이상자궁출혈 진단 이력이 있는 환자의 인구학적 특성(자료원 민감도분석-a)

Characteristics	N	(%)
Total	228	(100.0)
Age		
16-29	68	(29.8)
30-39	46	(20.2)
40-49	86	(37.7)
50-59	26	(11.4)
60-64	2	(0.9)
Months of 1st vaccination		
February	0	(0.0)
March	0	(0.0)
April	0	(0.0)
May	0	(0.0)
June	3	(1.3)
July	24	(10.5)
August	47	(20.6)
September	128	(56.1)
October	26	(11.4)
Insurance type		
Health insurance	223	(97.8)
Medical aid	5	(2.2)
Vaccine type (1st dose)		
Pfizer-BioNTech	152	(66.7)
AstraZeneca	4	(1.7)
Moderna	72	(31.6)
Janssen	0	(0.0)
Novavax	0	(0.0)
Vaccine type (2nd dose)		
Pfizer-BioNTech	143	(62.7)
AstraZeneca	4	(1.8)
Moderna	65	(28.5)
Novavax	0	(0.0)
Vaccine type (Booster dose)		
Pfizer-BioNTech	58	(25.4)
AstraZeneca	0	(0.0)
Moderna	22	(9.6)
Janssen	0	(0.0)
Novavax	4	(1.8)

Characteristics	N	(%)
Vaccine product immediately preceding to initial AUB code		
Pfizer-BioNTech	152	(66.7)
AstraZeneca	4	(1.8)
Moderna	72	(31.6)
Janssen	0	(0.0)
Novavax	0	(0.0)
Number of doses received prior to initial AUB code		
1	84	(36.8)
2	143	(62.7)
3	1	(0.4)
Days from 1st vaccine administration to first AUB code		
Mean±SD	39.2±25.3	
Q1	22	
Median	38	
Q3	53	

Abbreviation: AUB, Abnormal uterine bleeding; SD, Standard deviation

- 2021년 2월 27일부터 2022년 2월 28일 사이에 신고자료 내 이상자궁출혈로 신고되었으면서 청구자료에 이상자궁출혈 진단 이력이 있는 환자 228명에서 접종 직후와 접종 후 35–45일 사이에 발생한 사람이 비교적 많았음.

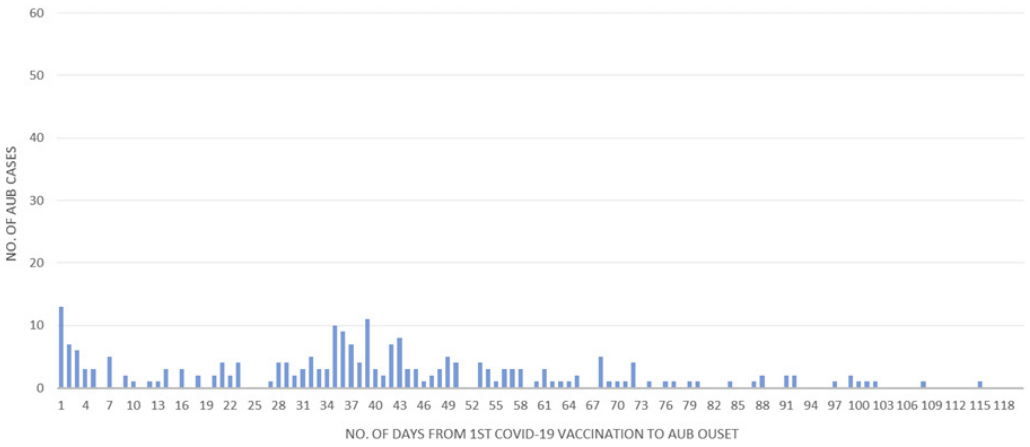


그림 4-3-109. 신고자료에 이상자궁출혈로 신고되었으면서 청구자료에 이상자궁출혈 진단 이력이 있는 환자의 코로나19백신 1차 접종 이후 1–120일 사이의 이상자궁출혈 발생 수 분포 (자료원 민감도 분석-a)

- 위험구간 및 대조구간에서 이상자궁출혈이 발생한 환자의 인구학적 특성
  - 코로나19백신 1차 접종 이후 120일 동안 신고자료 내 발생일이 접종당일인 환자를 제외하고, 위험구간 및 대조구간 내에서 이상자궁출혈이 새로 발생한 환자 214명의 인구학적 특성 및 접종 특성은 표 4-3-258과 같음.

- 앞선 결과와 마찬가지로, 대조구간에 이상자궁출혈이 발생한 환자에서는 1차 백신접종 이후 대조구간에서 발생한 사람의 분율보다 2차 백신접종까지 받고 발생한 사람의 분율이 많은 것으로 나타남.

표 4-3-258. 자료원 민감도분석-a 대상자 기준을 만족하는 코로나19백신 접종 후 위험구간 및 대조구간 내 이상자궁출혈 발생 환자 특성(위험구간: 1-30일; 대조구간: 관찰기간 내 나머지 기간)

Characteristics	Cases in risk interval		Cases in control interval		*p*-value
	N	(%)	N	(%)	
Total	176	(100.0)	38	(100.0)	
Age					
16-29	56	(31.8)	8	(21.1)	0.577*
30-39	32	(18.2)	10	(26.3)	
40-49	67	(38.1)	16	(42.1)	
50-59	20	(11.4)	4	(10.5)	
60-64	1	(0.6)	0	(0.0)	
Months of 1st vaccination					
February	0	(0.0)	0	(0.0)	0.004*
March	0	(0.0)	0	(0.0)	
April	0	(0.0)	0	(0.0)	
May	0	(0.0)	0	(0.0)	
June	2	(1.1)	0	(0.0)	
July	14	(8.0)	9	(23.7)	
August	35	(19.9)	10	(26.3)	
September	99	(56.3)	19	(50.0)	
October	26	(14.8)	0	(0.0)	
Insurance type					
Health insurance	172	(97.7)	37	(97.4)	1.000*
Medical aid	4	(2.3)	1	(2.6)	
Vaccine type (1st dose)					
Pfizer-BioNTech	115	(65.3)	31	(81.6)	0.169*
AstraZeneca	3	(1.7)	0	(0.0)	
Moderna	58	(33.0)	7	(18.4)	
Janssen	0	(0.0)	0	(0.0)	
Novavax	0	(0.0)	0	(0.0)	
Vaccine type (2nd dose)					
Pfizer-BioNTech	109	(61.9)	28	(73.7)	0.519*
AstraZeneca	3	(1.7)	0	(0.0)	
Moderna	51	(29.0)	7	(18.4)	
Novavax	0	(0.0)	0	(0.0)	
Vaccine type (Booster dose)					
Pfizer-BioNTech	45	(25.6)	12	(31.6)	0.257*
AstraZeneca	0	(0.0)	0	(0.0)	
Moderna	15	(8.5)	3	(7.9)	
Janssen	0	(0.0)	0	(0.0)	
Novavax	2	(1.1)	2	(5.3)	

Characteristics	Cases in risk interval		Cases in control interval		*p*-value
	N	(%)	N	(%)	
Vaccine product immediately preceding to initial AUB code					
Pfizer-BioNTech	115	(65.3)	31	(81.6)	0.169*
AstraZeneca	3	(1.7)	0	(0.0)	
Moderna	58	(33.0)	7	(18.4)	
Janssen	0	(0.0)	0	(0.0)	
Novavax	0	(0.0)	0	(0.0)	
Number of doses received prior to initial AUB code					
1	64	(36.4)	6	(15.8)	0.026*
2	111	(63.1)	32	(84.2)	
3	1	(0.6)	0	(0.0)	
Charlson comorbidity index					
Score <5	84	(47.7)	23	(60.5)	0.152
Score ≥5	92	(52.3)	15	(39.5)	
Interval between the first and second doses (day)					
mean±SD	37.3±14.8		32.9±7.7		-
Q1	28		28		
Median	35		35		
Q3	42		39		
Interval between the second and third doses (day)					
mean±SD	111.1±21.2		125.5±30.0		-
Q1	94		98		
Median	105		130		
Q3	122		151		

Abbreviation: AUB, Abnormal uterine bleeding; SD, Standard deviation
*Fisher's exact test

• Self-controlled case series (SCCS) 분석 결과

- SCCS 분석 방법을 통해 위험구간에서의 발생 위험을 비교한 분석 결과(표 4-3-259), 코로나19 백신 접종 이후 위험구간에서의 이상자궁출혈 발생 위험이 통계적으로 유의하게 높게 나타남.

표 4-3-259. 코로나19백신 접종 후 이상자궁출혈 발생위험에 대한 자료원 관련 민감도분석-a SCCS 결과(위험구간: 1-30일; 대조구간: 관찰기간 내 나머지 기간)

No. of cases		Incidence rate per person-year		IRR (95% CI)
Risk interval	Control interval	Risk interval	Control interval	
176	38	5.14	0.86	5.98 (4.23-8.45)

Abbreviation: IRR, Incidence rate ratio; CI, Confidence interval
*코로나19예방접종등록시스템 신고자료를 이용한 민감도분석 결과로, 신고자료에 이상자궁출혈로 신고되었으면서 청구자료에 이상자궁출혈 진단 이력이 있는 환자(자료원 민감도분석-a)

• 소그룹 분석 결과

- 연령군, 이상자궁출혈 진단일로부터 가장 최근에 접종받은 백신 종류, 동반질환점수에 따라 소그룹분석을 수행함.

-SCCS 소그룹분석 결과 모든 소그룹에서 코로나19백신 접종 이후 위험구간에서의 이상자궁출혈 발생 위험이 통계적으로 유의하게 높게 나타남(표 4-3-260).

표 4-3-260. 신고자료에 이상자궁출혈로 신고되었으면서 청구자료에 이상자궁출혈 진단 이력이 있는 환자의 코로나19백신 접종 후 이상자궁출혈 발생위험에 대한 소그룹분석 결과(자료원 민감도분석-a)

Subgroup	No. of cases		Incidence rate per person-year		IRR (95% CI)
	Risk interval	Control interval	Risk interval	Control interval	
Age					
16-29	56	8	5.36	0.61	8.83 (4.23-18.45)
30-39	32	10	4.79	1.12	4.28 (2.11-8.67)
40-49	67	16	5.25	0.97	5.43 (3.19-9.24)
50-59	20	4	4.94	0.80	6.22 (2.09-18.50)
60-64	1	0	3.15	0.00	-
Vaccine product immediately preceding to initial AUB code					
Pfizer-BioNTech	115	31	5.05	1.04	4.89 (3.31-7.20)
AstraZeneca	3	0	4.72	0.00	-
Moderna	58	7	5.34	0.54	9.94 (4.51-21.93)
Janssen	0	0	0.00	0.00	-
Novavax	0	0	0.00	0.00	-
Charlson comorbidity index					
Score < 5	84	23	4.95	1.07	4.63 (2.94-7.31)
Score ≥ 5	92	15	5.32	0.66	8.05 (4.70-13.79)

Abbreviation: IRR, Incidence rate ratio; CI, Confidence interval; AUB, Abnormal uterine bleeding

② 자료원 민감도 분석-b

• 기초 특성 분석

- 2021년 2월 27일부터 2022년 2월 28일 사이에 신고자료 내 이상자궁출혈로 신고되었으면서 청구자료에 이상자궁출혈 진단 이력이 없는 환자 1,226명(자료원 민감도분석-b)의 인구학적 특성 및 접종관련 특성은 표 4-3-261과 같음.

표 4-3-261. 신고자료에 이상자궁출혈로 신고되었으면서 청구자료에 이상자궁출혈 진단 이력이 없는 환자의 인구학적 특성(자료원 민감도분석-b)

Characteristics	N	(%)
Total	1,226	(100.0)
Age		
16-29	294	(24.0)
30-39	309	(25.2)
40-49	463	(37.8)
50-59	152	(12.4)
60-64	8	(0.7)
Months of 1st vaccination		
February	0	(0.0)
March	5	(0.4)
April	11	(0.9)
May	9	(0.7)
June	34	(2.8)
July	98	(8.0)
August	279	(22.8)
September	639	(52.1)
October	151	(12.3)

Characteristics	N	(%)
Insurance type		
Health insurance	1,224	(99.8)
Medical aid	2	(0.2)
Vaccine type (1st dose)		
Pfizer-BioNTech	825	(67.3)
AstraZeneca	67	(5.5)
Moderna	330	(26.9)
Janssen	4	(0.3)
Novavax	0	(0.0)
Vaccine type (2nd dose)		
Pfizer-BioNTech	824	(67.2)
AstraZeneca	19	(1.6)
Moderna	298	(24.3)
Novavax	1	(0.1)
Vaccine type (Booster dose)		
Pfizer-BioNTech	300	(24.5)
AstraZeneca	0	(0.0)
Moderna	76	(6.2)
Janssen	0	(0.0)
Novavax	5	(0.4)
Vaccine product immediately preceding to initial AUB code		
Pfizer-BioNTech	869	(70.9)
AstraZeneca	26	(2.1)
Moderna	329	(26.8)
Janssen	2	(0.2)
Novavax	0	(0.0)
Number of doses received prior to initial AUB code		
1	491	(40.0)
2	723	(59.0)
3	12	(1.0)
Days from 1st vaccine administration to first AUB code		
Mean±SD	39.0±27.0	
Q1	21	
Median	37	
Q3	50	

Abbreviation: AUB, Abnormal uterine bleeding; SD, Standard deviation

- 2021년 2월 27일부터 2022년 2월 28일 사이에 신고자료 내 이상자궁출혈로 신고되었으면서 청구자료에 이상자궁출혈 진단 이력이 없는 환자 1,226명(자료원 민감도분석-b)의 접종으로부터 이상자궁출혈 발생 분포는 (자료원 민감도분석-a)와 유사하게 이상자궁출혈이 접종 직후와 접종 후 35–45일 사이에 발생하는 경향을 보임.

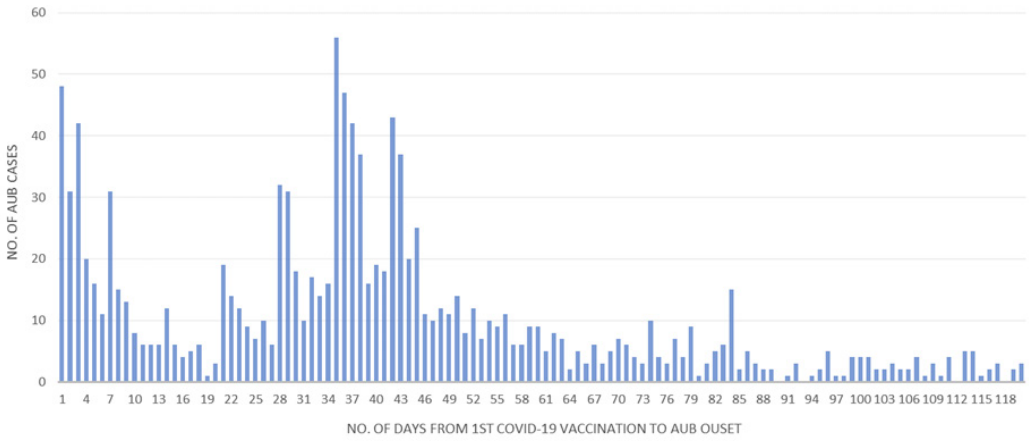


그림 4-3-110. 신고자료에 이상자궁출혈로 신고되었으면서 청구자료에 이상자궁출혈 진단 이력이 없는 환자의 코로나19백신 1차 접종 이후 1–120일 사이의 이상자궁출혈 발생 수 분포(자료원 민감도분석-b)

- 위험구간 및 대조구간에서 이상자궁출혈이 발생한 환자의 인구학적 특성
  - 코로나19백신 1차 접종 이후 120일 동안 신고자료 내 발생일이 접종당일인 환자를 제외하고, 위험구간 및 대조구간 내에서 이상자궁출혈이 새로 발생한 환자 214명의 인구학적 특성 및 접종 특성은 표 4-3-262와 같음.
  - 앞선 결과와 마찬가지로, 대조구간에 이상자궁출혈이 발생한 환자에서는 1차 백신접종 이후 대조구간에서 발생한 사람의 분율보다 2차 백신접종까지 받고 발생한 사람의 분율이 많은 것으로 나타남.

표 4-3-262. 자료원 민감도분석-b 대상자 기준을 만족하는 코로나19백신 접종 후 위험구간 및 대조구간 내 이상자궁출혈 발생 환자 특성(위험구간: 1-30일; 대조구간: 관찰기간 내 나머지 기간)

Characteristics	Cases in risk interval		Cases in control interval		*p*-value
	N	(%)	N	(%)	
Total	995	(100.0)	141	(100.0)	
Age					
16-29	244	(24.5)	28	(19.9)	0.605
30-39	247	(24.8)	36	(25.5)	
40-49	376	(37.8)	55	(39.0)	
50-59	122	(12.3)	20	(14.2)	
60-64	6	(0.6)	2	(1.4)	
Months of 1st vaccination					
February	0	(0.0)	0	(0.0)	<0.001*
March	5	(0.5)	0	(0.0)	
April	9	(0.9)	2	(1.4)	
May	9	(0.9)	0	(0.0)	
June	26	(2.6)	8	(5.7)	
July	64	(6.4)	28	(19.9)	
August	217	(21.8)	38	(27.0)	
September	522	(52.5)	60	(42.6)	
October	143	(14.4)	5	(3.6)	

Characteristics	Cases in risk interval		Cases in control interval		*p*-value
	N	(%)	N	(%)	
Insurance type					
Health insurance	994	(99.9)	141	(100.0)	1.000*
Medical aid	1	(0.1)	0	(0.0)	
Vaccine type (1st dose)					
Pfizer-BioNTech	661	(66.4)	106	(75.2)	0.079*
AstraZeneca	59	(5.9)	8	(5.7)	
Moderna	272	(27.3)	26	(18.4)	
Janssen	3	(0.3)	1	(0.7)	
Novavax	0	(0.0)	0	(0.0)	
Vaccine type (2nd dose)					
Pfizer-BioNTech	661	(66.4)	105	(74.5)	0.338*
AstraZeneca	17	(1.7)	2	(1.4)	
Moderna	242	(24.3)	24	(17.0)	
Novavax	1	(0.1)	0	(0.0)	
Vaccine type (Booster dose)					
Pfizer-BioNTech	246	(24.7)	39	(27.7)	0.626*
AstraZeneca	0	(0.0)	0	(0.0)	
Moderna	60	(6.0)	5	(3.6)	
Janssen	0	(0.0)	0	(0.0)	
Novavax	3	(0.3)	0	(0.0)	
Vaccine product immediately preceding to initial AUB code					
Pfizer-BioNTech	700	(70.4)	111	(78.7)	0.047*
AstraZeneca	23	(2.3)	3	(2.1)	
Moderna	271	(27.2)	26	(18.4)	
Janssen	1	(0.1)	1	(0.7)	
Novavax	0	(0.0)	0	(0.0)	
Number of doses received prior to initial AUB code					
1	378	(38.0)	25	(17.7)	<0.001
2	605	(60.8)	116	(82.3)	
3	12	(1.2)	0	(0.0)	
Charlson comorbidity index					
Score < 5	386	(38.8)	55	(39.0)	0.961
Score ≥ 5	609	(61.2)	86	(61.0)	
Interval between the first and second doses (day)					
mean±SD	39.7±18.0		39.6±16.8		
Q1	29		32		-
Median	35		36		
Q3	42		42		
Interval between the second and third doses (day)					
mean±SD	114.9±27.4		134.3±26.6		
Q1	95		115		-
Median	109		134		
Q3	126		155		

Abbreviation: AUB, Abnormal uterine bleeding; SD, Standard deviation
*Fisher's exact test.

• Self-controlled case series (SCCS) 분석 결과

- SCCS 분석 방법을 통해 위험구간에서의 발생위험을 비교한 분석결과, 모두 코로나19백신 접종 이후 위험구간에서의 이상자궁출혈 발생위험이 통계적으로 유의하게 높게 나타남.

표 4-3-263. 코로나19백신 접종 후 이상자궁출혈 발생위험에 대한 자료원 관련 민감도분석-b SCCS 결과(위험구간: 1-30일; 대조구간: 관찰기간 내 나머지 기간)

No. of cases		Incidence rate per person-year		IRR (95% CI)
Risk interval	Control interval	Risk interval	Control interval	
995	141	5.39	0.59	9.22 (7.73-10.99)

Abbreviation: IRR, Incidence rate ratio; CI, Confidence interval
*코로나19예방접종등록시스템 신고자료를 이용한 민감도분석 결과로,신고자료에 이상자궁출혈로 신고되었으면서 청구자료에 이상자궁출혈 진단 이력이 없는 환자(자료원 민감도분석-b)

• 소그룹 분석 결과

- 연령군, 이상자궁출혈 진단일로부터 가장 최근에 접종받은 백신 종류, 동반질환점수에 따라 소그룹분석을 수행함.

- SCCS 소그룹분석 결과 모든 소그룹에서 코로나19백신 접종 이후 위험구간에서의 이상자궁출혈 발생 위험이 통계적으로 유의하게 높게 나타남.

표 4-3-264. 신고자료에 이상자궁출혈로 신고되었으면서 청구자료에 이상자궁출혈 진단 이력이 없는 환자의 코로나19백신 접종 후 이상자궁출혈 발생위험에 대한 소그룹분석 결과(자료원 민감도분석-b)

Subgroup	No. of cases		Incidence rate per person-year		IRR (95% CI)
	Risk interval	Control interval	Risk interval	Control interval	
Age					
16-29	244	28	5.56	0.50	11.13 (7.55-16.41)
30-39	247	36	5.35	0.61	8.91 (6.29-12.61)
40-49	376	55	5.35	0.61	8.80 (6.63-11.68)
50-59	122	20	5.27	0.63	8.48 (5.24-13.73)
60-64	6	2	4.72	0.76	6.23 (1.15-33.76)
Vaccine product immediately preceding to initial AUB code					
Pfizer-BioNTech	700	111	5.38	0.64	8.41 (6.88-10.27)
AstraZeneca	23	3	5.57	0.33	16.66 (4.90-56.68)
Moderna	271	26	5.38	0.45	12.05 (8.03-18.08)
Janssen	1	1	6.30	1.48	4.26 (0.39-46.23)
Novavax	0	0	0.00	0.00	-
Charlson comorbidity index					
Score < 5	386	55	5.42	0.60	9.06 (6.83-12.02)
Score ≥ 5	609	86	5.37	0.58	9.32 (7.43-11.67)

Abbreviation: IRR, Incidence rate ratio; CI, Confidence interval; AUB, Abnormal uterine bleeding

③ 자료원 민감도 분석-c

• Self-controlled case series (SCCS) 분석 결과

- 자료원 민감도 분석-c 대상자에 대해 SCCS 분석방법을 사용하여 위험구간에서의 발생 위험을 비교한 최종 분석 결과는 표 4-3-265와 같음.
- 모든 자료원 민감도 분석에서 코로나19백신 접종 이후 위험구간에서의 이상자궁출혈 발생 위험이 대조구간 대비 통계적으로 유의하게 높게 나타남.

표 4-3-265. 코로나19백신 접종 후 이상자궁출혈 발생위험에 대한 자료원 관련 민감도분석 SCCS 결과(위험구간: 1-30일; 대조구간: 관찰기간 내 나머지 기간)

No. of cases		Incidence rate per person-year		IRR (95% CI)
Risk interval	Control interval	Risk interval	Control interval	
1,171	179	5.35	0.63	8.53 (7.29-9.98)

Abbreviation: IRR, Incidence rate ratio; CI, Confidence interval
*코로나19예방접종등록시스템 신고자료를 이용한 민감도분석 결과로, 신고자료에 이상자궁출혈로 신고된 환자 전체(자료원 민감도분석-c)를 포함하는 결과를 나타냄.

• 소그룹 분석 결과

- 자료원 민감도 분석-c 대상자에 대해 연령군, 이상자궁출혈 진단일로부터 가장 최근에 접종받은 백신 종류, 동반질환점수에 따라 소그룹분석을 수행함.
- SCCS 소그룹분석 결과 모든 소그룹에서 코로나19백신 접종 이후 위험구간에서의 이상자궁출혈 발생 위험이 통계적으로 유의하게 높게 나타남.

표 4-3-266. 신고자료에 이상자궁출혈로 신고되었으면서 청구자료에 이상자궁출혈 진단 이력이 없는 환자의 코로나19백신 접종 후 이상자궁출혈 발생위험에 대한 소그룹분석 결과(자료원 민감도 분석-c)

Subgroup	No. of cases		Incidence rate per person-year		IRR (95% CI)
	Risk interval	Control interval	Risk interval	Control interval	
Age					
16-29	300	36	5.52	0.52	10.62 (7.53-14.97)
30-39	279	46	5.27	0.68	7.90 (5.79-10.78)
40-49	443	71	5.33	0.67	8.04 (6.27-10.32)
50-59	142	24	5.22	0.65	8.10 (5.21-12.58)
60-64	7	2	4.41	0.64	6.92 (1.36-35.20)
Vaccine product immediately preceding to initial AUB code					
Pfizer-BioNTech	815	142	5.33	0.70	7.64 (6.40-9.12)
AstraZeneca	26	3	5.46	0.30	18.50 (5.51-62.12)
Moderna	329	33	5.37	0.47	11.60 (8.09-16.64)
Janssen	1	1	6.30	1.48	4.26 (0.39-46.23)
Novavax	0	0	0.00	0.00	-
Charlson comorbidity index					
Score < 5	470	78	5.33	0.69	7.75 (6.10-9.85)
Score ≥ 5	701	101	5.36	0.59	9.13 (7.41-11.24)

Abbreviation: IRR, Incidence rate ratio; CI, Confidence interval; AUB, Abnormal uterine bleeding

다. 인과성 평가

(1) 국내외 문헌고찰

① 백신과 이상자궁출혈의 연관성을 보고한 역학연구

○ 인유두종바이러스 백신과 이상자궁출혈 간의 연관성 연구

- HPV 백신을 접종한 29,846명의 일본 여성을 대상으로 한 설문 연구에서, 나이 보정 분석 결과 불규칙 생리 주기(OR=1.29, 95% CI=1.12-1.49) 및 생리량의 비정상적 변화(OR=1.43, 95% CI=1.13-1.82)로 인한 내원 빈도 수 증가가 관찰되었으나 불규칙 생리와 생리량의 변화의 증상 발현은 유의미한 차이가 없는 것으로 보고됨.[122)]
- HPV 백신 접종 환자의 부작용 보고를 토대로 난소기능저하와의 관련성을 분석한 연구에서 4가 및 9가 HPV백신을 투여한 환자군에서 무월경, 불규칙 생리 주기의 증상 발현이 증가하는 경향을 보임을 보고함.[123)]

○ 코로나19백신과 이상자궁출혈 간의 연관성 연구

- 2011년 1월부터 2021년 12월까지 미국 및 캐나다 폐경 전 여성 3,858명(the Nurses' Health Study 3)을 대상으로 전향적으로 시행된 설문 조사를 바탕으로 생리 주기에 대한 분석을 시행한 연구에서 백신 접종을 시행 받은 3,527명(91.4%)이 백신접종을 시행 받지 않은 군에 비해 생리주기가 증가되었으며(OR=1.54, 95% CI=1.04-2.27), 생리 주기 증가 경향은 백신 투여 이후 첫 6개월(0-6 months: OR=1.72, 95% CI=1.08-2.73; 7-9 months: OR=1.49, 95% CI=1.00-2.23; >9 months: OR=1.44, 95% CI=0.93-2.22)과 평소 생리량이 불규칙했던 경우(OR=2.87, 95% CI=1.54-5.35; OR=1.03, 95% CI=0.60-1.75 for women with normal length, regular cycles before vaccination)에만 나타남. 이 경향성은 mRNA 백신과 아데노바이러스 벡터 백신에서 동일하게 나타났으며 COVD-19 감염 여부는 이러한 생리 주기 변화와는 연관성이 없었음.[124)]
- 정상 생리주기(24-38일)를 가지는 미국 가임기 여성 3,959명(접종군 2,403명, 비접종군 1,556명)을 대상으로 시행된 코호트 연구에서 백신을 접종한 군에서 1차 접종 이후 생리주기가 1일 미만에서 감소하는 것으로 보고함(first dose 0.71 day-increase, 98.75% CI 0.47-0.94; second dose 0.91, 98.75% CI 0.63-1.19). 생리 기간에 대한 차이는 보이지 않았음. 같은 생리주기에 2번의 접종을 시행받은 358명의 여성의 경우 생리 주기가 2.32일(98.75% CI: 1.59-3.04) 늦어졌으며, 특히 이들 중 10.6%의 경우에는 8일 이상 생리가 늦어가는 것을 경험함. 이러한 경향은 백신 투여 2개월 후 예전 주기로 돌아옴.[125)]

122) Suzuki S, Hosono A. No association between HPV vaccine and reported post-vaccination symptoms in Japanese young women: Results of the Nagoya study. Papillomavirus Res. 2018;5:96-103.
123) Gong L, Ji H-H, Tang X-W, et al. Human papillomavirus vaccine-associated premature ovarian insufficiency and related adverse events: data mining of Vaccine Adverse Event Reporting System. Sci Rep. 2020;10 (1):10762.
124) Gong L, Ji H-H, Tang X-W, et al. Human papillomavirus vaccine-associated premature ovarian insufficiency and related adverse events: data mining of Vaccine Adverse Event Reporting System. Sci Rep. 2020;10 (1):10762.
125) Edelman A, Boniface ER, Benhar E, et al. Association Between Menstrual Cycle Length and Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Vaccination: A U.S. Cohort. Obstet Gynecol. 2022;139 (4):481-489.

- 이탈리아에서 시행된 소규모(369명) 생리변화 온라인 설문조사 결과 백신 접종 후 가임기 여성의 약 50–60%가 생리 불순을 보고하였고 이러한 생리 불순은 2번째 접종 이후 약간 더 증가하는 경향을 보임(60–70%). 이러한 생리 불순은 50% 이상에서 2개월 내에 자연적으로 호전되는 것으로 보고됨.[126)]
- 백신과 생리불순 연관성을 분석한 systemic review에서는 14개의 연구에 포함된 78,138명의 백신접종 여성을 대상으로 분석이 진행되었으며 39,759명(52.05%)에서 어떠한 형태이든 생리 불순이 발생하였음. 3개의 연구에서는 백신 접종과 생리불순과의 인과관계가 입증되지 않았으며 전체적인 생리 불순 발생 빈도는 0.83%–90.9%로 보고되었음. 생리 불순 중 생리과다가 가장 흔히 발생하는 이상소견이었으며 나이, 임신력, 백신의 전신적인 부작용 발생, 흡연, 2차 접종이 생리 불순 발생과 연관된 것으로 보고됨.[127)]
- 콜롬비아에서 진행된 후향적 사회연결망 설문 조사에서는 백신접종을 2회 이상 마친 408명의 여성 중 184명이 생리 변화를 보고하였고, 생리빈도(frequency) 이상 56.37%, 생리주기(regularity) 변화 34.79%, 생리기간(duration) 변화 48.02%, 생리량(volume) 변화 69.01%를 나타냄.[128)]
- 노르웨이에서 5,688명에 대한 핸드폰 설문 조사 결과 백신 접종 전 생리 불순은 37.8%에서 보고되었으며, 백신 접종 후 생리량 증가(1차 접종: 1.90, 95% CI: 1.69-2.13; 2차 접종: 1.84, 95% CI: 1.66-2.03)가 나타나는 것으로 보고 되었음. 생리과다가 2차 접종 후 재발하는 경우는 65.7%였으며, 백신접종 후 생리기간이 증가하고 생리주기가 짧아지는 경향을 보임.[129)]

(2) 백신 메커니즘 관련 연구

○ 백신 접종과 이상자궁출혈 발생 간의 생물학적 개연성[130)]

- 생리는 여러 가지 호르몬, 조직 그리고 장기들의 정교한 상호작용을 통해 이루어지므로 바이러스 감염, 생활 습관의 변화를 포함한 여러 가지 변수에 의해 영향을 받음.
- 사이토카인과 케모카인이 생리 주기 전반에 걸쳐 인자로 작용하기 때문에 특이적 염증 반응은 자궁내막의 혈관신생, 탈락, 리모델링 등에 영향을 줌.
- 백신 접종에 의한 이상자궁출혈 발생에 대한 생물학적 연구 결과는 아직 전무한 실정이며 혈액응고인자 등을 포함한 출혈성 경향에 대한 또는 시상하부-뇌하수체-난소축을 포함한 생식내분비계에 대한 일시적인 영향으로 추측됨.

126) Laganà AS, Veronesi G, Ghezzi F, et al. Evaluation of menstrual irregularities after COVID-19 vaccination: Results of the MECOVAC survey. Open Med (Wars). 2022;17 (1):475-484.
127) Nazir M, Asghar S, Rathore MA, et al. Menstrual abnormalities after COVID-19 vaccines: A systematic review. Vacunas. 2022. doi: https://doi.org/10.1016/j.vacun.2022.07.001.
128) Rodríguez Quejada L, Toro Wills MF, et al. Menstrual cycle disturbances after COVID-19 vaccination. Womens Health (Lond). 2022;18:17455057221109375. doi: 10.1177/17455057221109375.
129) Trogstad L. Increased occurrence of menstrual disturbances in 18-to 30-year-old women after COVID-19 vaccination. Available at SSRN: https://ssrn.com/abstract=3998180 or http://dx.doi.org/10.2139/ssrn.3998180.
130) Rodríguez Quejada L, Toro Wills MF, et al. Menstrual cycle disturbances after COVID-19 vaccination. Womens Health (Lond). 2022;18:17455057221109375. doi: 10.1177/17455057221109375.

- 생리량의 변화와 관련하여서는 백신 접종 이후 대식세포(macrophage)와 자궁내막 백혈구의 혈관확장물질의 분비와의 관련성이 추측됨.
- 불규칙 생리주기 증상과 관련하여서는 T 림프구의 활성화를 통한 코로나19 항체 생성이 에너지 소비를 통한 스트레스를 생성하여 시상하부-뇌하수체-난소축에 영향을 줄 수 있는 가능성이 있음.

(3) 인과적기준에 따른 인과성의 근거평가

▣ COVID-19 Vaccine and abnormal uterine bleeding (AUB)

기준(Criterion)		증거(Evidence)	충족 여부
Hill	Committee of US Surgeon General		
관련성의 강도 (Strength of association)	관련성의 강도 (Strength of association)	• 백신 접종을 시행 받은 3,527명(91.4%)이 백신접종을 시행 받지 않은 군에 비해 생리주기가 증가되었으며(OR=1.54, 95% CI=1.04-2.27), 생기 주기 증가 경향은 백신 투여 이후 첫 6개월과 평소 생리량이 불규칙했던 경우(OR=2.87, 95% CI=1.54-5.35)에만 나타남. [AJOG (2022), doi: https://doi.org/10.1016/j.ajog.2022.07.003] • 정상 생리주기(24-38일)를 가지는 미국 가임기 여성 3,959명(접종군 2,403명, 비접종군 1,556명)을 대상으로 시행된 코호트 연구에서 백신을 접종한 군에서 1차 접종 이후 생리주기가 1일 미만에서 감소하는 것으로 보고함(first dose 0.71 day-increase, 98.75% CI 0.47-0.94). 같은 생리 주기에 2번의 접종을 시행받은 358명의 여성의 경우 생리 주기가 2, 32일 (98.75% CI 1.59 to 3.04) 늦어졌으며, 특히 이들 중 10.6%의 경우에는 8일 이상 생리가 늦어지는 것을 경험함. 이러한 경향은 백신 투여 2개월 후 예전 주기로 돌아옴. [Obstet Gynecol 2022;139 (4):481-489] • 이탈리아에서 시행된 연구 결과 백신 접종 후 가임기 여성의 약 50-60%가 생리 불순을 보고하였고 이러한 생리 불순은 2번째 접종 이후 약간 더 증가하는 경향을 보임 (60-70%). 이러한 생리 불순은 50% 이상에서 2개월 내에 자연적으로 호전되는 것으로 보고됨.[Open Med (Wars). 2022 Mar 9;17(1):475-484] • 14개의 연구에 포함된 78,138명의 백신접종 여성을 대상으로 분석한 systemic review에서 39,759명(52.05%)에서 어떠한 형태이든 생리 불순이 발생하였음. 3개의 연구에서는 백신접종과 생리불순과의 인과 관계가 입증되지 않았으며 전체적인 생리 불순 발생 빈도는 0.83-90.9%로 보고되었음. 생리 불순 중 생리과다가 가장 흔히 발생하는 이상소견이었으며 나이, 임신력, 백신의 전신적인 부작용 발생, 흡연, 2차 접종이 생리 불순 발생과 연관된 것으로 보고됨. [Vacunas (2022), https://doi.org/10.1016/j.vacun.2022.07.001] • 콜롬비아에서 진행된 후향적 사회연결망 설문 조사에서는 백신접종을 2회 이상 마친 408명의 여성 중 184명이 생리 변화를 보고하였고 생리 빈도(frequency) 이상 56.37%, 생리주기(regularity) 변화 34.79%, 생리 기간(duration) 변화 48.02%, 생리량(volume) 변화 69.01%를 나타냄. [Womens Health (Lond). 2022 Jan-Dec;18] • 노르웨이에서 5,688명에 대한 핸드폰 설문 조사 결과 백신 접종 전 생리 불순은 37.8%에서 보고되었으며, 백신 접종 후 생리량 증가(1차 접종: 1.90 (95% CI: 1.69-2.13), 2차 접종: 1.84 (1.66-2.03))가 나타나는 것으로 보고 되었음. 생리과다가 2차 접종 후 재발하는 경우는 65.7%였으며, 백신접종 후 생리기간이 증가하고 생리주기가 짧아지는 경향을 보임. [SSRN: http://dx.doi.org/10.2139/ssrn.3998180]	Met
일관성 (Consistency)	결과의 반복성 (Replication of the findings)	• 위의 6개 선행 연구에서 연구의 질은 다르나 대부분의 경우 코로나19백신이 이상자궁출혈과 연관성이 있다는 결과가 반복적으로 일관되게 나타남.	Met
특이성 (Specificity)	연관성의 특이성 (Specificity of the association)	• 백신 접종 후 이상자궁출혈의 빈도가 증가하며 특히 생리과다 빈도가 증가하는 것으로 나타나나 대부분 2달 이후 자연 소실되는 것으로 보고됨. • 코로나19백신이 이상자궁출혈과만 관련된 것으로 보기 어렵고, 다른 질환들과도 연관 가능성이 있으므로 해당 기준을 충족한다 보기 어려움.	Not

기준(Criterion)		증거(Evidence)	충족 여부
Hill	Committee of US Surgeon General		
시간적 선후 관계 (Temporality)	시간적 선후 관계 (Temporal relationship)	• 청구자료 내 이상자궁출혈 환자 및 신고자료 내 이상자궁출혈 신고 환자 분석 결과를 볼 때 백신에 의한 이상자궁출혈 발생 위험은 가임기 여성 및 폐경여성에서 증가함. 그러나 정상 생리 주기의 주관성 및 다양성과 백신 투여 전 기간에도 생리불순이 37.8%에서 보고되었다는 선행 연구 결과[doi:10.2139/ssrn.3998180] 등을 고려할 때 결과 해석에 대한 주의를 요함. • 국민건강보험공단 건강보험 청구자료에 따르면 국내 이상자궁출혈 환자는 2020년부터 급격한 상승세를 보이고 있음. 이러한 요인이 백신 투여에 의한 이상자궁출혈 발생에 대한 어떠한 영향이 있는지에 대한 추가적인 해석이 필요함.	Not
생물학적 용량-반응 관계 (Biologic gradient)	용량-반응 관계 (Dose-response relationship)	• 백신의 용량을 증가시키거나 감소시켜서 이상자궁출혈의 발생률이 변화하였다는 연구는 시행된 바 없으며, 윤리적으로도 시행하기 어려움. • 여러 선행 연구결과에서 이상자궁출혈의 위험인자로 2번째 백신 투여를 포함하고 있으나 모든 연구에서 일관적으로 나타나는 현상은 아니기 때문에 용량-반응 관계를 확실하게 규명하기 위해서는 데이터가 부족함.	Not
개연성 (Plausibility)	생물학적 개연성 (Biological plausibility)	• 백신 접종에 의한 이상자궁출혈 발생에 대한 생물학적 연구 결과는 아직 전무한 실정이며 혈액응고인자 등을 포함한 출혈성 경향에 대한 또는 시상하부-뇌하수체-난소축을 포함한 생식내분비계에 대한 일시적인 영향으로 추측됨. 생리량의 변화와 관련하여서는 백신 접종 이후 대식세포(macrophage)와 자궁내막 백혈구의 혈관확장물질의 분비와의 관련성이 추측됨. 불규칙 생리주기 증상과 관련하여서는 T 림프구의 활성화를 통한 코로나19 항체 생성이 에너지 소비를 통한 스트레스를 생성 하여 시상하부-뇌하수체-난소축에 영향을 줄 수 있는 가능성이 있음. [(Womens Health (Lond)18 (Jan-Dec2022)).	Not
기존 지식과의 일치성 (Coherence to previous knowledge)	기존 지식과의 일치성 (Consistency of other knowledge)	• 기존에 개발/투여된 백신과 이상자궁출혈 발생에 대한 뚜렷한 연관성은 보고되지 않았음.	Not
실험 (Experiment)		• 동물시험 등 특별한 시험은 시행된 적이 없음.	Not
유사성 (Analogy)		• 기존에 개발/투여된 백신과 이상자궁출혈 발생에 대한 연관성은 보고 되지 않았음.	Not
	가능한 다른 해석에 대한 고려 (Consideration of alternative explanations)	• 백신에 대한 두려움 등 심리적 요인이 백신 이상반응을 유발한다는 일부 보고도 있으나, 현재로서는 근거가 부족함.	Not
	노출의 중단 (Cessation of exposure)	• 추후 백신접종이 끝나거나, 전혀 새로운 백신이 개발될 경우 노출의 중단에 대한 결과를 알 수 있을 것이라 사료됨.	Not

라. 고찰 및 결론

○ 본 연구에서는 코로나19백신 접종 시행 이전 약 10년간 이상자궁출혈의 월별 발생률 추세를 분석하여 접종 도입 이후 시기의 예상 발생률을 제시하고, 실 관측된 발생률과의 차이를 확인하는 관찰발생률/기대발생률 분석(Observed-to-Expected analysis)을 수행함. 국민건강보험공단 건강보험청구데이터베이스를 이용하여 2012년 1월 1일부터 2021년 2월 28일까지 이상자궁출혈 발생 관찰값을 바탕으로 접종 시행 기간인 2021년 3월부터 2022년 2월까지의 발생 예측값을 산출하여 실제 관찰값과 비교함. 그 결과 코로나19백신 접종 시행 이후 기간에서 이상자궁출혈(IRR= 0.980; 95% CI: 0.977-0.982)과 빈발월경 및 출혈 관련 이상자궁출혈(IRR= 0.994; 95% CI: 0.991-0.997) 모두 발생률 예측값 대비 실제 관찰값이 통계적으로 유의하게 낮게 나타남. 그러나 발생인구 수가 크고 추정된 발생률의 95% 신뢰구간이 좁아 통계적인 유의성을 보였으나, 백신 도입 이후 이상자궁출혈 발생률이 임상적으로도 유의하게 감소하였다고 해석하기는 어려움.

○ 코로나19백신 접종 후 이상자궁출혈 발생 위험 분석을 위하여 본 연구에서는 미국 산부인과학회에서 월경 기간, 주기, 양 등을 고려하여 정의한 이상자궁출혈의 정의를 참고하였으며, 이를 바탕으로 임상 환경을 고려해 이상자궁출혈 발생 환자를 정의하기 위한 조작적 정의를 설정함.

○ 연구대상자를 산출한 결과, 코로나19백신을 접종받은 16-64세 여성 중 2021년 2월 27일부터 2022년 2월 28일 사이에 이상자궁출혈 진단 기준을 만족하는 환자 수는 1,484,508명이었고, 이 중 백신 접종 후 120일 이내에 이상자궁출혈이 처음 발생한 환자의 수는 187,601명이었음. 빈발월경 및 출혈 관련 이상자궁출혈로 제한하여 연구대상자를 산출한 결과 코로나19백신을 접종받은 16–64세 여성 중 2021년 2월 27일–2022년 2월 28일에 빈발월경 및 출혈 관련 이상자궁출혈 진단 기준을 만족하는 환자는 956,409명이었으며, 이 중 접종 후 120일 내 빈발월경 및 출혈 관련 이상자궁출혈 신규 발생 환자는 109,970명이었음.

○ 코로나19백신과 이상자궁출혈 간의 연관성 분석을 위하여 자기대조환자군연구(self-controlled case series, SCCS)를 적용한 결과 코로나19백신 접종 후 120일 이내에 빈발월경 및 출혈 관련 이상자궁출혈이 처음 발생한 환자 수는 108,818명이었고, 위험구간에서 새로 발생한 환자의 수는 51,478명, 대조구간에서 발생한 환자의 수는 57,340명이었음. 분석 결과 코로나19백신 접종 후 30일 내 이상자궁출혈 발생위험은 대조구간에서의 발생 위험에 비해 1.42배(95% CI: 1.40-1.43)로 통계적으로 유의하게 높은 것으로 관찰됨. 또한 소그룹분석 결과 모든 소그룹에서 코로나19백신 접종 이후 위험구간에서의 이상자궁출혈 발생 위험이 통계적으로 유의하게 높게 나타남.

○ 조작적 정의에서 이상자궁출혈과 관련 가능성이 특히 높은 질환들만을 제외기준으로 새로 설정하여 산출한 연구대상을 바탕으로 SCCS 연구설계를 적용한 민감도분석 결과 최종 분석대상 환자는 142,067명이었으며 위험구간에 이상자궁출혈이 새로 발생한 환자의 수는 67,212명, 대조구간에 새로 발생한 환자의 수는 74,855명으로 확인됨. SCCS 분석 결과 코로나19백신 접종 후 30

일 내 이상자궁출혈 발생위험은 대조구간에서의 발생위험에 비해 일차분석과 마찬가지로 1.42배(95% CI: 1.40-1.43)로 통계적으로 유의하게 높은 것으로 관찰됨.

○ 질병관리청 코로나19예방접종등록시스템 신고자료 내 2021년 2월 27일–2022년 2월 28일 사이에 이상자궁출혈 발생을 신고한 대상자를 포함하여 민감도분석을 수행한 결과 신고자료 내 이상자궁출혈로 신고되었으면서 청구자료에 이상자궁출혈 진단 이력이 있는 환자(자료원 민감도분석-a)는 214명이었고, 신고자료 내 이상자궁출혈로 신고되었으면서 청구자료에 이상자궁출혈 진단 이력이 없는 환자(자료원 민감도분석-b)는 1,136명이었음. 해당 인구에 대한 SCCS 분석 결과 자료원 민감도분석-a (IRR=5.98; 95% CI: 4.23-8.45)와 자료원 민감도분석-b (IRR=9.22; 95% CI: 7.73-10.99) 모두 코로나19백신 접종 이후 위험구간에서의 이상자궁출혈 발생위험이 대조구간 대비 통계적으로 유의하게 높게 나타남.

○ 위와 같이 자기대조환자군 연구결과에서 이상자궁출혈은 코로나19백신 접종 이후 통계적으로 유의하게 발생 위험이 높아지는 것으로 확인되었음. 국외 선행문헌 검토 결과를 바탕으로 11가지 인과성 평가기준에 따라 인과근거를 평가한 결과 여러 선행연구들에서 코로나19백신 접종 후 많은 여성이 월경 빈도, 주기, 기간, 양 등의 변화가 보고 및 분석되었으며 이러한 결과가 반복적으로 일관되게 나타났다고 평가되었기 때문에 관련성의 강도(Strength of association) 및 결과의 반복성(Replication of the findings) 기준을 충족함. 그러나 시간적 선후관계, 생물학적 용량-반응관계, 기존지식과의 일치성 등 다른 인과성 기준의 경우 현재까지의 근거로 판단한 결과 충족하지 않는다고 평가할 수 있음.

○ 본 연구결과와 문헌고찰을 통한 국내·외 근거 평가를 종합해보면, 코로나19백신과 이상자궁출혈 간의 인과관계에 대한 현재의 근거가 강력하나 설득력이 있거나 확립된 것으로 설명될 만큼 충분히 확고하지 않기 때문에 인과관계의 범주 가운데 '근거가 인과관계의 수용을 뒷받침하는 단계'로 볼 수 있음.

○ 그러나, 본 연구는 연관성 평가 시 빈발월경 및 출혈 관련 이상자궁출혈 진단명을 기준으로 환자를 선정하여 비교적 짧은 기간 내에 발생할 수 있는 이상자궁출혈의 위험을 분석하였기 때문에 무월경, 희발월경 등 월경 주기에 관련된 이상자궁출혈 위험에 대해서는 설명할 수 없다는 제한점이 있음. 또한 30일의 위험구간 내에서 빈발월경 및 출혈 관련 이상자궁출혈의 진단을 받은 경우를 연구대상으로 하였으므로 일시적으로 이상자궁출혈이 발생하였으나 추후 회복된 경우와 이상자궁출혈이 발생한 후 그 출혈 등의 증상이 지속적으로 발현되는 대상이 모두 포함되어 있음. 따라서 접종 후 지속적인 이상자궁출혈 위험이 나타나는 인구를 대상으로 한 추가연구가 수행될 필요가 있음.

4절 코로나19백신안전성위원회 주요 활동

1. 국제협력

가. 국제협력 회의 I : 미국 CDC

일시	• 2021.12.07. 온라인 화상회의(Zoom)
개요	• 미국과 한국의 신고모니터링 체계 공유, 미국의 인과성 평가연구 방법론에 대한 논의, 연구방법론에 대한 국내 적용방안 논의 등을 위함

내용

No.	Agenda Items	Presenters/Facilitators
1	Opening remarks/Introduction	Dr. PARK, Byung-Joo (CoVaSC Committee Chairperson)
	Opening by WHO/WPRO	Dr. Ananda Amarasinghe (WHO/WPRO)
2	COVID-19 vaccine safety updates in Korea	Dr. LEE, Yeon-Kyeng (Team leader, Adverse Event Management Team, Immunization Safety Group, KDCA) Q&A
3	1) The overall evaluation process ranging from signal detection of adverse events to causality assessment in the U.S.	Facilitator: KDCA Presentation (U.S. CDC)
	2) Introduction of the active monitoring national health databases in Korea	Presentation (CoVaSC) Q&A
4	Discussion on the possibility to apply the protocol developed by CDC for evaluating the AESIs in Korea 1) Safety Evaluation and Risk Communication 2) Epidemiologic study design and Statistical methods 3) The collaboration mechanism between Vaccine Safety Datalink of U.S. CDC and the Sentinel Initiative of U.S. FDA in the analysis of COVID-19 vaccine safety data	Dr. KIM, Dong Hyun (CoVaSC Committee Vice Chairperson) Discussion (KDCA, CoVaSC, U.S. CDC) Discussion (KDCA, CoVaSC, U.S. CDC)
5	Future plans/Closing remarks	Dr. CHO, Enhi (KDCA Group Leader, Director general)

나. 국제협력 회의 II : 호주 NCIRS

일시	• 2021.12.09. 온라인 화상회의(Zoom)
개요	• 호주와 한국의 신고모니터링 체계 공유, 호주의 인과성 평가연구 방법론에 대한 논의, 연구방법론에 대한 국내 적용방안 논의 등을 위함

내용

No.	Agenda Items	Presenters/Facilitators
1	Opening remarks/Introduction	Dr. PARK, Byung-Joo (CoVaSC Committee Chairperson)
	Opening by WHO/WPRO	Dr. Ananda Amarasinghe (WHO/WPRO)
2	COVID-19 vaccine safety updates in Korea	Dr. LEE, Yeon-Kyeng (Team leader, Adverse Event Management Team, Immunization Safety Group, KDCA) Q&A
3	1) The overall evaluation process ranging from signal detection of adverse events to causality assessment in the AUS.	Facilitator: KDCA Presentation (NCIRS)
	2) Introduction of the active monitoring national health databases in Korea	Presentation (CoVaSC) Q&A
4	Discussion on the possibility to apply the protocol developed by NCIRS for evaluating the AESIs in Korea 1) Safety Evaluation and Risk Communication 2) Epidemiologic study design and Statistical methods 3) The collaboration mechanism between NCIRS and TGA in the analysis of COVID-19 vaccine safety data	Dr. KIM, Dong Hyun (CoVaSC Committee Vice chairman) Discussion (KDCA, CoVaSC, NCIRS) Discussion (KDCA, CoVaSC, NCIRS)
5	Future plans/Closing remarks	Dr. CHO, Enhi (KDCA Group Leader, Director general)

다. 국제협력 회의 Ⅲ : GVDN (WHO, Global Vaccine Data Network)

일시	• 2022.8.03. 온라인 화상회의(Zoom)
개요	• GVDN의 제안으로 COVID-19 Vaccine Safety Research Committee (CoVaSC)와 GVDN이 국제네트워크를 위한 회의를 진행

내용

No.	Agenda Items	Presenters/Facilitators
1	Opening remarks/Introduction	Steve Black (GVDN Co-Director) Dr. PARK, Byung-Joo (CoVaSC Committee Chairperson)
2	Presentation (GVDN)	Steve Black (GVDN Co-Director)
3	Presentation (CoVaSC)	Choi, Nam-Kyong (Expert Secretary/Division Head/ Associate Professor) Subcommittee on Epidemiology, CoVaSC / Department of Health Convergence, Ewha Womans University College of Science and Industry Convergence
4	Q&A	
5	Future plans/Closing remarks	Steve Black (GVDN Co-Director) Dr. PARK, Byung-Joo (CoVaSC Committee Chairperson)

2. 이상반응 질환별 문헌고찰

가. 전문 임상위원 구성 및 활동

1) 이상반응 질환별로 최소 3명 이상의 임상 전문가 그룹이 인과성 검토를 할 수 있도록 구성함.

2) 해당 질환별로 임상위원들은 역학 전문가와 함께 subcommittee를 구성하여 대규모 역학 분석 결과에 대한 임상적 자문을 수행함.

3) 임상위원회 정기회의(2주 간격 혹은 4주 간격)에서 이상반응 질환별 문헌고찰 내용을 발표하고 공유함. 또한 다른 분과 전문가들과 해당 내용에 대해 토론함.

4) 이를 바탕으로 각 이상반응 질환에 대해 인과적 기준에 따른 인과성 근거평가를 작성하고, 포럼에서 발표 및 결과 보고서 제출함.

표 4-4-1. 「코로나19백신안전성위원회」 임상위원회 정기회의

No.	월	일	회의명(목적)	비고
1	12	2	코로나19백신 이상반응: 임상적 관점에서의 대응방안	온라인 화상회의
2	12	14	임상위원회 2차 회의 • 이상반응질환 문헌리뷰(신경계 분과) : 뇌졸중(안상준 교수), 벨마비(홍승봉 교수)	온라인 화상회의
3	12	28	임상위원회 3차 회의 • 이상반응질환 문헌리뷰(순환기 분과) : 심근염/심낭염(김계훈 교수)	온라인 화상회의
4	1	11	임상위원회 4차 회의 • 이상반응질환 문헌리뷰(순환기 분과) : 심근경색(김계훈 교수)	온라인 화상회의
5	1	25	임상위원회 5차 회의 • 이상반응질환 문헌리뷰(면역계 등) : 백혈병/혈소판, 혈구감소증/혈전증/HLH(김대영 교수)	온라인 화상회의
6	2	8	임상위원회 6차 회의 : 이상반응 사례정의 확인 및 임상위원 매칭	온라인 화상회의
7	2	22	임상위원회 7차 회의 • 이상반응질환 문헌리뷰 : 폐렴/패혈증(허경민 교수), 급성횡단성척수염(배종석 교수)	온라인 화상회의
8	3	8	임상위원회 8차 회의 • 이상반응질환 문헌리뷰 : 이상자궁출혈(송재연 교수)	온라인 화상회의
9	3	22	임상위원회 9차 회의 • 이상반응질환 문헌리뷰 : 간부전(최종기 교수)	온라인 화상회의
10	4	5	임상위원회 10차 회의 • 이상반응질환 문헌리뷰 : 심부전(김계훈 교수)	온라인 화상회의
11	4	19	임상위원회 11차 회의 • 이상반응질환 문헌리뷰 : 길랭-바레증후군/밀러휘셔증후군(김지은 교수)	온라인 화상회의

No.	월	일	회의명(목적)	비고
12	5	3	임상위원회 12차 회의 • 이상반응질환 문헌리뷰 : 모세혈관누출증후군(신동엽 교수)	온라인 화상회의
13	5	17	임상위원회 13차 회의 • 이상반응질환 문헌리뷰 : 신부전/신장염/사구체신염(한승석 교수)	온라인 화상회의
14	5	31	임상위원회 14차 회의 • 이상반응질환 문헌리뷰 : 심부정맥혈전증/폐색전증(김계훈 교수)	온라인 화상회의
15	6	14	임상위원회 15차 회의 • 이상반응질환 문헌리뷰 : 혈소판감소성혈전즌(신승환 교수)	온라인 화상회의
16	6	28	임상위원회 16차 회의 • 이상반응질환 문헌리뷰 : 대뇌정맥동혈전등(안상준 교수)	온라인 화상회의
17	7	26	임상위원회 17차 회의 • 이상반응질환 문헌리뷰 : 허혈성 장질환(임종필 교수), 탈모(한별 교수)	온라인 화상회의
18	8	23	임상위원회 18차 회의	온라인 화상회의

나. 각 이상반응 질환의 문헌고찰 결과(임상위원회 정기회의에서 발표, 요약하여 기술함)

1) 뇌졸중(stroke)

○ 이스라엘 연구에서 수십만 명을 대상으로 노출군(백신 접종군)과 대조군을 비교하였을 때 risk ratio(RR)가 0.84로 통계적으로 유의하지 않았음.

○ 미국의 유명 의료재단인 Kaiser 그룹 등의 연구에서도 허혈성 뇌졸중이나 출혈성 뇌졸중의 발생이 증가하지 않았음.

○ 영국과 캐나다 연구에서도 코로나19백신과 뇌졸중 간의 관련성이 없다는 결과가 반복적으로 보고됨.

○ 코로나19 감염과 뇌혈관 사건의 발생 기전으로는 염증, 병적 혈소판 등이 연관된다고 알려져 있으나, 코로나19백신과 뇌졸중의 생물학적 개연성은 뚜렷하지 않음.

○ 기존의 인플루엔자 백신의 경우 오히려 뇌졸중을 예방한다는 선행 결과로 미루어 봤을 때, 코로나19백신이 뇌졸중 위험과 연관은 낮아 보임.

2) 안면 마비(Bell's palsy)

○ 원래 Bell's palsy의 연간 발생률은 10만 명당 15–30명이지만, 코로나19 감염 후에는 10만 명당 82명으로 나타남.

○ 코로나19백신 접종 2–3주 후에 Bell's palsy의 risk가 다소 높아짐(IRR 1.29).

○ 해외의 population-based study에서 코로나19백신 1차를 접종한 약 250만명에서 132건이 발생함. SIR 1.36으로 다소 위험이 증가된 결과임. 특히 고령의 여성에서 위험이 더 높았음.
○ Bell's palsy의 경우 스테로이드나 항바이러스 약제로 치료할 경우 회복이 잘 되는 경과를 보였음.

3) 심근염 및 심낭염

○ 급성심근염은 해외 연구를 활용한 인과성 평가에서 관련성의 강도, 결과의 반복성, 시간적 선후관계, 생물학적 개연성 등에서 그 기준을 만족하고 있으며, 코로나19 mRNA 백신 접종과의 인과성을 인정할 수 있는 다수의 근거가 있었음.
○ 그에 반해, 급성심낭염의 경우는 코로나19백신 접종과의 명백한 인과성을 판단하기에는 그 근거가 부족함. 일례로 미국, 영국, 홍콩에서 이루어진 연구결과들이 위험증가 혹은 감소로 다소 상반됨.

4) 급성심근경색증

○ 해외 문헌들을 고찰하였을 때, 코로나19백신 접종과 심근경색의 발생은 연관성을 갖는다고 말하기 어려움. 연구가 많지 않은 실정이지만, 몇 개의 코호트 연구나 자기 대조군 연구에서는 백신 접종 후 심근경색의 발생빈도는 일반인구에서 기대되는 빈도보다 높지 않다고 보고함.
○ 많은 연구가 이루어진 인플루엔자의 경우를 보면, 인플루엔자 감염은 심근경색의 위험을 높이지만 인플루엔자 백신은 심근경색이나 사망을 낮춘다고 알려져 있음.
○ 이러한 선행 지식을 고려하면 코로나19백신이 심근경색의 위험을 높인다고 보기는 어려움.

5) 백혈병

○ 백신 접종 후 백혈병이 발병된 문헌/사례 보고는 없었음. 주로 백혈병 환자들에 대한 백신 접종의 효과성과 안전성에 대한 문헌이 많았고, 효과적이며 안전하다는 결론을 내리고 있음.
○ 오히려 백신이 백혈병 발병에 대해 protective 하다는 보고가 있음.
○ 그래서 백신은 AML, ALL, CML 등 다양한 혈액암에 대해 치료 전후에 접종할 것을 적극적으로 권장됨.
○ 최근에 제기되고 있는 백신 접종 이후의 백혈병 발생사례들은 거의 전 국민이 코로나19백신을 접종한 상태에서 백신 접종 이전처럼 급성백혈병이 발생한 것일 가능성과 코로나19백신 접종 후 관련 부작용으로 병원 방문과 검사가 많아지면서 급성백혈병 진단이 늘어나는 현상으로 해석해 볼 수 있음.

6) 급성횡단성척수염(acute transverse myelitis, ATM)

○ 해외문헌 및 임상적 유의성에 대하여 고찰한 결과 백신과의 인과성을 인정하기에는 충분하지 않다고 판단함.
○ 국내 연구 방향은 국민건강보험 청구 자료를 활용하는데, ATM으로 코딩될 수 있는 다양한 원인의 척수염, 척수병, 척수외상, 척수경색 등을 감별 혹은 배제할 수 없다는 중요한 제한점이 있음.

7) 이상자궁출혈

○ 정상 생리주기를 가지는 미국 가임기 여성 약 4,000명을 대상으로 시행된 코호트 연구에서 백신을 접종한 군에서 생리 주기가 짧아지거나 길어지는 경향을 보임. 이러한 경향은 백신 투여 2개월 후 예전으로 돌아옴.

○ 이탈리아에서 시행된 연구에서는 가임기 여성의 백신 접종 후 약 50–60%가 생리불순을 보고함. 대개는 2개월 이내에 자연적으로 호전되는 것으로 보고함.

○ 이러한 해외의 선행연구에서 대부분은 코로나19백신이 이상자궁출혈과 연관성이 있다는 결과가 반복됨. 이러한 관련성에 대한 생물학적 개연성은 알려져 있지 않지만, 아마도 혈액응고인자 등을 포함한 출혈성 경향에 대한 또는 시상하부-뇌하수체-난소축을 포함한 생식내분비계에 대한 일시적인 disturbance로 추측됨.

8) 간부전(liver failure)

○ 대규모 역학연구는 아직 이루어지지 않음.

○ 몇몇 증례 보고만 있음. 하지만 이 또한 코로나19백신의 알려지지 않은 기전으로 급성간부전이 발생한 것인지, vaccine-induced immune thrombotic thrombocytopenia에 의한 것인지 판단하기 어려움.

○ 이처럼 자료의 부족으로 인해 코로나19백신과 간부전의 연관성을 평가하는데는 아직은 한계가 있음.

9) 심부전(heart failure)

○ 코로나19백신 접종과 만성심부전은 직접적인 연관성을 말하기는 어려움.

○ 일부 백신연관 심근염에 의해 급성심부전의 진행 사례는 연관성이 있다고는 볼 수 있음.

○ 코로나19백신 접종에 의해 기존의 심부전이 악화되었다는 보고는 없음. 따라서 심부전 환자에서 코로나19백신 접종은 권고됨. 심부전 환자에서 감염 질환에 의한 전신 염증 반응이 일어나면 심부전이 악화됨이 잘 알려져 있으므로 코로나19 감염 시 심부전이 악화될 가능성이 높기 때문에 백신 접종을 통해 이를 예방할 수 있는 효과를 기대할 수 있음.

○ 코로나19백신 접종 후 발생한 심근염의 장기 합병증으로 만성심부전으로 이행할 수 있는지에 대한 연구가 필요함.

10) 길랭-바레증후군, 밀러휘셔증후군

○ 영국과 미국의 대규모 연구에서 비교적 일관된 보고를 보임. 코로나19백신(바이러스 벡터 백신) 접종의 길랭-바레증후군 발생 위험은 2–3배 정도 증가, 초과 위험도는 100만 명당 3–6명 정도로 보고됨. 그러나, 위험-편익비 측면에서는 코로나19백신보다는 코로나19 감염에 의한 길랭-바레증후군 발생 위험이 더 높은 것으로 나타남.

○ 다만, 이차 접종과 길랭-바레증후군의 증가는 없는 것으로 확인되었음.

○ 그러나 길랭-바레증후군 자체의 발생 빈도가 높지 않기 때문에 결과 해석에 주의해야 함.

11) 모세혈관누출증후군(capillary leak syndrome)

○ 대규모 역학연구는 없으며, 몇 개의 증례 보고 수준의 자료만 있음. 예를 들어, 국내에서 'Fatal systemic capillary leak syndrome after SARS-CoV-2 vaccination in patients with multiple myeloma'라는 38세 남성에 대한 증례를 보고한 적 있음.

12) 신부전/신장염/사구체신염

○ 급성신부전과 코로나19백신과의 연관성 연구는 없었음.

○ 급성신부전의 아형으로 acute tubulointerstitial nephritis (ATIN)이 있는데, 이는 약물이나 toxin에 의해 주로 발생함. 백신에 의한 염증 반응으로 ATIN이 가능할 수 있다는 추측은 해볼 수 있으나, 자료의 부족으로 인과성 평가는 어려움.

○ 사구체신염의 경우는 코로나19백신에 의한 증례 보고 몇 건이 있음. 이는 마찬가지로 백신에 의한 염증 반응으로써 그 기전을 설명해 볼 수는 있겠지만, 연관성을 평가하는데 자료가 부족함.

13) 심부정맥혈전증/폐색전증

○ 해외 문헌고찰 결과, 대부분의 연구에서 코로나19백신 접종이 정맥혈전색전증을 증가시키지 않았음. 일부 연구에서 아스트라제네카백신 접종이 심부정맥혈전증의 소폭 증가(IRR 1.1)와 연관됨을 보고함. 특히, 코로나19 mRNA 백신 접종은 심부정맥혈전증의 증가와 관련이 있다는 연구는 없었음.

14) 혈소판감소성혈전증(vaccine-induced immune thrombotic thrombocytopenia, VITT)

○ 현재까지 연구에 의하면 VITT는 아스트라제네카 혹은 얀센 백신에서만 보고가 되었고, 화이자나 모더나 백신과 같은 mRNA 백신에서는 보고된 바가 없음.

○ 주로 영국에서 연구가 진행되었고, 그 결과를 보면 아스트라제네카백신 1차 접종 후 50세 이상에서는 10만 명당 1명 정도, 50세 미만에서는 5만 명당 1명 정도의 발생률을 가진다고 함.

○ 그 기전은 대뇌정맥동혈전증(CVST)과 유사하게 PF4 항체와 관련이 있을 것이라고 알려져 있음.

○ 그러나, VITT가 보고된지 얼마되지 않았고 아직은 자료가 많지 않은 실정임. 대부분 증례 보고나 후향적 연구 정도 이루어진 상황이므로 추가적인 연구가 필요함.

15) 대뇌정맥동혈전증(cerebral venous sinus thrombosis, CVST)

○ 해외 연구 결과에 따르면 CVST는 코로나19 바이러스 벡터 백신과 연관성이 보고됨. 그 기전은 주로 PF4 antibody와 VITT 매개성 기전인 것으로 밝혀져 있음.

16) 허혈성 장질환

○ 코로나19백신 후 허혈성 장질환 발생에 관해 2건(독일과 중국)의 사례 보고를 확인함. 이러한 자료 수준으로는 명확한 결론을 내리기 어려움.

○ 또한, 허혈성 장질환의 경우 진단 코드의 타당성이 낮아서 조작적 정의만으로 허혈성 장질환을 규정하기 어려움. 이로 인해 빅데이터 연구의 제한이 있음.

17) 탈모

○ 국내와 해외의 사례 보고를 확인하였고, 이에 코로나19 감염 후 또는 코로나19백신 접종 후 탈모 발생 가능성을 보여줌. 탈모의 유형은 원형탈모, 휴지기 탈모가 가장 흔한 유형임.

○ 생물학적 기전은 아마도 유전적 감수성이 있는 사람에서 코로나19백신이 면역 관용 붕괴를 통한 면역반응을 유발하여 원형 탈모가 발생할 수 있다는 것.

○ 비교적 예후는 좋으며, 자연 치유되는 경과를 보일 수도 있고 조기에 적절한 치료로 좋은 치료 결과를 기대할 수도 있음.

다. 이상반응 질환별 사례정의(<첨부자료 3>)

1) 해당 질환별 임상위원들의 내부 회의를 통해 분석 대상이 되는 이상반응 질환에 대한 사례정의를 함.

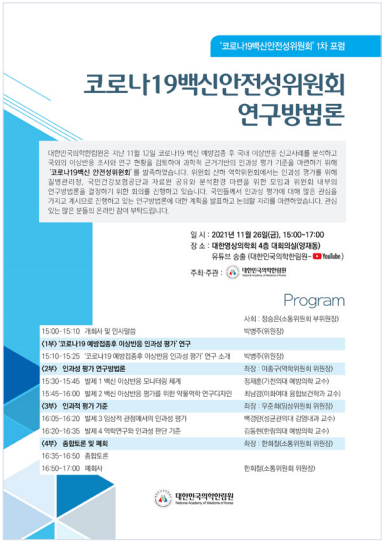
2) 이상반응 질환별(44개, 표 1)로 임상적으로 사례정의를 하였으며, 질병 코드(ICD-10 code)와 수가코드를 정의함. 그리고 제외기준을 설정하여 분석 대상의 범위를 정함.

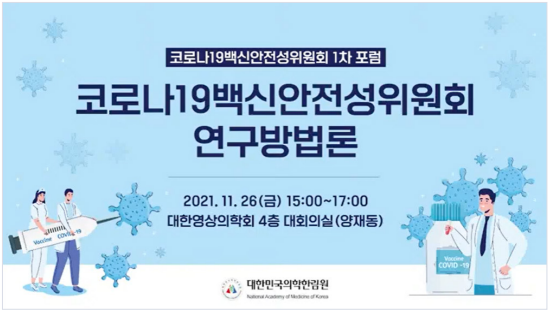
3) 이러한 사례정의를 역학위원회에 전달함.

3. 포럼

가. 1차 포럼 : 연구방법론

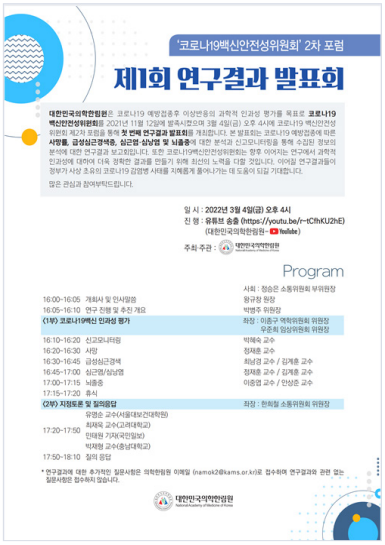
일시	• 2021.11.26. 온라인 회의(유튜브 송출)
개요	• 인과성 평가를 위한 연구방법론 및 평가기준에 대한 향후 계획 및 논의를 위하여 1차 포럼을 개최하였음.
내용	- (1부) '코로나19백신 접종 후 이상반응 인과성 평가' 연구 소개 - (2부) 인과성 평가 연구방법론 : (1) 백신 이상반응 모니터링 체계, (2) 백신 이상반응 평가를 위한 약물역학 연구디자인 - (3부) 인과적 평가기준 : (3) 임상적 관점에서의 인과성 평가, (4) 역학연구와 인과성 판단 기준 - (4부) 종합 토론 및 폐회





나. 2차 포럼 : 제1회 연구결과 발표회

일시	• 2022.03.04. 온라인 화상회의(유튜브 송출)
개요	• 코로나19 예방접종에 따른 사망률, 급성심근경색증, 심근염/심낭염 및 뇌졸중에 대한 분석과 신고모니터링을 통해 수집된 정보의 분석에 대한 연구결과 보고회임.
내용	- (1부) '코로나19백신 접종 후 이상반응 인과성 평가' 연구 수행 : (1) 신고모니터링, (2) 사망, (3) 급성심근경색증, (4) 심근염/심낭염, (5) 뇌졸중 - (2부) 지정토론 및 질의 응답





▣ 1차 분석질환 보도자료 배포에 따른 언론보도 분석

○ 보도자료 배포일: 2022년 3월 4일 금요일

○ 게재 결과: 조선일보, 동아일보, 중앙일보, 한겨레, 한국경제 등 총 39개 매체, 39건 기사 게재

○ 주요 내용: 보도개요

- 코로나19백신안전성위원회, 백신 접종과 부작용 사망과의 인과성 연구결과 발표 백신 접종에 따른 사망률 증가 확인되지 않아
- mRNA 백신과 급성심근염발생 인과성 근거 충분
- 급성심낭염은 현재까지 인과성 인정할 근거 부족
- 금성심근경색도 인과적 기준 충족하지 못해
- 뇌졸중 발생 역시 현재까지 연구로는 백신접종과 연관성 뚜렷하지 않아 추가 연구 필요

코로나19백신안전성위원회 제1회 연구결과 발표회 (2022. 3. 4.)

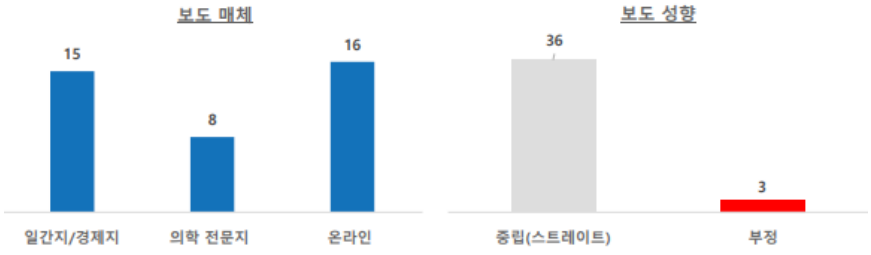
유튜브 시청 모니터링

(https://www.youtube.com/watch?v=r-tCfhKU2hE)

일자	시청자수	비고
2022. 3. 4 (금)	99	
2022. 3. 7 (월)	672	
2022. 3. 9 (수)	720	

○ 주요 내용: 보도경향

- **일간지/경제지 15건, 의학 전문지 8건, 온라인 16건 보도**
- **대다수 매체(36개)**는 위원회 보고서에 근거, mRNA 백신의 급성심근염과 연관성을 강조하는 **스트레이트성** 보도
- 일부 매체(**한국일보, 이데일리, 소셜밸류**) 사망 피해자들이 보상받을 길 좁아져, 인과성 밝혀져 소송 등 파장 예고 등 **부정적 언급**
- 포럼 이후 의료윤리연구위원회 세미나 발표 관련, 위원회 연구결과 비판하는 후속보도 이어져(4건)



○ 주요 보도 이슈: 질병관리청 입장 발표

- **한국일보, 아시아경제, 데일리팜, 의협신문, 약업신문** 등 다수 매체에서 질병청 입장 발표 함께 보도
- 질병청은 코로나19백신 안전성위원회에서 mRNA 백신 접종 이후 심근염이 통계적 연관성을 충족한다고 발표함에 따라, 위원회 의견을 적극 수용 **검토**할 예정
- 예방접종피해보상전문위원회, 예방접종전문위원회등에서 종합적으로 검토해, **빠른 시일내(오는 14일로 예정)에 인과성 평가결과, 접종 실시기준에 대해 종합적으로 대국민 브리핑 등을 통해 안내**, 인과성 인정기준이 확대되는 경우, 기존 사항에 대해 소급적용 등 언급

의협신문 - '한국인' 백신 부작용 연구 첫 발표...인과성 인정 사례 늘까?

아시아경제 - 화이자·모더나 백신 접종 후 '급성심근염' 발생가능성 높아

데일리팜 - 백신접종-급성심근염 연관 가능성에 당국 "적극수용"

○ 주요 보도 이슈: 급성심낭염

- **한국일보, 조선일보, 이데일리** 등 급성심근염 근거 부족 연구결과 언급하면서 **급성심근염을 제외하고 백신 접종 후 이상반응 신고자들이 보상 여지 좁아졌다는 평가**, 특히, 백신 접종과 이상반응 간 인과성 인정 폭 좀 더 넓어지지 않겠냐던 기대와 다른 결과임을 지적
- 이에 대해, **코로나19백신피해자가족협의회(코백회),** 백신 접종 피해자 등 기사 내에서 "백신 접종 이상반응은 개개인마다 다르기 때문에 백신접종 이외 다른 이유로 이상반응이 발생한 걸 국가가 입증하지 못한다면, 그것이 백신으로 인한 피해임을 인정해야", "방역 정책으로 발생한 백신 부작용은 정부가 책임 있게 규명하라" 등 주장

한국일보 - '급성심근염'은 되고 '급성심낭염'은 안 되고 … 코로나 백신 피해자들 '불만'

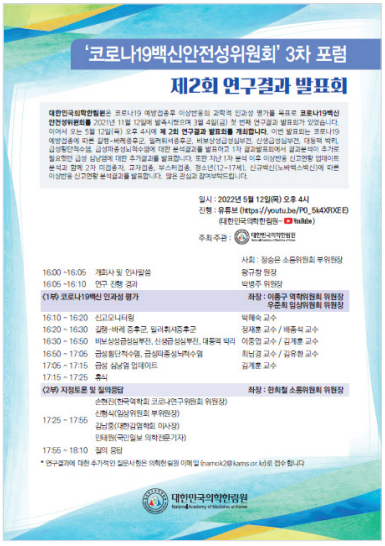
조선일보 – "화이자·모더나 백신… 급성심근염과 인과성 충분"

이데일리 - 정은경 "이상반응 확대", 안정성좇 만들었지만…"사망↑ 관계 없어"

○ 주요 보도 이슈: 백신 부작용 평가기준 문제제기

다. 3차 포럼 : 제2회 연구결과 발표회

일시	• 2022.05.12. 온라인 화상회의(유튜브 송출)
개요	• 코로나19 예방접종에 따른 길랭-바레증후군, 밀러휘셔증후군, 비보상성급성심부전, 신생급성심부전, 대동맥박리, 급성횡단척수염, 급성파종성뇌척수염에 대한 분석결과 발표 • 1차 결과발표회에서 결과분석이 추가로 필요했던 급성 심낭염에 대한 추가결과를 발표 • 지난 1차 분석 이후 이상반응 신고현황 업데이트 분석과 함께 2차 미접종자, 교차접종, 부스터접종, 청소년(12-17세), 신규백신(노바백스백신)에 따른 이상반응 신고현황 분석결과 발표
내용	- (1부) '코로나19백신 접종 후 이상반응 인과성 평가' 연구 수행 : (1) 신고모니터링, (2) 길랭-바래증후군, 밀러휘셔증후군, (3) 비보상성급성심부전, 신생급성심부전, 대동맥박리, (4) 급성 심낭염 업데이트 - (2부) 지정토론 및 질의 응답





▣ 제2회 결과보고회 관련 보도 및 이슈

1) 개요

○ 보도자료 타이틀

> 대한민국의학한림원 코로나19백신안전성위원회
> 제3차 포럼 - 제2회 연구결과 발표
> - 길랭-바레증후군, 밀러휘셔증후군, 심부전, 대동맥 박리,
> 급성횡단척수염, 급성파종성뇌척수염, 급성심낭염 -

○ 배포대상: 일간지/의학전문지 복지부 출입기자, 의학담당 기자

○ 배포일시: 5월 12일(목) 오후 1시

2) 보도 결과

○ 보도 매체: 중앙일보, 경향신문, 한국일보, 연합뉴스, KBS, YTN 등 총 32건 기사 게재(5월 13일(금) 오후 5시 기준)

○ 보도자료 주요 메시지

- 대한민국의학한림원, 코로나19백신안전성위원회 제2회 연구결과 발표
- 대동맥 박리, 심부전 등 코로나19백신과 인과성이 없다고 판단
- mRNA 기반 코로나19백신 접종군, 급성심낭염 발생과 연관

○ 특이사항

- 대부분 매체가 유의한 연관성이 있다고 발표한 급성심낭염 내용 위주로 보도, 타이틀도 급성심낭염 연관성을 중심으로 한 타이틀, 다만, 의학전문지 일부는 심부전, 대동맥 박리 등 연관성 없음에 주목
- 파이낸셜뉴스, 서울경제, 인사이트 등 – 보도내용은 발표회 내용이나 타이틀에 정권 바뀌자... 등 언급을 통해 **정권 교체가 발표내용에 영향을 준 것과 같은 부정적 뉘앙스 노출**, 서울경제는 피해자단체 피해호소사진 활용
- YTN, 국민일보, 경향신문, 세계일보 등 – 발표회 기사 이후 코로나19예방접종대응추진단 뉴스와 연계해 후속보도, 추진단에서 코로나19 확진 이후 3주 후부터 기초접종(1·2차)을 받을 수 있고, 추가접종(3·4차)은 확진 후 3개월 뒤에 할 수 있다고 하면서, 급성심낭염과 백신 접종 간의 유의미한 연관성이 확인됐다는 연구결과 나왔다고 강조
- 경향신문, 서울경제 등 – 발표회 내용과 함께 질병관리청 대응 등 함께 다뤄, **질병청은 오는 24일 예방접종피해보상전문위에서 인과성 인정기준을 검토할 예정이며, 인과성 인정기준 변경 시 기존사항에 대해 소급적용하고 대국민 브리핑 등을 통해 안내**할 것이라고 언급

Media	Date	Headline
방송(4건)		
연합뉴스TV	5/12	화이자·모더나 접종, 급성심낭염과 유의한 연관성
YTN	5/13	“급성심낭염, 화이자 접종 뒤 6배”...보상 길 열리나
YTN	5/12	“화이자·모더나 코로나19백신 접종 뒤 급성심낭염 증가”...연관성 확인
KBS	5/12	화이자·모더나 백신, 급성심낭염 발생과 연관
일간지(9건)		
국민일보	5/13	기확진자 백신 접종, 확진 3개월 이후 권고
세계일보	5/13	“文 정부와 똑같아… 특별법 제정해라” 백신 희생자 유족들 ‘尹 로드맵’에 반발
세계일보	5/12	확진 뒤 백신접종 ‘기초 3주 후’ ‘추가 3달 후’ 권고
세계일보	5/12	백신 접종과 급성심낭염 발생 간의 연관성 확인
한국일보	5/12	‘급성심낭염’, 화이자·모더나 백신 접종 부작용으로 인정
경향신문	5/13	코로나 걸린 후 백신, 3·4차 접종은 확진 3개월 뒤에
경향신문	5/12	“급성 심낭염, 코로나 백신과 통계적으로 유의하게 연관”…인과성은 아직 불확실
중앙일보	5/12	화이자·모더나 등 mRNA 백신, 급성심낭염 발생과 연관
동아일보	5/12	화이자·모더나 mRNA 백신, 급성심낭염 발생과 연관
경제지 (7건)		
파이낸셜뉴스	5/13	근거 부족하다에서 연관있다...백신 심낭염 발생 바뀐 결론
한국경제	5/12	“화이자·모더나 백신, 급성심낭염 발생과 연관” 연구 결과 나와
서울경제	5/12	정권 바뀌자…코로나 백신 부작용 급성 심낭염 인정
머니투데이	5/12	화이자·모더나 백신 접종, 급성심낭염과 인과성
SBS Biz	5/12	화이자·모더나 코로나 백신 접종, 급성심낭염 발생과 연관
글로벌경제신문	5/12	급성심낭염 발생 “mRNA 화이자·모더나 코로나 백신” 부작용 공식 발표
아시아경제	5/12	화이자·모더나 코로나19백신 접종, 급성심낭염 발생과 연관
전문지 (5건)		
데일리메디	5/13	화이자·모더나 코로나 백신, 급성심낭염 발생 연관
의약뉴스	5/13	의학한림원 “코로나19백신, 심부전 발생과 무관”
메디게이트뉴스	5/13	대동맥 박리와 심부전·급성횡단척수염 등 코로나19백신과 인과성 찾기 어려워
메디파나뉴스	5/12	코로나19 mRNA백신 접종... 급성심낭염 발생률 증가 밝혀져
메디소비자뉴스	5/12	코로나백신 부작용에 ‘심낭염’은 관련있다

Media	Date	Headline
온라인/기타 (7건)		
연합뉴스	5/12	화이자·모더나 코로나 백신 접종, 급성심낭염 발생과 연관
이데일리	5/12	화이자·모더나 등 mRNA 백신... '급성심낭염' 발생과 연관
뉴스1	5/12	mRNA 백신, 심낭염 빈도 증가와 관련있어...급성횡단척수염은 추가연구 필요
노컷뉴스	5/12	'급성심낭염'도 화이자·모더나 백신 부작용으로 인정
오마이뉴스	5/12	코로나19백신 접종과 급성심낭염 발생 연관성 확인
뉴시스	5/12	화이자·모더나 백신, 급성심낭염 발생과도 연관
인사이트	5/12	"코로나 백신과 심낭염 연관 있어"... 윤석열 정부 출범 후 바뀐 연구결과
합계 32건		

3) 코로나19백신안전성위원회 언론기사 모니터링

미디어	게재일	타이틀 & 요약	비고
TV조선	6/10	백경란 "데이터 기반 방역 정책할 것… 4차 접종, 유행따라 검토" 백경란 질병관리청장 기자간담회, '근거 기반 과학적 방역 정책'에 따라 방역 시행할 것 코로나19 4차 예방접종을 전 국민 대상까지 확대할지 여부는 앞으로 유행 상황에 따라 검토	
연합뉴스	6/4	미 FDA, 노바백스 코로나19백신 '심근염 관련성' 우려 미국 식품의약국(FDA)이 미국 제약업체 노바백스가 개발한 신종 코로나바이러스 감염증(코로나19) 백신이 심근염 발병과 관련이 있을 수 있다는 우려 제기	
메디코파마뉴스	6/3	백신 접종 피해자의 절규… 이제는 '개인'이 나선다 백신 피해자 단체가 아닌 개인이 질병관리청을 대상으로 행정소송 제기 백신 예방접종 후 중증 이상반응이 생겼지만 질병청이 인과성을 인정하지 않고 피해보상을 거부한 것을 취소하라는 내용	
노컷뉴스	5/30	尹정부, 백신 피해보상 개선한다지만 갈 길은 '첩첩산중' 윤 대통령은 대선 후보 시절부터 '코로나19백신 접종 부작용 피해회복 국가책임제'를 도입하겠다며, 보상범위를 대폭 확대하겠다고 공언했지만 눈에 띄는 변화 없어 방역당국은 지난 26일 코로나19백신안전성위원회가 발표한 연구결과를 토대로 모더나·화이자 등 mRNA 백신 접종 후 일어난 심낭염에 대해 인과성을 인정하겠다고 밝혀	위원회 언급
세계일보 외	5/27	화이자·모더나 코로나 백신 접종 후 심낭염… '이상반응' 추가 인정 예방접종피해보상 전문위원회(위원장 서은숙·이하 보상위원회)는 mRNA (메신저 리보핵산) 코로나19백신 접종 뒤 발생한 심낭염에 대해 접종과의 인과성을 인정한다고 26일 밝혀 코로나19백신안전성위원회는 지난 12일 mRNA 기반 코로나19백신이 급성심낭염 발생과 연관이 있다는 연구 결과를 발표한 바 있어	위원회 언급

라. 4차 포럼 : 제3회 연구결과 발표회

일시	• 2022.08.11. 온라인 화상회의(유튜브 송출)
개요	• 코로나19 예방접종에 따른 심부정맥혈전증 등 혈전관련 질환, 대뇌정맥동혈전증, 이상자궁출혈에 대한 분석결과 발표 • 인과성 평가 가이드라인에 대해 현재까지 정리된 내용 발표
내용	- (1부) '코로나19백신 접종 후 이상반응 인과성 평가' 연구 수행 : (1) 심부정맥혈전증 등 혈전관련 질환, (2) 대뇌정맥동혈전증, (3) 이상자궁출혈, (4) 인과성 평가 가이드라인 - (2부) 지정토론 및 질의 응답





▣ 제3회 결과보고회 관련 보도 및 이슈

1) 개요

○ 보도자료 타이틀

대한민국의학한림원 코로나19백신안전성위원회
제4차 포럼 - 제3회 연구결과 발표
- 심부정맥혈전증, 대뇌정맥동혈전증, 이상자궁출혈 및
인과성평가 가이드라인 -

○ 배포대상 : 일간지/의학전문지 복지부 출입기자, 의학담당 기자

○ 배포일시 : 8월 11일(목) 오후 1시

2) 보도결과

○ 보도 매체 : KBS, JTBC, 조선일보, 동아일보, 중앙일보 등 총 48건 기사 게재(*8월 12일 오후 4시 기준)

○ 보도자료 주요 메시지

- 대한민국의학한림원, 코로나19백신안전성위원회 제3회 연구결과 발표
- 심부정맥혈전증 등 혈전 관련 질환의 분석 결과, 전체 백신 발생률 증가는 확인되지 않으나, 화이자 백신에서 발생률의 소폭 증가 탐지
- 대뇌정맥동혈전증은 분석결과 발생률비, 연관성분석에서 발생 증가 확인
- 이상자궁출혈은 역학연구에서 접종 이후 통계적으로 유의하게 발생 위험 증가 확인
- 예방접종 후 이상반응에 대한 인과성 평가(causality assessment)는 관련 자료의 체계적 평가를 통해 인과적 관련성의 개연성 정하는 것이 목적, 백신과 부작용 간의 관련성을 '증명하거나 부정'하는데 있지 않아

○ 특이사항

- 대부분 매체가 유의한 연관성이 있다고 발표한 대뇌정맥동혈전증 및 이상자궁출혈 발생 연관성을 중심으로 한 타이틀 및 내용 보도. 보도 내용은 보도자료에 기반한 스트레이트성 보도가 대다수를 차지
- 동아일보, 국민일보 등 – 최근 코로나19 확산세, 재감염 위험성 높아지는 경향, 백신접종률 등 코로나19와 관련한 정보 전달하면서 발표회 결과 간략하게 언급
- 한겨레, 뉴시스 등 – 발표 결과와 연관해 백신 접종 초기부터 월경 이상반응 호소가 많았으나 질병청이 이상반응 신고항목에 포함시키지 않았고, 지난해 10월 국감 이후 이상자궁출혈 신고 가능하도록 한 것에 대한 비판
- 국민일보, 한겨레, 뉴시스, 뉴스1 등 – 발표회 후속보도 통해 위원회 발표 결과에 따라 백신과의 인과성이 인정되는 이상반응 폭이 더 넓어질 것으로 전망. **방역 당국의 대응 - 백신안전성위원회 등 공신력 있는 기관에 의해 인과성·관련성이 제시될 경우 예방접종피해보상 전문**

위원회 논의를 거쳐 보상 대상에 포함될 수 있다-함께 보도. 8/16일 열리는 예방접종피해보상 전문위원회 15차 회의에서 이상자궁출혈의 접종 인과성 인정 여부 논의될 것으로 전망

- 한겨레 – 식약처가 '식의약 규제혁신 100대 과제'를 제시하며 2024년 6월까지 의약품 부작용 피해구제 과정에서 '명백한' 인과가 입증돼야만 지급하던 사망보상금의 인정 범위를 확대하기로 발표했다는 내용 함께 보도
- 매일경제 유주연 기자 – 이번 발표회 내용은 보도자료에 기반해 보도했으나, 위원회가 현재 백혈병 등 혈액·면역 관련 질환에 대해서도 인과성 세부 분석 작업을 벌이고 있으며, 연구가 완료되는 대로 결과를 발표할 계획이라는 향후 연구 계획과 관련한 내용 매체 중 유일하게 언급

Media	Date	Headline
방송(7건)		
TV조선	8/11	의학한림원 "이상자궁출혈, 백신 종류 관계없이 유의…인과관계 수용 단계 평가"
MBN	8/11	의학한림원 "코로나19백신, 자궁출혈·혈전증과의 연관성 확인됐다"
YTN	8/11	코로나19백신, 대뇌정맥동혈전증·이상자궁출혈과 연관성
MTN	8/11	백신안전위 "백신 접종, 대뇌정맥동혈전증·이상자궁출혈 발생위험 증가 확인"
KBS	8/11	코로나19백신, 대뇌정맥동혈전증·이상자궁출혈과 연관성
연합뉴스TV	8/11	코로나19백신 접종후 혈전증·자궁출혈 연관성
JTBC	8/11	코로나19백신, 이상자궁출혈과 인과관계 수용할 수 있어
일간지(14건)		
서울신문	8/11	'예방접종 후 월경 이상' 코로나 백신과 인과관계 있었다
경향신문	8/11	백신 접종 후 갑자기 월경, 과다 출혈…정말 백신 때문이었다
이데일리	8/11	의학한림원 "백신 접종 후 '이상자궁출혈' 인과 관계 있어"
동아일보	8/11	코로나 재감염 기간 2개월 빨라졌다…17세 이하·미접종자 취약
세계일보	8/11	코로나 백신, 대뇌정맥동혈전증·이상자궁출혈 발생과 연관
세계일보	8/11	백신 접종 후 이상자궁출혈 연관성 확인
중앙일보	8/11	코로나 백신 맞은뒤 대뇌혈전증·자궁출혈…"연관성 있다"
한겨레	8/11	"코로나 백신 맞고 잦은 생리·과다출혈" 사실로…인과관계 확인
국민일보	8/11	코로나 백신 맞고 잦은 자궁 출혈…인과관계 있다
국민일보	8/11	5개월이면 재감염… 코로나19, 면역 회피력 강해졌다
한국일보	8/11	코로나 백신 접종 후 대뇌혈전증·자궁출혈 발생 위험
경상매일신문	8/11	코로나19백신 접종후 대뇌정맥동혈전증 등 위험 높아
조선일보	8/12	"코로나 백신 맞고 생리 불순"은 사실이었다…인과관계 확인
헬스조선	8/12	코로나 백신, 생리 과다·혈전 질환 부작용 연관 있다

Media	Date	Headline
경제지 (5건)		
한국경제	8/11	의학한림원 “백신 접종후 혈전증·자궁출혈 연관성 확인”
아시아경제	8/11	코로나19백신 접종 후 이상자궁출혈 발생 위험 증가
서울경제	8/11	“대뇌정맥동혈전증·이상자궁출혈, 백신 연관성 확인”[코로나TMI]
매일경제	8/11	코로나 백신 맞고 대뇌혈전증·자궁출혈 생길수도
파이낸셜뉴스	8/12	코로나 백신 맞은 뒤 자궁출혈, 대뇌혈전증.. “연관성 있는거 맞다”
의학 전문지 (7건)		
메디컬투데이	8/11	의학한림원 “코로나19백신 접종 후 이상자궁출혈…통계적으로 유의하게 발생위험 증가”
메디파나뉴스	8/11	코로나19백신 접종과 이상자궁출혈…한림원, 인과성 인정
청년의사	8/11	코로나19백신과 이상자궁출혈 인과관계 있어
코메디닷컴	8/11	“코로나 백신 맞으면 생리 잦다”…인과관계 사실로
데일리메디	8/12	코로나 백신 접종→4달 내 이상자궁출혈 ‘19만명’ - 대한민국의학한림원, ‘혈전증·자궁 출혈’ 등 부작용 결과 발표…“인과성 수용”
후생신보	8/12	코로나19백신 접종 후 이상자궁출혈 발생 위험 확인
메디게이트뉴스	8/12	코로나19백신 접종 후 이상자궁출혈 발생 위험성 증가
통신사/온라인/기타 (15건)		
연합뉴스	8/11	코로나19백신, 대뇌정맥동혈전증·이상자궁출혈과 연관성
뉴스1	8/11	백신안전성좇 “이상자궁출혈, 백신 접종과 인과관계 있어”
뉴스1	8/11	접종 후 월경불순, 백신 때문이었다…전문가들 “인과관계 있다”
뉴스1	8/12	코로나19백신 접종 인과성 인정된 이상자궁출혈…피해보상 될까
뉴시스	8/11	코로나19백신 접종후 대뇌정맥동혈전증 등 위험↑
뉴시스	8/12	코로나 예방접종후 하혈·생리불순…피해보상 길 열릴까
동아사이언스	8/11	의학한림원 “코로나 백신, 대뇌정맥동혈전증·이상자궁출혈과 연관성”
키즈맘	8/11	코로나19백신 이상자궁출혈과 연관성 있을수도
노컷뉴스	8/11	코로나 백신, 대뇌정맥동혈전증·이상자궁출혈과 연관성
뉴스인사이드	8/11	코로나19백신 맞고 대뇌혈전증·이상자궁출혈 가능성↑ “연관성 있다”
인사이트	8/12	“코로나 백신 맞고 생리 잦아지고 출혈 많아진다”...인과관계 사실로 확인
서울와이어	8/12	코로나19백신과 이상자궁출혈 인과관계 인정되나?
여성조선	8/12	“코로나 백신 맞고 생리 불순” 사실이었다...인과 관계 확인
투데이신문	8/12	코로나19백신 접종 후 생리 불순·과다출혈 증상…인과관계 확인
더드라이브	8/12	부정출혈 원인, 코로나19백신일 수 있다는 결과 나왔다
합계 48건		

4. 교육

▣ 대한의사협회회원 대상 연수강좌용 동영상 의협교육센터 사이트 업로드

○ **대한의사협회 교육센터 : http://edu.kma.org/index.asp**

- 의사 연수교육은 의사의 전문성 및 직업윤리의식 함양을 위하여 의료법 시행규칙 제20조에 의거 필수 과목을 이수해야 한다.
- 본 위원회의 인과성 평가 연구는 의사 교육을 위해 대한의사협회 KMA교육센터의 사이버 연수교육에서 필수평점 1점의 연수교육 프로그램을 진행하였다.
  - ■ 주제: 코로나19 예방접종 후 백신과 이상반응 간 인과성 평가(박병주 위원장)
  - ■ 학습목표: 코로나19 예방접종 후 백신과 이상반응 간 인과성 평가에 대한 학습
  - ■ 학습목차
    1. 백신허가 후 안전관리 필요성
    2. 백신 안전성 수동적 감시와 능동적 감시
    3. 백신 안전성 평가단계
    4. 백신 안전성 감시에 이용 가능한 연구방법
    5. 코로나19백신과 이상반응 간의 인과성 평가기준
    6. 백신안전성위원회 연구추진 계획



5. 기타: 「코로나19백신안전성위원회」 추진사항

○ 본 위원회의 연구추진 경과로 매월 두 번째 주 월요일 위원회 전체회의를 진행하고 있으며, 연구협업을 위하여 질병관리청과의 정례회의도 매월 두 번째 주 수요일 오전회의를 진행하고 있다.

○ 임상위원회는 2주 간격('21.12–22.6), 월 1회('22.7–22.8) 화요일 오전 7시 정기회의를 하여 질병 리뷰를 진행하고 있다.

○ 연구 착수 이후('21.11.26),'코로나19백신안전성위원회 연구방법론'이라는 주제로 인과성 평가 연구 소개를 비롯하여 연구방법론에 대한 계획을 발표하고 논의하는 자리를 마련하였다.

○ 미국 CDC와 호주 NCIRS와의 국제 협력회의('21.12.7–8)를 통해 이상반응에 대한 조사체계 및 연구현황 파악과 인과성 평가에 관하여 국제적 네트워크를 공유하였다.

○ 코로나19백신 예방접종 이상반응 간 인과성 평가연구를 위하여 피해보상전문위원회, 법의학계, 대한의사협회 코로나19특별위원회의 자문을 구하고자 1차 비공개 간담회를 개최하였다.

○ 코로나19 예방접종에 따른 사망률, 급성심근경색증, 심근염·심낭염 및 뇌졸중에 대한 분석 결과와 신고모니터링을 통하여 수집된 분석 결과를 바탕으로 제1차 자문단 회의를 거쳐 연구결과를 재검토 및 논의하였으며, 이후 '코로나19백신안전성위원회 제2차 포럼: 제1회 연구결과'발표회를 개최하였다.

○ 위원회는 코로나19백신안전성위원회 백신이상반응 분석 및 계획에 대해 대통령직인수위원회(금융감독원 연수원)에서 발표하였다.

○ 코로나19 예방접종에 따른 길랭-바레증후군, 밀러휘셔증후군, 비보상성급성심부전, 신생급성심부전, 대동맥 박리, 급성횡단척수염, 급성파종성뇌척수염에 대한 분석결과를 발표하고 1차 결과 발표회에서 결과분석이 추가로 필요했던 급성 심낭염에 대한 추가결과를 발표하였다. 또한 지난 1차 분석 이후 이상반응 신고현황 업데이트 분석과 함께 2차 미접종자, 교차접종, 부스터접종, 청소년(12–17세), 신규백신(노바백스백신)에 따른 이상반응 신고현황 분석결과를 발표하는 '코로나19백신안전성위원회 제3차 포럼: 제2회 연구결과'를 개최하였다.

○ GVDN과 국제 협력회의('22.8.3)를 통해 CoVaSC의 GVDN 가입 요건과 국제 네크워크 공유방안에 대해 논의하였다.

○ 정승은 소통위원회 부위원장이 코로나19 예방접종 및 이상반응(adverse event)관련 대국민 인식을 개선하고 효과적인 소통전략을 도출하고자 구성된 '소통자문단' 자문위원으로 위촉되었다(2022.7.26).

○ 코로나19백신안전성위원회는 2회에 걸친 연구결과 발표회가 있었고 코로나19 예방접종에 따른 심부정맥혈전증 등 혈전관련 질환, 대뇌정맥동혈전증, 이상자궁출혈에 대한 분석결과를 발표하는 '코로나19백신안전성위원회 제4차 포럼: 제3회 연구결과'를 개최하였다.

표 4-4-2. 「코로나19백신안전성위원회」 추진경과

No.	월	일	행사내용	비고
1	11	12	「코로나19백신안전성위원회」 발족식	달개비하우스/화상
2	11	26	백신안전성위원회 제1차 포럼: 연구방법론	대한영상의학회 4층 대회의실/유튜브
3	12	2	백신안전성위원회 임상위원회 1차 회의	온라인 화상회의
4	12	6	백신안전성위원회 제1차 정기회의	온라인 화상회의
5	12	7	백신안전성위원회 국제협력 회의 I (미국 CDC)	온라인 화상회의
6	12	9	백신안전성위원회 국제협력 회의 II (호주 NCIRS)	온라인 화상회의
7	12	14	백신안전성위원회 임상위원회 2차 회의	온라인 화상회의
8	12	14	백신안전성위원회-질병청 정례회의	온라인 화상회의
9	12	16	백신안전성위원회-운영위원회 회의	온라인 화상회의
10	12	28	백신안전성위원회 임상위원회 3차 회의	온라인 화상회의
11	12	30	백신안전성위원회 1차 외부전문가 간담회	온라인 화상회의
12	1	10	백신안전성위원회 제2차 정기회의	온라인 화상회의
13	1	11	백신안전성위원회 임상위원회 4차 회의	온라인 화상회의
14	1	12	백신안전성위원회-질병청 정례회의	온라인 화상회의
15	1	25	백신안전성위원회 임상위원회 5차 회의	온라인 화상회의
16	1	26	CoVaSC 운영위원회/역학위원회-공단-질병청 합동회의	온라인 화상회의
17	2	8	백신안전성위원회 임상위원회 6차 회의	온라인 화상회의
18	2	9	백신안전성위원회 1차 자문단회의_사전 회의	온라인 화상회의
19	2	11	백신안전성위원회 제1차 자문단 회의	온라인 화상회의
20	2	14	백신안전성위원회 제3차 정기회의	온라인 화상회의
21	2	22	백신안전성위원회 임상위원회 7차 회의	온라인 화상회의
22	2	23	코로나19 예방접종 후 이상반응 인과성 평가 연구(1차 결과)	질병관리청 제출
23	3	4	백신안전성위원회 제2차 포럼 : 제1회 연구결과 발표회	온라인 화상/유튜브

No.	월	일	행사내용	비고
24	3	8	백신안전성위원회 임상위원회 8차 회의	온라인 화상회의
25	3	14	백신안전성위원회 제4차 정기회의	온라인 화상회의
26	3	16	백신안전성위원회-질병청 정례회의	온라인 화상회의
27	3	18	백신안전성위원회-역학위원회 전문분과5 소위 1차 회의	온라인 화상회의
28	3	22	백신안전성위원회 임상위원회 9차회의	온라인 화상회의
29	3	24	백신안전성위원회 대통령직 인수위원회 발표	금융감독원 연수원
30	4	1	백신안전성위원회-역학위원회 전문분과5 소위 2차 회의	온라인 화상회의
31	4	5	백신안전성위원회 임상위원회 10차 회의	온라인 화상회의
32	4	8	백신안전성위원회-역학위원회 전문분과5 소위 3차 회의	온라인 화상회의
33	4	11	백신안전성위원회 제5차 정기회의	온라인 화상회의
34	4	13	백신안전성위원회-질병청 정례회의	온라인 화상회의
35	4	18	백신안전성위원회-역학위원회 전문분과5 소위 긴급 간담회	온라인 화상회의
36	4	19	백신안전성위원회 임상위원회 11차 회의	온라인 화상회의
37	5	3	백신안전성위원회 임상위원회 12차 회의	온라인 화상회의
38	5	9	백신안전성위원회 제6차 정기회의	온라인 화상회의
39	5	11	백신안전성위원회-질병청 정례회의	온라인 화상회의
40	5	12	백신안전성위원회 3차 포럼 제2회 연구결과 발표회	온라인 화상/유튜브
41	5	17	백신안전성위원회 임상위원회 13차 회의	온라인 화상회의
42	5	31	백신안전성위원회 임상위원회 14차회의	온라인 화상회의
43	6	13	백신안전성위원회 제7차 정기회의	온라인 화상회의
44	6	14	백신안전성위원회 임상위원회 15차 회의	온라인 화상회의
45	6	28	백신안전성위원회 임상위원회 16차 회의	온라인 화상회의
46	7	11	백신안전성위원회 제8차 정기회의	온라인 화상회의
47	7	13	백신안전성위원회-질병청 정례회의	온라인 화상회의
48	7	26	백신안전성위원회 임상위원회 17차 회의	온라인 화상회의
49	8	3	백신안전성위언회 국제협력회의 (WHO GVDN)	온라인 화상회의
50	8	8	백신안전성위원회 제9차 정기회의	온라인 화상회의
51	8	10	백신안전성위원회-질병청 사전 미팅	온라인 화상회의
52	8	11	백신안전성위원회 4차 포럼 제3회 연구결과 발표회	온라인 화상/유튜브
53	8	23	백신안전성위원회 임상위원회 18차 회의	온라인 화상회의
54	9	13	백신안전성위원회-운영위원회 회의	대면회의

제5장 연구결과 고찰 및 결론

○ 신고모니터링, 각 이상반응 질환별 연관성 및 인과성에 대한 연구결과에 대한 고찰과 고려사항은 4장에서 기술하였으므로, 본 장에서는 연구 분석 및 해석의 제한점 및 향후 방향에 대한 고찰을 기술하였다.

▣ 상세이상반응 정보 수집

○ 신고모니터링 수집에 있어 상세이상반응 정보 수집이 필요하다. 초기에는 심근염/심낭염, 급성심근경색, 심부전 등은 '급성심혈관계손상'으로 포괄되어 수집했기 때문에 세부질환 분석의 어려움이 있었다. 이후 국내·외 이상반응 발생 동향에 따라 이상반응 수집항목 확대 및 세분화되었다(21.7.20. 심근염/심낭염, 21.7.28. 모세혈관누출증, 21.10.18. 이상자궁출혈/흉통 등). 일부 이상반응 의심사례에 대해서는 신고 수집일이 상이하기 때문에 시간의 흐름도 함께 고려하여 분석해야 한다. 또한 '기타' 로 수집된 신고는 이상반응 질환인지 혹은 기저질환으로 인한 사례인지 파악하기 어려워 이에 대해서도 분석에 유의할 필요가 있다.

▣ 다른 비교 백신 이상반응 정보 활용

○ 현재 분석에 이용한 자료원에는 코로나19백신 이외의 타 백신 데이터가 탑재되지 않아비교집단이 되는 타 백신의 이상반응 정보가 부족하여 분석의 제한점이 있다. 사망 및 이상반응 관련 질환 발생의 관찰/기대비를 위한 분석이나 PRR, ROR, IRR 등과 같은 실마리정보를 탐지하는데도 한계가 있어 향후 이에 대한 보완이 필요할 것으로 보인다.

▣ 진단적합성 평가 결과 및 임상자료의 연계

○ 코로나19 예방접종 신고모니터링 자료는 이상반응의 의심사례로 진단확정 사례가 아니다. 이에 진단적합성 평가 자료 또는 진단적합성을 평가하기 위한 의무기록자료 등의 임상자료 연계가 마련되어야 한다. 연관성 평가를 위해 공단 청구자료를 이용한 경우에도 실제 심낭염이 아님에도 흉통 호소자 상당수는 심낭염의 임상적 진단을 가지고 있어 심낭염 발생을 실제보다 과다 보고하는 한계가 있었다. 따라서 의무기록 자료와의 연계를 통해 진단적합성을 확인할 필요가 있다.

▣ 예방접종 및 이상반응 관련 연계데이터 분석 활성화

○ 질병관리청 예방접종등록자료 및 이상반응신고자료, 국민건강보험공단 청구자료, 의료기관의 의무기록자료, 통계청 사망원인통계 자료 등을 연계하여 분석을 활성화할 수 있는 방안을 마련하여야 한다. 연계데이터를 통해 이상반응 의심사례에 대한 진단명, 기저질환 등 정보 타당도 극대화시킬 수 있을 뿐만 아니라 질 높은 근거를 생성할 수 있다.

▣ 공단 청구자료 이용에 있어 발생하는 시간차

○ 국민건강보험공단 청구자료는 진료-청구-심사-지급 절차 등으로 데이터 탑재에 시간차가 존재하여, 신속하게 이상반응 신고 현황을 분석하는데 제한이 있다. 미국 VSD의 경우 일부 의료기관 연계자료 이용하여 RCA 분석(Rapid Cycle Analysis)을 수행하고 있으며, 국내에서도 Sentinel 의료기관 자료의 등록방안 등을 통해 신속한 분석을 위한 방안을 마련할 필요가 있다.

▣ 체계적인 인과성 평가 가이드라인 및 평가틀 마련

○ 예방접종 후 이상반응에 대한 인과성 평가는 관련 자료의 체계적 평가를 인과적 관련의 개연성을 정하는 것으로 목적으로 한다. 본 연구에서는 통계적 관련성 검정 후 결과해석을 위한 내적 타당도를 평가하고 마지막으로 인과성 가이드라인을 적용하여 추론하였다. 최근 WHO (2019)는 인과성 평가는 백신과 부작용간의 관련성을 '증명하거나 부정'하는 것이 아닌 관련성의 확실성 수준(level of certainly)을 결정하는 데 활용하는 것으로 정의하였다. 또한 미국 의학한림원은 역학적 근거와 기전적 근거를 종합하여 백신과 이상반응 사이의 인과적 연관성 평가틀을 제안하고 있다. 이에 향후에는 인과적 관련성의 개연성을 정하기 위해 역학적 근거와 기전적 근거를 종합한 평가틀을 마련하여 보다 더 체계적인 인과성 평가를 하여야 한다.

▣ 약물 부작용(side effect)에 대한 용어 개선

○ 백신접종 후 이상(또는 유해)사례(adverse event following immunization, AEFI)는 예방접종 후에 발생한 모든 종류의 부정적인 의학적 사건으로서, 반드시 예방접종과 인과관계가 있는 것은 아니다. 이 점에서 인과적 관련성에 대한 판단이 있음을 의미하는 이상(또는 유해)반응(adverse reaction)과는 구분되어야 한다. 이에 모든 이상(또는 유해)사례가 반드시 접종에 의해 발생했다는 의미가 아님을 이해하는 것이 중요하다. 우리나라에서의 이상반응은 'adverse reaction'이 아닌 'adverse event'로 이미 인과성이 있는 것으로 오인할 수 있으므로 용어에 대한 점검이 필요한 시기이다.

제6장 연구성과 및 활용계획

1. 연구성과

가. 법령 제·개정 및 제도개선

※ 기타 법령 제·개정 및 제도개선에 활용된 예를 구체적으로 기술함.

나. 정책반영 및 참조

※ 기타 관련 정책에 반영되었거나 참조, 활용된 예를 구체적으로 기술함.

다. 연구논문

번호	논문제목	저자명	저널명	집(권)	페이지	Impact factor	국내/국외	SCI 여부
1						mrnIF 값		SCI
2						KCI 값		비 SCI

라. 학술발표

번호	발표제목	발표형태	발표자	학회명	연월일	발표지	국내/국제
1	개인 및 인구집단에서 코로나19백신안전성평가의 의의		이중엽	대한약물역학위해관리학회 제29회 춘계학술대회	22.5.28		국내
2	코로나19백신 안전성 평가 역학연구방법론 리뷰		최남경	대한약물역학위해관리학회 제29회 춘계학술대회	22.5.28		국내

마. 지적재산권

번호	출원/등록	특허명	출원(등록)인	출원(등록)국	출원(등록)번호	IPC분류
1						
2						

바. 타연구/차기연구에 활용

※ 타연구 및 차기연구에 활용된 예를 구체적으로 기술함.

사. 언론홍보 및 대국민교육

※ 언론홍보 및 대국민교육 내용, 일자 등을 구체적으로 기술함.

아. 기타

※ 임상시험, 관련 DB구축, 인체자원 수집·생산 워크숍 또는 심포지움 개최 등의 경우 구체적으로 기술함.

※ 인체자원이 수집·생산된 사업의 경우, 다음 표를 참조하여 구체적으로 기술함.

인체자원 활용성과	
인체자원 유형 및 수집건수	인체유래물, 역학·임상정보, 유전 및 오믹스 정보 등 수집·생산할 인체자원의 유형과 규모를 기술
인체자원 생산 방법	인체자원의 제작(자체, 전문기관 의뢰), 생산 플랫폼, 품질관리 방법 등을 기술
사업 수행 중 인체자원 보관 및 관리	사업 수행 중 인체자원의 보관장소 및 안전성 확보를 위한 관리방법 등 기술
인체자원 보존 및 활용(공유)	- 인체자원의 기탁 및 등록(발주부서, 국립중앙인체자원은행, CODA 등) 여부 - 사업 수행 연구자가 보존 및 활용한 경우, 인체자원에 보존 및 활용 성과 기술

2. 활용계획(종료일로부터 6개월 이내)

활용구분 (√표)		
	1. [ ] 법령 제·개정	2. [ ] 제도개선
	3. [ ] 정책반영	4. [√] 정책참조
	5. [ ] 기타성과(상세기술)	

가. 법령 제·개정 및 제도개선

※ 기타 법령 제·개정 및 제도개선에 활용할 계획을 구체적으로 기술함.

나. 정책반영 및 참조

※ 코로나19 예방접종 후 신고된 이상반응 의심사례에 대해 국내 자료에 기반한 통계적 분석과 국외 이상반응에 대한 조사 등을 종합적으로 검토하여 백신과의 인과성에 대한 근거를 보강하고, 이상반응 대응 및 사회적 불안해소의 기반 마련에 도움이 되었음. 특히 코로나19백신과 심근염, 심낭염 간의 인과 가능성이 확인되어 이상반응 인과성 인정 기준이 확대되었음.

다. 연구논문

번호	논문제목	저자명	저널명	집(권)	페이지	Impact factor	국내/국외	SCI 여부
1	COVID-19백신 접종후 발생한 혈액질환과 백신 접종과의 연관성 분석	김동욱(의정부을지대), 문영철(이화의료원), 이원식(가톨릭대), 조성연(가톨릭대), 도영록(계명대), 신승환(가톨릭대)				mrnIF 값	국외	SCI

라. 학술발표

번호	발표제목	발표형태	발표자	학회명	연월일	발표지	국내/국제
1	코로나19백신과 심근염/심낭염, 코로나19백신과 심부전	구연	김계훈 외	대한심장학회 제66차 추계학술대회	22.9.23.–9.25		국내
2	주요 방역정책에 따른 코로나19 예방접종 후 이상반응 신고 변화	구연	박혜숙 외	2022년 한국역학회 추계학술대회	22.9.23.–9.24		국내
3	The Association between COVID-19 Vaccine and Acute Myocardial Infarction in Korean Nationwide Study	구연	최남경 외	ISPE's 14th Asian Conference on Pharmacoepidemiology	22.10.21.–10.23		국제
4	A Population-based Study of Acute Transverse Myelitis Following COVID-19 Vaccination in Korea	구연	최남경 외	ISPE's 14th Asian Conference on Pharmacoepidemiology	22.10.21.–10.23		국제
5	Cerebral venous sinus thrombosis after COVID-19 vaccination in Korea: a nationwide cohort study	구연	안상준	nternational Stroke Conference 2023	23.2.8–2.10		국제

마. 지적재산권

번호	출원/등록	특허명	출원(등록)인	출원(등록)국	출원(등록)번호	IPC분류
1						
2						

바. 타연구/차기연구에 활용

※ 타연구 및 차기연구에 활용할 계획을 구체적으로 기술함.

사. 언론홍보 및 대국민교육

※ 언론홍보 및 대국민교육에 활용할 계획을 구체적으로 기술함.

아. 기타

※ 임상시험, 관련 DB구축, 인체자원 수집 · 생산 워크숍 또는 심포지움 개최에 활용할 계획을 구체적으로 기술함.

※ 인체자원이 수집 · 생산된 사업의 경우, 다음 표를 참조하여 구체적으로 기술함.

인체자원 활용성과	
인체자원 유형 및 수집건수	인체유래물, 역학·임상정보, 유전 및 오믹스 정보 등 수집·생산할 인체자원의 유형과 규모를 기술
인체자원 생산 방법	인체자원의 제작(자체, 전문기관 의뢰), 생산 플랫폼, 품질관리 방법 등을 기술
사업 수행 중 인체자원 보관 및 관리	사업 수행 중 인체자원의 보관장소 및 안전성 확보를 위한 관리방법 등 기술
인체자원 보존 및 활용(공유)	- 인체자원의 기탁 및 등록(발주부서, 국립중앙인체자원은행, CODA 등) 여부 - 사업 수행 연구자가 보존 및 활용할 경우, 인체자원에 보존 및 활용 계획 기술

제7장 정책연구용역사업 진행과정에서 수집한 해외과학기술정보

○ 본 연구의 국제 네트워크 협력을 위하여 미국 CDC, 호주 NCIRS, WHO GVDN과의 회의 진행

제8장 기타 중요변경사항

○ 코로나19백신안전성위원회 역학위원회 기존 4분과에서 5분과로 확대(역학 5분과: 인과성 가이드라인 추가), 임상위원회 기존 5분과에서 6분과로 재구성(기존 전문분과였던 신경계 및 순환계를 분과를 나누었음). 또한 임상위원회 전문분과 4 (백신 및 감염)의 분과장 변경

○ 연관성 분석에 있어 허혈성 뇌졸중의 경우 mSCCS 연구설계에 따라 진행한다면 공단 내 분석 PC 사양이 부족하여 빅데이터 협조 요청

○ 김성준 연구원 무급연구원으로 변경

○ 건강보험공단 장호연 연구원에서 이슬비 연구원으로 변경('22.2.14.)

○ 기존 제안서에 제안한 예방접종도우미 누리집 및 문자보고(자발적 보고)를 통한 이상반응 신고 분석은 질환별 산출에 있어 다소 어려움이 있으며, 의사 진단을 통한 의심사례로 확인할 수 없음. 따라서 본 연구에서는 누리집 및 문자보고를 통한 신고분석연구는 수행하지 않으며, 이를 보완하기 위하여 현재 가용할 수 있는 자료(질병관리청 코로나19예방접종등록시스템-국민건강보험공단 연계 데이터)를 통하여 이상반응 질환별 사건-시간 분석(time to event analysis), 발생률비(Incidence Risk Ratio, IRR)를 산출하여 실마리 정보를 탐색함

○ 인과성평가 정확도 향상을 위하여 인플루엔자 접종접보를 추가하여 코로나19와 비교분석이 필요에 따라 연구계획 변경('22.1.28. 승인)

○ '생명윤리법' 시행규칙 제33조 제1항 제3호에 따라 공중보건상 긴급한 조치가 필요한 상황에서 국가에서 위탁한 연구로 공용기관생명윤리위원에서 IRB심의면제대상 확인('22.3.3.)

○ 실마리정보 탐색 및 인과성평가의 근거자료를 마련하기 위하여 코로나19예방접종등록시스템-국민건강보험공단 청구데이터 연계자료를 활용한 발생률비 및 이상 반응 질환별 사건-시간 분석활용 필요에 따른 연구계획 변경('22.5.10. 승인)

○ 정책연구용역사업 연구비 변경('22.7.29. 승인)

제9장 연구비 사용 내역 및 연구 분담표

1. 연구비 사용 내역

비목	세목	세세목	금액(원)	구성비(%)*	비고
인건비	①인건비	책임연구원	3,245,870	0.68	
		연구원	123,782,623	25.79	
		연구보조원	199,144,054	41.49	
		보조원			
직접비	②여비	국내여비	2,148,110	0.45	
		국외여비			
	③전산처리비	전산처리비			
	④시약 및 연구용재료비	시약 및 연구용재료비			
	⑤연구활동비	회의비	23,671,874	4.93	
		임차비	1,166,000	0.24	
		기술정보활동비	36,003,300	7.50	
		유인물비	15,430,000	3.21	
		위탁정산수수료	523,000	0.11	
	⑥연구과제추진비 (Σ①–⑤ 5%이내)		11,248,805	2.34	
	⑦부가가치세(연구비총액/11)		43,636,364	9.09	
간접비	일반관리비(Σ①–⑦ 6%이내)		20,000,000	4.17	
연구비 총액			480,000,000	100	

* 소수점 둘째 자리까지 표기

2. 연구 분담표

구분	성명 (소속)	직위	생년월일 (성별)	인건비	
				지급여부	참여율(%)
책임연구원	**박병주** (서울대학교 의과대학 예방의학과 명예교수/ 대한민국의학한림원)	**명예교수/ 부원장**	1955.04.26 (남)	지급	5.0
연구원	**이종구** (대한민국의학한림원 COVID-19 특별위원회)	**위원장**	1956.09.03 (남)	지급	4.5
연구원	**김동현** (한림대학교 의과대학)	**교수**	1961.11.18 (남)	지급	4.5
연구원	**박혜숙** (이화여대 의과대학)	**교수**	1966.03.05 (여)	지급	4.5
연구원	**정재훈** (가천대 의과대학)	**조교수**	1984.08.05 (남)	지급	4.5
연구원	**이중엽** (서울대 의과대학)	**부교수**	1976.06.24 (남)	지급	4.5
연구원	**최남경** (이화여자대학교)	**부교수**	1978.10.04 (여)	지급	4.5
연구원	**우준희** (의정부 을지대학교병원)	**교수**	1955.03.14 (남)	지급	4.5
연구원	**신형식** (을지대학교병원)	**교수**	1964.02.29 (남)	지급	4.5
연구원	**오상훈** (의정부 을지대학교병원)	**조교수**	1983.10.09 (남)	지급	4.5
연구원	**홍승봉** **(**삼성서울병원**)**	**교수**	1959.10.24 (남)	지급	4.5
연구원	**김계훈** (전남대학교병원)	**교수**	1970.10.28 (남)	지급	4.5
연구원	**김동욱** (의정부 을지대학교병원)	**교수**	1961.01.01 (남)	지급	4.5
연구원	**김상일** (가톨릭의대 서울성모병원)	**교수**	1964.10.02 (남)	지급	4.5
연구원	**최은화** (서울의대 소아과학교실)	**교수**	1965.12.07 (여)	지급	4.5
연구원	**박중신** (서울대 의과대학/병원)	**교수**	1963.06.12 (남)	지급	4.5
연구원	**한희철** (고려대 의과대학)	**교수**	1958.09.13 (남)	지급	4.5
연구원	**정승은** (가톨릭대 은평성모병원)	**교수**	1967.08.12 (여)	지급	4.5
연구원	**이진우** (연세대 의과대학)	**교수**	1964.08.04 (남)	지급	4.5

구분	성명 (소속)	직위	생년월일 (성별)	인건비	
				지급여부	참여율(%)
연구원	이진한 (동아일보)	부장/ 의학전문기자	1971.06.23 (남)	지급	4.5
연구원	홍기종 (가천대 의과대학)	교수	1965.05.27 (남)	지급	4.5
연구원	김성준 (한국화학연구원)	책임연구원	1973.09.19 (남)	무급	-
연구원	김영은 (국민건강보험공단)	부연구위원/ 팀장	1982.12.02 (여)	무급	-
연구원	이슬비 (국민건강보험공단)	부연구위원	1991.05.21 (여)	무급	-
연구원	나예원 (G-ABC)	연구원	1982.12.20 (여)	지급	20.0
연구원	배기환 (G-ABC)	연구원	1984.01.03 (남)	지급	20.0
연구원	홍진욱 (G-ABC)	연구원	1981.10.20	지급	20.0
연구원	김미숙 (서울대병원)	연구교수	1982.01.13 (여)	지급	72.0
연구원	오윤정 (서울의대 예방의학교실)	연구원	1979.08.19 (여)	지급	15.2
연구보조원	최정필 (서울의대 예방의학교실)	전공의	1996.02.03 (남)	지급	19.1
연구보조원	김희진 (이화여자대학교)	학위생	1994.10.13 (여)	지급	30.0
연구보조원	정나영 (이화여자대학교)	학위생	1995.12.18 (여)	지급	30.0
연구보조원	임은선 (이화여대)	학위생	1992.03.12 (여)	지급	30.0
연구보조원	조해린 (이화여대)	학위생	1997.12.19 (여)	지급	20.0
연구보조원	박현진 (이화의대 예방의학교실)	학위생	1991.11.24 (여)	지급	50.0
연구보조원	김의정 (이화의대 예방의학교실)	학위생	1994.06.26 (여)	지급	30.0
연구보조원	전승희 (이화의대 예방의학교실)	학위생	1998.05.22 (여)	지급	30.0
연구보조원	배종석 (한림대 강동성심병원)	교수	1971.09.30 (남)	지급	20.0
연구보조원	안상준 (가톨릭의대 국제성모병원)	조교수	1979.09.25 (남)	지급	20.0

구분	성명 (소속)	직위	생년월일 (성별)	인건비	
				지급여부	참여율(%)
연구보조원	신원철 (강동경희대병원)	교수	1969.08.25 (남)	지급	20.0
연구보조원	이누리 (전남대학교병원)	임상교수	1991.09.26 (여)	지급	20.0
연구보조원	임지선 (을지의대 예방의학과)	교수	1976.10.21 (여)	지급	20.0
연구보조원	허경민 (삼성서울병원)	조교수	1981.07.14 (남)	지급	20.0
연구보조원	최수한 (부산대병원 소아청소년과)	임상부교수	1977.07.14 (남)	지급	20.0
연구보조원	정영미 (서울대학교병원)	진료교수	1984.11.20 (여)	지급	20.0
연구보조원	이승미 (서울의대)	임상교수	1977.10.15 (여)	지급	20.0
연구보조원	백훈 (커뮤니케이션웍스)	이사	1975.11.25 (여)	지급	70.0
연구보조원	권미현 (대한민국의학한림원)	매니저	1978.01.14 (여)	지급	81.0
연구보조원	이효민 (대한민국의학한림원)	매니저	1985.07.26 (여)	지급	72.0

3. 연구 분담내용

구분	성명	분담내용
책임연구원	**박병주**	○ 연구 총괄 책임 및 진행 자문
연구원	**박혜숙**	○ 총괄간사 및 역학위 연구 수행
연구원	**이종구**	○ 역학위 총괄 책임 및 진행 자문
연구원	**김동현**	○ 역학위 연구 수행 및 진행 자문
연구원	**정재훈**	○ 역학위 연구 수행
연구원	**이중엽**	○ 역학위 연구 수행
연구원	**최남경**	○ 역학위 간사 및 연구 수행
연구원	**우준희**	○ 임상위 총괄 책임 및 진행 자문
연구원	**신형식**	○ 임상위 연구 수행 및 진행 자문
연구원	**오상훈**	○ 임상위 간사 및 연구 수행
연구원	**홍승봉**	○ 임상위 연구 수행
연구원	**김계훈**	○ 임상위 연구 수행
연구원	**김동욱**	○ 임상위 연구 수행
연구원	**김상일**	○ 임상위 연구 수행
연구원	**최은화**	○ 임상위 연구 수행
연구원	**박중신**	○ 임상위 연구 수행
연구원	**한희철**	○ 소통위 총괄 책임 및 진행 자문
연구원	**정승은**	○ 소통위 간사 및 연구 수행
연구원	**이진우**	○ 소통위 연구 수행
연구원	**이진한**	○ 소통위 연구 수행
연구원	**홍기종**	○ 특임위 연구 수행 및 자문
연구원	**김성준**	○ 특임위 연구 수행 및 자문
연구원	**김영은**	○ 역학위 연구수행 및 자문
연구원	**이슬비**	○ 역학위 연구수행 및 자문
연구원	**나예원**	○ 역학위 연구수행 및 진행보조
연구원	**배기환**	○ 역학위 연구수행 및 진행보조
연구원	**홍진욱**	○ 역학위 연구수행 및 진행보조
연구원	**김미숙**	○ 역학위 연구수행 및 진행보조
연구원	**오윤정**	○ 역학위 연구수행 및 진행보조
연구보조원	**최정필**	○ 역학위 연구수행 및 진행보조
연구보조원	**김희진**	○ 역학위 연구수행 및 진행보조

구분	성명	분담내용
연구보조원	정나영	○ 역학위 연구수행 및 진행보조
연구보조원	임은선	○ 역학위 연구수행 및 진행보조
연구보조원	조해린	○ 역학위 연구수행 및 진행보조
연구보조원	박현진	○ 역학위 연구수행 및 진행보조
연구보조원	김의정	○ 역학위 연구수행 및 진행보조
연구보조원	전승희	○ 역학위 연구수행 및 진행보조
연구보조원	배종석	○ 임상위 연구수행 및 진행보조
연구보조원	안상준	○ 임상위 연구수행 및 진행보조
연구보조원	신원철	○ 임상위 연구수행 및 진행보조
연구보조원	이누리	○ 임상위 연구수행 및 진행보조
연구보조원	임지선	○ 임상위 연구수행 및 진행보조
연구보조원	허경민	○ 임상위 연구수행 및 진행보조
연구보조원	최수한	○ 임상위 연구수행 및 진행보조
연구보조원	정영미	○ 임상위 연구수행 및 진행보조
연구보조원	이승미	○ 임상위 연구수행 및 진행보조
연구보조원	백훈	○ 소통위 연구수행 및 진행보조
연구보조원	권미현	○ 연구지원 및 행정
연구보조원	이효민	○ 연구지원 및 행정

제10장 참고문헌(* 주석 확인)

제11장 첨부자료

<첨부자료 1> 전문가 자문위원단(총 159명)

* 가나다순

No.	성명*	소속
1	강병주	제주대학교 의과대학
2	강정화	소비자연맹
3	고은정	국립경찰병원
4	고현선	가톨릭대학교 서울성모병원
5	구대림	서울대학교 보라매병원
6	구용서	서울아산병원
7	권준수	서울대학교
8	권혁수	울산의대 서울아산병원
9	김남중	서울대학교 의과대학
10	김대규	전북대학교
11	김대영	의정부을지대학교병원
12	김봉영	한양대학교 의과대학
13	김선빈	고려대학교안암병원
14	김성완	전남대학교병원
15	김성한	서울아산병원
16	김성해	건국대학교병원
17	김성현	동아대학교 의과대학
18	김수현	국립암센터
19	김영식	울산의대
20	김영진	대전대학교 법학과
21	김우주	고려의대
22	김유환	한림대성심병원
23	김윤정	가톨릭대학교 의과대학
24	김은주	중앙대학교 광명병원
25	김재욱	국제백신연구소(IVI)
26	김정훈	엠여성이원
27	김종국	동아대학교 의과대학
28	김지은	이대서울병원
29	김지현	이화여자대학교 서울병원
30	김철중	조선일보
31	김충종	이대서울병원
32	김형덕	서울성모병원
33	나성훈	강원대학교병원
34	나정호	인하대학교 의과대학

No.	성명*	소속
35	나주영	양산부산대학교병원
36	도영록	계명대학교 동산병원
37	명준표	가톨릭대학교 서울성모병원
38	모지훈	단국대학교 의과대학
39	민태원	국민일보
40	박삼엘	순천향대학교 천안병원
41	박성민	HnL 법률사무소
42	박소희	연세대학교 보건대학원
43	박수경	서울의대
44	박재형	충남대학교 의과대학
45	박종태	전남대학교 의과대학
46	박중원	연세대학교 의과대학
47	박한선	서울대학교 인류학과
48	박형욱	단국대학교 의과대학
49	방수미	분당서울대학교병원
50	선우준상	강북삼성병원
51	성백린	연세대학교 의과대학
52	성원준	칠곡경북대학교병원
53	손동욱	양산부산대학교병원
54	손세일	차의과대학교 분당차병원
55	손흥수	법무법인(유한)바른
56	송홍지	한림대학교성심병원
57	신선희	한림대학교 동탄성심병원
58	신성식	중앙일보
59	신성재	연세대학교 의과대학
60	신승환	가톨릭대학교 은평성모병원
61	신애선	서울대학교 의과대학
62	신의철	가톨릭대학교 의과대학
63	신주영	성균관대학교 약학대학
64	안혜진	경희의료원
65	염호기	인제대학교 서울백병원
66	오명돈	서울의대 내과
67	오지은	법률사무소 선의
68	우유리	가톨릭대학교 인천성모병원

No.	성명*	소속
69	유다애	건국대학교병원
70	유명순	서울대학교 보건대학원
71	유빈	서울아산병원
72	유성호	서울대학교 의과대학
73	윤기욱	서울대학교 의과대학
74	윤동욱	법률사무소 서희
75	윤별아	동아대학교 의과대학
76	윤석준	고려대학교 의과대학/보건대학원
77	윤석찬	부산대학교 법학전문대학원
78	윤종찬	가톨릭대학교 서울성모병원
79	이건석	한양대학교병원
80	이규승	법무법인감천, 더새로이보셀르의원
81	이덕형	국제결핵연구소
82	이동학	이동학법률사무소
83	이무송	서울아산병원
84	이성순	인제대학교 일산백병원
85	이성준	법무법인 다움
86	이수경	국립과학수사연구원
87	이순영	아주대학교 의과대학
88	이숭덕	서울대학교 의과대학
89	이승미	대구가톨릭대학교 약학대학
90	이영성	충북대학교 의과대학
91	이영완	조선일보
92	이용주	연세대학교 의과대학
93	이용진	단국대학교 의과대학
94	이운하	인제대학교 상계백병원
95	이원식	인제대학교 부산백병원
96	이재갑	한림의대
97	이재경	원광대학교 법합전문대학원
98	이재현	연세대학교 의과대학
99	이정권	부천시립노인전문병원
100	이정렬	서울대학교 의과대학
101	이정민	법무법인 히포크라테스
102	이진아	울산의과대학교 서울아산병원
103	이창근	울산의대 서울아산병원
104	이철호	터직업환경의학센터
105	이치규	순천향대학교 서울병원
106	이택진	차의과대학교 분당차병원
107	이혁민	연세대학교 의과대학
108	이현주	분당서울대학교병원
109	이형래	강동경희대학교병원
110	이효연	KBS
111	임원택	법무법인 문장
112	임종필	서울대학교
113	임종한	인하대학교 의과대학
114	장광천	국민건강보험 일산병원

No.	성명*	소속
115	장준영	서울아산병원
116	전병율	차의학전문대학원
117	정선영	중앙대학교 약학대학
118	정용석	경희대학교 이과대학
119	정의현	순천향대학교 천안병원
120	정해관	성균관대학교 의과대학
121	정해남	의료중재원
122	조금준	고려대학교 구로병원
123	조남혁	서울대학교 의과대학
124	조대선	전북대학교 의과대학
125	조성연	서울성모병원
126	조성일	서울대학교 보건대학원
127	조수진	조수진 법률사무소
128	조용균	가천의과대학
129	조재영	전남대학교병원
130	주건일	서울YMCA
131	주은정	강북삼성병원
132	주인수	아주대학교병원
133	주지홍	부산대학교 법학전문대학원
134	지선하	연세대학교 보건대학원
135	지영미	한국파스퇴르연구소
136	천은미	이대목동병원
137	최광현	분당서울대학교병원
138	최선영	중앙대학교병원
139	최영준	고려대학교 안암병원
140	최원석	고려대학교 의과대학
141	최재욱	고력대학교 의과대학
142	최정희	한림대학교 동탄성심병원
143	최종기	서울아산병원
144	최준용	연세대학교 의과대학
145	최진영	의정부성모병원
146	최진오	성균관대학교 삼성서울병원
147	최평균	서울대학교병원
148	한동운	한양대학교 의과대학
149	한별	의정부을지대학교병원
150	한상원	연세대학교 의과대학
151	한상훈	연세대학교 의과대학
152	한서경	서울대학교 의과대학
153	한승석	서울대학교병원
154	허중연	아주대학교병원
155	홍기호	연세대학교
156	홍지연	세종충남대학교병원
157	황경국	충북대학교 의과대학
158	황다연	법무법인 혜
159	황응수	서울대학교 의과대학

<첨부자료 2> 분석질환별 ad-hoc Committee

이상반응 분석 질환	ad-hoc-Committee 위원	비고
뇌졸중	**홍승봉** 교수(삼성서울병원 신경과) **나정호** 교수(인하대병원 신경과) **장준영** 교수(서울아산병원 신경과) **안상준** 교수(가톨릭관동대 국제서울병원 신경과)	
심부전	**김계훈** 교수(전남대병원 순환기내과) **조재영** 교수(전남대학교병원 순환기내과) **윤종찬** 교수(가톨릭서울성모병원 순환기 내과) **박재영** 교수(충남대병원 심장내과)	
대동맥 박리	**김계훈** 교수(전남대병원 순환기내과) **조재영** 교수(전남대학교병원 순환기내과) **윤종찬** 교수(가톨릭서울성모병원 순환기 내과) **박재영** 교수(충남대병원 심장내과)	
대뇌정맥동혈전증	**홍승봉** 교수(삼성서울병원 신경과) **나정호** 교수(인하대병원 신경과) **장준영** 교수(서울아산병원 신경과) **안상준** 교수(가톨릭관동대 국제서울병원 신경과)	
급성심근경색증	**김계훈** 교수(전남대병원 순환기내과) **조재영** 교수(전남대학교병원 순환기내과) **윤종찬** 교수(가톨릭서울성모병원 순환기 내과)	
급성횡단척수염/ 급성파종성척수염	**배종석** 교수(한림대강동성심병원 신경과) **김유환** 교수(한림대성심병원 신경과)	
이상자궁출혈	**박중신** 교수(서울대병원 산부인과) **이정렬** 교수(분당서울대병원 산부인과) **조시현** 교수(강남세브란스병원 산부인과) **송재연** 교수(가톨릭서울성모병원 산부인과)	

<첨부자료 3> 이상반응 질환별 사례정의

이상반응 분석 질환(44개)	사례정의	ICD-10	수가코드	제외기준	비고
뇌졸중 (허혈성, 출혈성)	주상병 또는 모든 부상병에 뇌졸중(ICD-10: 지주막하출혈(I60), 뇌내출혈(I61), 허혈성뇌졸중(I63))으로 진단받은 환자로 2일 이상의 입원력이 있고, CT, MRI 영상 검사를 시행한 경우	(I60)지주막하출혈(+I610-I619), (I61)뇌내출혈(+I600-I609), (I63)허혈성뇌졸중(+I630-I639)	<CT> HA441HA451HA461HA471HA511HA521HA531HA551HA561HA851 <MRI> HI101HI201HI301HJ401HI501HI535HJ101HJ201HJ301HJ401HJ501HJ535	- 관찰기간 내 뇌졸중 발생 7일 이전에 뇌졸중 발생 원인으로 작용할 가능성이 있는 질병이환 및 사망의 외인(ICD-10:V00-Y99 - 관찰기간 내 뇌졸중 발생 전 28일 이내 코로나19 확진 환자 - 관찰기간 내 뇌졸중 발생 365일 이전에 뇌졸중 이력이 있는 환자	<입원에피소드> 2일이상의입원력
급성심근경색	1차 코로나19백신 접종 후 입원한 환자 중 주상병 또는 모든 부상병에 급성심근경색(ICD-10: I21)으로 진단받고, 입원 에피소드 내에 급성심근경색증 관련 시술을 받은 환자	(I21)급성심근경색증 (I210)전벽의급성전층심근경색증 (I211)하벽의급성전층심근경색증 (I212)기타부위의급성전층심근경 색증 (I213)상세불명부위의 급성전층심근경색증 (I214)급성심내막하심근경색증 (I219)상세불명의급성심근경색증	HA670HA680HA681HA682M6551M6552M6561M6562M6563M6564M6571M6572M6633M6634O1641O1642O1647OA641OA642OA647	- 확인된 급성심근경색 발생 이전(2002년부터)에 급성심근경색(주상병, 제1부상병)으로 입원한 이력이 있는 환자 (ICD-10: I21) - 확인된 급성심근경색 발생365일 이전에 급성심근경색관련 질환의 이력이 있는 환자 (ICD-10:I22-I25) - 확인된 급성심근경색 발생7일 이전에 급성심근경색의 원인으로 알려진 질병이환 및 사망의 외인(ICD-10:V00-Y99<질병이환 및 사망의 외인) 이력이 있는 환자 - 확인된 급성심근경색 발생 28일 이내 코로나19 확진 환자	<입원에피소드> 입원에피소드 기준 (하나라도 충족하면 동일한 이벤트에 의한 연속적인 에피소드로 간주)
심근염	주상병으로 급성심근염으로 진단받고 Troponin I or T 또는 CK-MB 검사 이력이 있는 환자	(I40) 급성심근염 (I40.0)감염성심근염 (I40.1)고립된심근염 (I40.8)기타급성심근염 (I40.9)상세불명의 급성심근염 (I41)달리 분류된질환에서의 심근염 (I41.0)달리 분류된 세균성질환에서의 심근염 (I41.1)달리 분류된 바이러스질환에서의 심근염 (I41.2)달리 분류된 기타감염성 및 기생충성질환에서의심근염 (I41.8)달리 분류된 기타질환에서의 심근염 (I51.4)상세불명의심근염 (A36.8)기타디프테리아 (A52.0)심혈관매독 (B26.8)기타합병증이 있는 볼거리	<Troponin I, T> D4021,D4022,D4023 <CK-MB> D4040	- 관찰기간(observation period)이전 심근염 진단환자 - 관찰기간 내(2021.02.26.–2021.10.31.) 최종 백신 투여일로부터 42일이 경과되지 않은 자	
심낭염	주상병으로 급성심낭염으로 진단받고 & ESR & CRP & (심전도 or 심초음파 or CT or MRI 중 한 개 이상) 검사 이력이 있는 환자	(I30)급성 심장막염 (I31.9)상세불명의 급성심장막염 (I32)달리 분류된 질환에서의 심장막염 (I01.0)급성류마티스 심장막염	<ESR>D010 <CRP>D011 <심전도> E6541, E6544, E6545, E6546, E7261,EX871 <심초음파> HE124, HE125, HE141, HE224, HE225, HE524, HE525 <흉부/심장 CT> HA424, HA434, HA444, HA464, HA474, HA834 <흉부/심장 MRI> EB431, EB432, EB433, EB611	- 관찰기간(observation period)이전 심낭염 진단환자 - 관찰기간 내(2021.02.26.–2021.10.31.) 최종 백신 투여일로부터 43일이 경과되지 않은 자	

이상반응 분석 질환(44개)	사례정의	ICD-10	수가코드	제외기준	비고
심부전	주상병으로 심부전으로 진단받고 chest-xray, BNP 또는 NTproBNP를 검사하고 심초음파검사를 시행한 경우 이뇨제를 주사제로 사용 하거나 경구이뇨제를 증량한 경우	I50 Heart failure I50.1 Leftventricularfailure, unspecified I50.2 Systolic (congestive) heartfailure I50.20 Unspecifiedsystolic (congestive) heartfailure I50.21 Acutesystolic (congestive) heartfailure I50.22 Chronicsystolic (congestive) heartfailure I50.23 Acuteonchronicsystolic (congestive) heartfailure I50.3 Diastolic (congestive) heartfailure I50.30Unspecifieddiastolic (congestive) heartfailure I50.31 Acutediastolic (congestive) heartfailure I50.32 Chronicdiastolic (conge stive) heartfailure I50.33 Acuteonchronicdiastolic (congestive) heartfailure I50.4 Combinedsystolic (congestive) anddiastolic (congestive) heartfailure I50.40Unspecifiedcombinedsystolic (congestive) anddiastolic (congestive) heartfailure I50.41Acutecombinedsystolic (congestive) anddiastolic (congestive) heartfailure I50.42Chroniccombinedsystolic (congestive) anddiastolic (congestive) heartfailure I50.43Acuteonchroniccombinedsystolic (congestive) anddiastolic (congestive) heartfailure I50.8Otherheartfailure I50.81Rightheartfailure I50.810……unspecified I50.811Acuterightheartfailure I50.812Chronicrightheartfailure I50.813Acuteonchronicrightheartfailure I50.814……duetoleftheartfailure I50.82Biventricularheartfailure I50.83Highoutputheartfailure I50.84Endstageheartfailure I50.89Otherheartfailure I50.9Heartfailure,unspecified	BNP or NT proBNP 심초음파 IVdiuretics		
대동맥박리	주상병으로 대동맥박리로 진단받고 CT나 MRI, TEE를 시행받은 환자 주상병으로 대동맥박리로 진단받고 상행 대동맥대치술을 시행 받은 환자	Dissection, aorta I71.00 thoracic I71.01 HematomA (traumatic) aorta, dissecting I71.00 thoracic I71.01	CT chest with contrast enhancement CT aorta with contrast enhancement MR Ichest MR Iaorta TEE Replacement of ascending aorta		입원
길랑바레증후군	이미 완료하여 전달한 상태				
뇌염/뇌증	주상병 또는 모든 부상병에 뇌염으로 진단받고 CT 또는 MRI 뇌영상검사와 뇌척수액 검사 이력이 있는 환자	(G04) 뇌염, 척수염, 뇌척수염 G04.0 급성파종성뇌염 G04.2 달리 분류 되지 않은 세균성수막뇌염및수막척수염 G04.8 기타뇌염, 척수염 및 뇌척수염 G04.9 상세불명의 뇌염, 척수염 및 뇌척수염 (G05)달리 분류된 질병에서의 뇌염, 척수염, 뇌척수염 G05.0달리 분류된 세균성질환에서의 뇌염, 척수염 및 뇌척수염 G05.1달리 분류된 바이러스질환에서의 뇌염, 척수염 및 뇌척수염 G05.2달리 분류된 기타감염성및기생충성질환에서의 뇌염, 척수염 및 뇌척수염 G05.8달리 분류된 기타질환에서의 뇌염, 척수염 및 뇌척수염	<CT> HA441HA451HA461HA471HA511HA521HA531HA551HA561HA851 <MRI> HI101HI201HI301HJ401HI501HI535HJ101HJ201HJ301HJ401HJ501HJ535" <CSF> C8000	관찰기관 이전 뇌염 진단 환자	<입원에피소드> 2일 이상의 입원력, 뇌척수액 검사를 반드시 시행한 환자

이상반응 분석 질환(44개)	사례정의	ICD-10	수가코드	제외기준	비고
뇌수막염	주상병 또는 모든 부상병에 뇌수막염으로 진단받고 CT 또는 MRI 뇌영상검사와 뇌척수액 검사 이력이 있는 환자	G00 달리 분류되지 않은 세균성 수막염 G00.8 기타 세균성수막염 G00.9상세불명의세균성수막염 G01 달리 분류된 세균성질환에서의 수막염 G02.0 달리 분류된 바이러스질환에서의 수막염 G02.8 달리 분류된 기타 명시된감염성 및 기생충성질환에서의 수막염 G03 기타 및 상세불명의원인에의한수막염 G03.0비화농성수막염 G03.1만성수막염 G03.8 기타 명시된원인에의한수막염 G03.9상세불명의수막염 G04.2 달리 분류되지 않은세균성수막뇌염 및 수막척수염	<CT> HA441HA451HA461HA471H A511HA521HA531HA551HA 561HA851 <MRI> HI101HI201HI301HJ401HI50 1HI535HJ101HJ201HJ301HJ4 01HJ501HJ535" <CSF> C8000	관찰기관 이전 뇌수막염 진단 환자	<입원에피소드> 2일 이상의 입원력, 뇌척수액 검사를 반드시 시행한 환자
밀러휘셔증후군	이미 완료하여 전달한 상태				
폐렴	주상병 또는 모든 부상병에 폐렴으로 진단받고, chest X-ray를 시행하였으며, 2일 이상 입원력이 있고, 항생제 치료(ATC J01)를 받은 환자	(J12.88) 기타 바이러스 폐렴 (J12.9) 상세불명의 바이러스 폐렴 (J13) 폐렴연쇄알균에 의한 폐렴/기관지폐렴 (J14) 인플루엔자균에 의한 폐렴/기관지폐렴 (J15.0폐렴간균에 의한 폐렴 (J15.1) 슈도모나스에 의한 폐렴 (J15.2) 포도알균에 의한 폐렴 (J15.3) 연쇄알균B군에 의한 폐렴 (J15.4) 기타연쇄알균에 의한 폐렴 (J15.5) 대장균에 의한 폐렴 (J15.7) 그람-음성균에 의한 폐렴기타폐렴 (J15.8) 기타세균성폐렴 (J15.9) 상세불명의세균성폐렴 (J16.9) 기타명시된감염성병원체의의한 폐렴 (J18.0) 상세불명의기관지폐렴 (J18.1) 상세불명의대엽성폐렴 (J18.8) 상세불명병원체의기타폐렴 (J18.9) 상세불명의폐렴	<Chest X-ray> G2101 (G2101006, G2101007, G2101600, G2101606, G21016 07) G2102 (G2102006, G2102007, G2102600, G2102606, G21026 07) G2103 (G2103006, G2103007, G2103600, G2103606, G21036 07) G2104 (G2104006, G2104007, G2104600, G2104606, G2104607) G2105 (G2105006, G2105007, G2105600, G2105606, G2105607) G2301 (G2301006, G2301007, G2301600, G2301606, G2301607) G2302 (G2302006, G2302007, G2302600.G2302606, G2302607) G2303 (G2303006, G2303007, G2303600, G2303606, G2303607) G2304 (G2304006, G2304007, G2304600, G2304606, G2304607) G2305 (G2305006, G2305007, G2305600, G2305606, G2305607)	- 외래 환자 - 관찰기간 내 폐렴발생 전 28일 이내 코로나19 확진 환자 - 간질성 폐렴환자 - 흡인성 폐렴환자	<폐렴 진단 시점> - 점종시기 확인이 가능하면 마지막 접종으로 부터 3개월 이내 <입원에피소드> 2일 이상의 입원력
패혈증	- 패혈증: 다음 모두를 만족하는 경우 1) 주상병 또는 부상병에 감염증(ICD-10코드의감염증, 별첨) 이 있고 2) 주사항생제의처방 (ATC코드J01) 을 받았으며 3) 최소한개 이상의 장기부전 (ICD-10코드의 장기부전, 별첨) 이 있거나, [혈액투석] 혹은 [인공호흡 및 응급처치]가 이루어진 경우 -패혈성쇼크: 다음 두가지를 만족하는 경우 1) 주상병 또는 부상병에 패혈성 쇼크의 진단코드(R57.2) 가 있고 2) 승압제주사처치가 하나 이상있음 (ATC코드: Norepinephrine (C01C03), Dopamine (C01C04), Dobutamine (C01C07), Epinephrine (C01CA24), Vasopressin (H01BA01))	감염증(별첨 1), 장기부전(별첨2)	<정맥용 항생제> (ATC 코드 J01) <승압제주사> (ATC코드, C01C03, C01C04, C01C07, C01CA24, H01BA01) <혈액투석> (수가코드, O7015, O7016, O7017, O7018, O7020), <인공호흡및응급처치> (수가코드, M0581, M0582, M0583, M0586, M0587, M0588, M0859, M5830, M5850, M5857, M5859)	- 관찰기간 이전 패혈증 폐혈성쇼크 진단환자 - 확인된 패혈증패혈성쇼크발생 이전에 코로나19 확진환자 - 관찰기간 이전부터 신대치요법을 받는 경우 (수가코트O7020 또는 O9991 또는 산정특례V001)에는 패혈증 사례정의 신장 장기부전에서 제외 - 관찰기간 이전부터 보조적호흡기 치료를 받는 경우(경피적 기관 카테터 삽입 및 인공호흡, M5830)에는 패혈증 사례정의 호흡기 장기부전에서 제외	- 항생제는 경구 투여는 제외하고 주사제 투여만 인정

이상반응 분석 질환(44개)	사례정의	ICD-10	수가코드	제외기준	비고
이상자궁출혈 (부정출혈, 월경장애)	특별한 원인이 밝혀지지 않은 상태에서 코로나19백신 접종 후 비정상적으로 발생한 자궁 출혈이나 무월경	(N911) 이차성 무월경 (N912) 무월경 (N914) 이차성희발월경 (N915) 희발월경 (N921) 불규칙적주기를 가진과다 및 빈발월경 (N920) 규칙적주기를 가진과다 및 빈발월경 (N921) 불규칙적주기를 가진과다 및 빈발월경 (N922) 사춘기의 과다 월경 (N923) 배란출혈 (N924) 폐경기전 시기의 과다출혈 (N925) 기타명시된 불규칙 월경 (N926) 상세불명의 불규칙 월경 (N938) 기타명시된 이상 자궁 및 질출혈 (N939) 상세불명의 이상 자궁 및 질출혈	GEB40137 산부인과 초음파, GEB40264 산부인과 초음파, GEB45702 산부인과 초음파, GE944601 산부인과 초음파, GE944602 산부인과 초음파, GE944603 산부인과 초음파, GE944617 산부인과 초음파, GC8570 자궁내막조직생검, GC8573 자궁내막조직생검, C8570 자궁내막조직생검, JR4521 자궁소파수술 R4106 질강처치 R7050 직장수지검사	- 관찰기간(observation period)이전에도 상기 진단을 받은 환자 - 근종, 선근증, 용종, 자궁내막증식증 등 이상자궁출혈을 일으킬 수 있는 원인이 있는 환자	
모세혈관 누출증후군	코로나19백신 접종 후 1개월 이내 전형적인 증상(부종,흉막삼출, 복수, 폐부종, 저혈압, 쇼크 또는 다발성 장기부전 중 하나 이상)이 있으면서 다음의 ICD-10의 진단 중 하나로 진단된 경우	(N98.1) 난소과 자극증후군 (D76.1) 혈구탐식성림프 조직구증식증 (D76.2) 감염과 관련된 혈구탐식성림프 조직구증식증 (A92.0) Chikungunya (Hemorrhagic) fever (A92.8) Fever, hemorrhagic (A93.8) Fever, hemorrhagic, NEC (A94) Fever (arbovirus) hemorrhagic (A96) Arena viral haemorrhagic fever (A96.0) Jinin haemorrhagic fever (A96.1) Machupo hemorrhagic fever (A96.8) Otherarena viral haemorrhagic fevers (A96.9) Arena viral haemorrhagic fever, unspecified (A97.0) Dengue hemorrhagic fever (A97.1) Dengue haemorrhagic fever with warning signs (A97.2) Severe dengue haemorrhagic fever (A97.9) Fever (Bangkok) hemorrhagic (A98) Other viral haemorrhagic fever, not elsewhere classified (A98.0) Crimean-Congo haemorrhagic fever (A98.1) Omsk hemorrhagic fever (A98.5) Haemorrhagic fever with renal syndrome (A98.8) Other specified viral haemorrhagic fevers (A99) Unspecified viral haemorrhagic fever	n/s	n/s	
간부전	1차 코로나19백신 접종 후 입원한 환자 중 주상병 또는 모든 부상병에 급성 간부전(ICD-10 code, K72, K72.0, K72.9)으로 진단받고 입원치료받은 환자	(K72) 달리 분류되지 않은 간부전 (K72.0)급성및아급성간부전 (K72.9)상세불명의간부전	<CT> HA445HA455HA465HA475H A485HA515HA525HA535 <MR> HE127HE132HE133HE227H E232HE332HE532	- 관찰기간(observation period) 이전 간경변증, 간암 진단환자 - 명확한 급성간부전의 원인이 있는 환자(ICD-10:K70 (alcoholicliverdisease), viralhepatitis (B15-B19), toxicliverdisease (K71), pregnancy (O26.6)) - 관찰기간 내 급성간부전 발생 전 28일 이내 코로나19 확진 환자	<입원에피소드> 2일 이상의 입원력
신부전/신장염/사구체신염	<사구체신염/신세뇨관간질염> 코로나19백신 접종 후 입원 환자 중 1. 주상병 혹은 부상병으로진단 2. urine protein은 urine microalbumin검사 이력이 있는 환자 <급성신장손상> 코로나19백신 접종 후 입원 환자 중 1. 주상병 혹은 부상병으로 진단 2. serum creatinine 검사 이력이 있는 환자	<사구체신염/신세뇨관간질염> (N00-N06) 사구체신염 (N10-N12) 신세뇨관간질염 <급성신손상> (N17) 급성신손상	<사구체신염/신세뇨관간질염> 1.urine protein L31090,L3109 2.urine microalbumin L31170,L3117 <급성신손상> serum creatinine L3041	<사구체신염/신세뇨관간질염> - 발생 28일 이내 코로나19 확인 환자 제외 (이전 이력 조사는 필요) <급성신손상> - 발생 28일 이내 코로나19 확인 환자 제외	급성신손상의 경우, 일차 분석 후 재상의 필요

이상반응 분석 질환(44개)	사례정의	ICD-10	수가코드	제외기준	비고
백혈병	코로나19백신 접종 후 3개월 이내 골수검사 또는 말초혈액검사를 통해 다음의 ICD-10의 진단 중 하나로 진단된 경우	(C92.5) Acute myelomonocytic leukaemia (C94.0) Acute Erythroid Leukaemia (C94.2) Acute Megakaryoblastic Leukaemia (C94.7) Acute Basophilic Leukaemia (C95.0) Acute Leukemia of Unspecified Celltype (C91.0) Acute Lymphoblastic Leukaemia (C92.0) Acute Myeloblastic Leukaemia (C92.4) Acute Promyelocytic Leukaemia (C93.0) Acute Monoblastic/monocytic leukaemia (C92.6) Acute Myeloid Leukemia with 11q23-abnormality (C92.8) Acute Myeloid Leukaemia with Multilineage Dysplasia (C91.9) Lymphoid Leukemia, unspecified (C92.2) Atypical Chronic Myeloid Leu Jaemia, BCR-ABL-negative (C95.9) Leukaemia, unspecified (C93.9) Monocytic Leukaemia, unspecified (C91.6) Prolymphocytic leukemia of T-cell type (C91.8) Mature B-cell leukemia Burkitt-type (C91.5) Adult T-cell lymphoma/leukaemia [HTLV-1-associated] (C93.1) Chronic Myelomonocytic Leukaemia (D47.1) Chronic Neutrophilic Leukaemia (C95.1) Chronic Leukemia of Unspecified Cell type (C91.1) Chronic lymphocytic leu jaemia of B-cell type (C92.1) Chronic Myeloid Leukaemia [CML], BCR/ABL-positive (D47.5) Chronic Eosinophilic Leukaemia [hypereosinophilic syndrome] (C92.2) Atypical Chronic Myeloid Leukaemia, BCR/ABL-negative (C95.9) Leukaemia, unspecified	n/s	n/s	
심부정맥 혈전증 (혈소판 감소증이 없는)	주상병으로 심부정맥혈전증으로 진단받고, Lower Extremity Vein CT 검사 또는 lowerextremityduplex US 검사 또는 V/Qscan검사 이력이 있고, heparin, LMWH (enoxaprine, dalteparin, nadroparine) warfarin, NOAC (dabigatran, rivaroxaban, apixaban, edoxaban)을 최소 1개월 이상 사용한 환자 (IVCfiler는 폐색전증에서 사용하기 때문에 일반적으로 IVCfilter를 사용하지 않습니다)	Thrombosis, thrombotic (bland) (multiple) (progressive) (silent) (vessel) I82.90 vein (acute) I82.90 deep (DVT) I82.40- lowerextremity deep I82.40-	Lower Extremity CT with contrast enhancement Lower Extremity USG IV heparin SC low molecular weight heparin	폐색전증	
대뇌 정맥동혈전증 (혈소판 감소증이 없는)	주상병 또는 모든 부상병에 대뇌정맥동혈전증(Cerebral venous sinus thrombosis) 혹은 대뇌정맥혈전증(Cerebral venous thrombosis)으로(ICD-10: I67.6, I63.6, O22.5, O22.50, O22.51, O22.52, O22.53, O87.3) 진단받은 환자로 2일 이상의 입원력이 있고, Brain CT 또는 Brain MRI 뇌영상검사 혹은 Brain CTV(CT Venogram) 또는 MRV(MR Venogram) 영상검사를 시행한 경우	I63.6-Cerebral infrc due to cerebral venous thombos, nonpyogenic I67.6-Nonpyogenic Thrombosis of Intracranial Venous System O22.5-Cerebral Venous Thrombosis In Pregnancy O22.50-Cerebral Venous Thrombosis In Pregnancy, unsp trimester O22.51-Cerebral Venous Thrombosis In Pregnancy, first trimester O22.52-Cerebral Venous Thrombosis In Pregnancy, second trimester O22.53-Cerebral Venous Thrombosis In Pregnancy, third trimester O87.3-Cerebral Venous Thrombosis In The Puerperium	<CT> HA441HA451HA461HA471HA511HA521HA531HA551HA561HA851HA533 <MRI> HI101HI201HI301HJ401HI501HI535HJ101HJ201HJ301HJ401HJ501HJ535 MRSE602	- 관찰기간 내 대뇌정맥동혈전증 혹은 대뇌정맥혈전증 발생 365일 이전에 대뇌정맥동혈전증 혹은 대뇌정맥혈전증 이력이 있는 환자 - 관찰기간 내 대뇌정맥동혈전증 혹은 대뇌정맥혈전증 발생 7일 이전에 대뇌정맥동혈전증 혹은 대뇌정맥혈전증 발생의 원인으로 작용할 가능성이 있는 질병이환 및 사망의 외인(ICD-10: V00-Y99 <질병 이환 및 사망의 외인) 이력이 있는 환자 - 관찰기간 내 대뇌정맥동혈전증 혹은 대뇌정맥혈전증 발생 전 28일 이내 코로나19 확진 환자	<입원에피소드> 2일 이상의 입원력

이상반응 분석 질환(44개)	사례정의	ICD-10	수가코드	제외기준	비고
폐색전증	주상병으로 폐색전증으로 진단받고, Chest CT with contrast enhancement 검사 또는 V/Q scan 검사 이력이 있는 환자로, IV heparin, SCLMWH (enoxaprine, dalteparin, nadroparine) warfarin, NOAC (dabigatran, rivaroxaban, apixaban, edoxaban)을 최소 1개월 이상 사용한 환자 heparin 사용이 어려울 때 IV Cfilter를 넣은 환자 pulmonary artery embolectomy 수술이나 catheter based thrombolysis를 시행 받은 환자 ECMO시술을 시행 받은 환자	Embolism (multiple) (paradoxical) I74.9 vein (acute) I82.90 deep (DVT) I82.40- lowerextremity deep I82.40-	CT chest with contrast enhancement Lung Ventilation/perfusion scan IV heparin SC low molecular weight heparin IVC filter Pulmonary Artery Thrombectomy Catheter Based Thrombolysis		
면역혈소판 감소증(ITP)	코로나19백신 접종 후 3개월 이내 임상의의 판단에 의해 다음의 ICD-10의 진단 중 하나로 진단된 경우	(D69.3) Idiopathic thrombocytopenic purpura (D69.0) Purpura: nonthrombocytopenic: idiopathic	n/s	n/s	
허혈성 장질환	주상병 또는 모든 부상병에 다음의 상병이 있으며, 입원력(병동, 응급실 포함)이 있으며, 복부 CT 검사를 시행한 경우	K55.0 (K55.1) 장의만성혈관장애 (K55.9) 장의상세불명의혈관장애	(CT) HA475, HA445, HA535	- 관찰기간 이전 허혈성 장염 진단환자 - 관찰기간 내 허혈성 장염 전 28일 이내 코로나19 확진환자 - 관찰기간 내 최종 백신투여일로부터 28일 이후 허혈성 장염 진단 환자	응급실 혹은 병동 입원력
뇌척수염/척수염	분석 제외				
다발성경화증	분석 제외				
안면마비	이미 완료하여 전달한 상태				
기면증	주상병 또는 모든 부상병에 기면병(ICD-10: 발작수면 및 허탈발작(G47.4), 과다수면장애[과다수면] (G47.1))으로 진단받은 환자로 수면다원 검사와 다중수면 잠복기 검사를 시행한 환자	G47.4 발작수면 및 허탈발작 G47.1 과다수면장애[과다수면]	F6290 (수면다원검사) FZ702 (다중수면잠복기검사)	- 관찰기간 이전에 기면증을 진단 받은 환자 - 관찰기간내 기면증 발생 전 70일 이내 코로나19 확진 환자 - 관찰기간 내 최종 백신투여일로부터 90일이 경과되지 않은 자	

이상반응 분석 질환(44개)	사례정의	ICD-10	수가코드	제외기준	비고
경련/발작	1) 주상병 또는 부상병으로 seizure 혹은 epilepsy의 진단코드가 들어가 응급실 방문을 한 환자로 해당 입원기간에 항경련제를 처방받은 경우 2) 이전에 뇌전증이 없었던 환자가 새롭게 뇌전증발작으로 진단코드 해당하면서 뇌전증 약물을 처방 받은 경우	G40 (epilepsy), G41 (status epilepticus), F803 (Landau-Kleffner syndrome), and R56 (convulsion)	뇌전증 약물코드 carbamazepine-123130ASY, 123102ATB, 123102ATR, 123104ATR; clobazam-135702ATB; ethosuximide-155901ACS; gabapentin-164201ACH, 164202ACH, 164203ACH, 164204ATB, 164205ATB; lamotrigine-181001ATB, 181002ATB, 181003ATB, 181004ATB, 181005ATB; levetiracetam-488530ALQ, 488531ALQ, 488501ATB, 488501ATR, 488502ATB, 488503ATB, 488505ATB, 488505ATR, 488501BIJ, 488534BIJ; oxcarbazepine-206330ASS, 206301ATB, 206302ATB, 206303ATB; perampanel-642401ATB, 642402ATB, 642403ATB, 642404ATB, 642405ATB, 642406ATB; phenobarbital-211701ATB, 211830BIJ; phenytoin-146830BIJ, 146831BIJ, 509330BIJ, 509331BIJ; gabapentin-164201ACH, 164202ACH, 164203ACH, 164204ATB, 164205ATB; pregabalin-480401ACH, 480401ATB, 480402ACH, 480402ATB, 480402ATR, 480403ACH, 480403ATR, 480404ACH, 480405ACH, 480405ATB, 480406ACH, 480406ATB, 480407ATR, 480408ATR, 480409ATR; primidone-217801ATB; stripentol-; topiramate-241801ACR, 241801ATB, 241802ACR, 241803ACH, 241803ACR, 241803ATB, 241804ACH, 241804ACR, 241804ATB; vigabatrin-247701ATB; valpro-147701ATR, 147702ATR, 147801ACH, 229734ASY, 229701ATR, 229703ATB, 229705ATB, 229705ATR, 229706ATR, 229707ATR, 246901ATE, 246902ATE, 246903ATE, 247001ACS, 247002ACS, 229730BIJ, 229731BIJ, 229704BIJ; zonisamide-250601ATB; lacosamide-611702ATB, 611703ATB, 611704ATB, 611705ATB; rufinamide-509401ATB, 509402ATB, 509403ATB; lorazepam-185501ATB, 185504ATB, 185530BIJ, 185531BIJ; diazepam-142901ATB, 142902ATB, 142903ATB, 142930BIJ; midazolam-195230BIJ, 195231BIJ, 195232BIJ; thiopental-482201BIJ, 482202BIJ; pentobarbital-210630BIJ; ketamine-179531BIJ, 179532BIJ, 179533BIJ; propofol-219830BIJ, 219831BIJ, 219832BIJ, 219833BIJ, 219834BIJ, 219835BIJ, 219836BIJ, 219838BIJ 뇌파검사수가코드	- 해당 기간 내에 뇌졸중 및 뇌염/뇌수막염으로 진단된 경우	
급성 횡단성척수염	주상병 또는 모든 부상병에 척수염, 뇌척수염으로 진단받은 환자(ICD-10 진단 코드 'D6 cell'에 해당하면서)로 2일 이상의 입원력이 있고, 척추(수) MRI 영상검사를 시행한 경우	G373 급성 횡단척수염 NOS/G04 급성 상행성 척수염/G051 달리 분류된 바이러스질환에서의 뇌염, 척수염 및 뇌척수염/G05 달리 분류된 질환에서의 뇌염, 척수염 및 뇌척수염/G048 기타 뇌염, 척수염 및 뇌척수염/G040 급성 파종성 뇌척수염	HE109, HE110, HE111, HE113, HE114, HE209, HE210, HE211, HE213, HE214	- 이전에도 주상병 또는 모든 부상병에 척수염, 뇌척수염으로 진단받은 환자(ICD-10 진단 코드 'D6 cell'에 해당)는 재발성 척수염에 해당하므로 제외 2) 이 전에 시신경척수염, 다발성경화증으로 진단받은 사례는 이와 연관된 척수염이므로 제외 (G360, G35, F028, H481) 3) 항아쿠아포린4 IgG 항체 [면역형광분석법]-정성검사 양성인 경우는 시신경척수염이므로 제외(C5071) 4)	<입원에피소드> 2일 이상의 입원력, MRI검사를 반드시 시행한 환자

이상반응 분석 질환(44개)	사례정의	ICD-10	수가코드	제외기준	비고
급성 파종성뇌척수염	이미 완료하여 전달한 상태				
간질성 폐질환					
천식					
만성 폐쇄성 폐질환					
급성 호흡곤란증후군					
다기관염증 증후군(전신염증 증후군)	코로나19백신 접종을 받은 후 2개월 이내에 1. 만19세 이하 소아·청소년에서 38℃ 이상의 발열이 24시간 이상 지속되고, 염증의 검사실증거(ESR, CRP, fibrinogen, procalcitonin, d-dimer, ferritin, LDH, interleukin6, neutrophil의 상승; lymphocyte, albumin 감소 등)가 있고, 두개 이상의 다기관 장기를 침범(심장, 신장, 폐, 혈액, 위장관, 피부, 신경계)한 입원을 필요로 하는 중증 상태; 그리고 2. 염증의 원인이 되는 다른 병원체가 확인되지 않음(세균성 패혈증, 포도상구균이나 연쇄상구균으로 인한 독성쇼크 증후군, 엔테로 바이러스로 인한 심근염 등); 그리고 3. 현재 또는 최근 2개월 이내 코로나19 감염의 증거(PCR 검사, 항원 검사, 또는 anti-nucleocapsid 항체 검사 음성)가 없음; 그리고 4. anti-spike항체 검사가 양성인 경우	# New ICD-10-CM Diagnosis Code for MIS : M35.81 # 국내 상병코드 (M35) 결체 조직의 기타 전신성 침습 (M358) 기타 명시된 결체 조직의 전신성 침습	Echo: E9433, E9434 IVIG : 청구코드(KD코드) 제품마다 상이	- 현재 또는 최근 2개월 이내 코로나19 감염의 증거(PCR 검사, 항원 검사, 또는 anti-nucleocapsid 항체 검사 양성)가 있는 환자	<입원에피소드> 2일 이상의 입원력
가와사키병	코로나19백신 접종을 받은 후 2개월 이내에 #고전적 진단기준 1) 발열(5일 이상 지속; 열 시작일을 1일로 계산); 그리고 2) 5가지 주요 임상증상(양측결막충혈, 입술발적[딸기혀도 가능], 몸통발진[Bacillus Calmette-Guerin 접종 부위 발적도가능], 손발 발적 및 부종, 경부 림프절병[한쪽]) 중 4개 이상을 만족하는 경우 #추가적 진단기준 a. 4가지 주요 임상증상, 특히 손발 발적 및 부종이 있는 경우는 발열기간이 4일 이라도 진단 가능. b. 가와사키병 경험이 많은 임상의는 3일간 지속한 열과 1가지 주요 임상 증상을 동반한 환아(특히 6개월 미만)를 드물게 진단 가능.	M303 점막피부성 림프절 증후군(가와사키)	Echo: E9433, E9434 IVIG :청구코드(KD코드) 제품마다 상이	- 현재 또는 최근 2개월 이내 코로나19 감염의 증거(PCR 검사, 항원 검사, 또는 anti-nucleocapsid 항체 검사 양성)가 있는 환자	<입원에피소드> 2일 이상의 입원력

이상반응 분석 질환(44개)	사례정의	ICD-10	수가코드	제외기준	비고
골염/골수염	주상병 또는 부상병으로 골염/골수염(ICD-10) 진단받고, 진단 전후 1개월 이내에 뼈에 대한 영상검사 이력이 있는 환자	(M86*) 골수염 (M46.2*) 척추의 골수염 (K10.2) 턱의 염증성 병태 (H70*)유돌염 및 관련 병태	<Bone scan/SPECT> HC190 * HC191 * HC192 * HC193 * HC295 * <Bone/Spine/Extremity CT (withcontrast)> HA402 * HA406 * HA410 * HA414 * HA461 * HA463 * HA464 * HA465 * HA466 * HA467 * HA468 * HA469 * <Joint/Spine/Extremity MRI> HE109 * HE110 * HE111 * HE115 * HE116 * HE117 * HE118 * HE119 * HE120 * HE121 * HE122 * HE123 * HE139 * HE209 * HE210 * HE211 * HE215 * HE216 * HE217 * HE218 * HE219 * HE220 * HE221 * HE222 * HE223 * HE239 * HE309 * HE310 * HE311 * HE315 * HE316 * HE317 * HE318 * HE319 * HE320 * HE321 * HE322 * HE323 * HE409 * HE410 * HE411 * HE415 * HE416 * HE417 * HE418 * HE419 * HE420 * HE421 * HE422 * HE423 * HE509 * HE510 * HE511 * HE515 * HE516 * HE517 * HE518 * HE519 * HE520 * HE521 * HE522 * HE523 * HE539 * HI103 * HI105 * HI107 * HI108* HI125 * HI127 * HI128 * HI141* HI203 * HI205 * HI207 * HI208* HI225 * HI227 * HI228 * HI241* HI303 * HI305 * HI307 * HI308* HI325 * HI327 * HI328 * HI403* HI405 * HI407 * HI408 * HI425* HI427 * HI428 * HI503 * HI505* HI507 * HI508 * HI525 * HI527* HI528 * HI541 * HJ103 * HJ105* HJ107 * HJ108 * HJ125 * HJ127* HJ128 * HJ141 * HJ203 * HJ205* HJ207 * HJ208 * HJ225 * HJ227* HJ228 * HJ241 * HJ303 * HJ305* HJ307 * HJ308 * HJ325 * HJ327* HJ328 * HJ403 * HJ405 * HJ407* HJ408 * HJ425 * HJ427 * HJ428* HJ503 * HJ505 * HJ507 * HJ508* HJ525 * HJ527 * HJ528 * HJ541* HJ603 * HJ605 * HJ607 * HJ608* HJ625 * HJ627 * HJ628 * HJ641* HJ703 * HJ705 * HJ707 * HJ708* HJ725 * HJ727 * HJ728 * HJ741*	- (백신 접종 직후의) 관찰기간 이전에 골염/골수염 진단 받은적 있는 환자 - 관찰기간 이전에 악성종양(C00-C97), 혈액질환 및 기타 신생물(D50-D89,D37-D48), 또는 근골격계 양성종양(D16*) 진단 환자 - 관찰기간 이전 3개월(90일) 이내 근골격계관련 시술 또는 수술력(아래†)이 있는 환자 - (관찰기간 내) 확인된 골염/골수염발생 이전 28일 이내 코로나19확진 환자 - (관찰기간 내) 확인된 골염/골수염 발생이전 3개월(90일) 이내 아래 진단(주상병/부상병)환자(다음 중 1개 해당): 1) 손상, 중독, 외인(S00-T98) 또는 외상성 근골격계 질환(M48.3*, M61.0*, M87.2*, M48.4*, M80*, M84*) 2) 감염성 근골격계 질환(M00-M03, M46.3*, M46.5*, M49.0*, M49.1*, M49.2*, M49.3*, M60.0*, M63.0*, M63.1*, M63.2*, M65.0*, M65.1*, M71.1*, M90.0*, M90.1*, M90.2 *) 3) 주요 감염성 질환(A00-B99, J09-J18) †근골격계관련 시술/수술 (C8020 * C8031 * C8520 * C8581 * C8582 * C8583 * C8601 * C8601 * C8602 * C8602 * C8603 * C8603 * C8604 * C8604 * E7500 * E7501 * HA280 * KK070 * KK081 * KK082 * KK083 * KK090 * M0134 * M6741 * N0021 * N0022 * N0023 * N0024 * N0025 * N0026 * N0210 * N0249 * N0251 * N0252 * N0260 * N0322 * N0323 * N0344 * N0345 * N0444 * N0445 * N0446 * N0447 * N0480 * N0550 * N0571 * N0572 * N0573 * N0574 * N0575 * N0581 * N0582 * N0583 * N0584 * N0660 * N0680 * N0681 * N0684 * N0685 * N0686 * N0687 * N0688 * N0689 * N0711 * N0714 * N0715 * N0717 * N0721 * N0722 * N0723 * N0731 * N0733 * N0734 * N0736 * N0738 * N0739 * N0741 * N0841 * N0842 * N0843 * N0844 * N0860 * N0951 * N0952 * N0953 * N0961 * N0962 * N0963 * N0964 * N1496 * N1711 * N1714 * N1715 * N1717 * N1721 * N1724 * N1725 * N1727 * N2070 * N2071 * N2072 * N2073 * N2074 * N2075 * N2076 * N2077 * N2078 * N2079 * N2710 * N2711 * N2712 * N2713 * N2714 * N2715 * N2716 * N2717 * N2718 * N2719 * N3710 * N3711 * N3712 * N3713 * N3714 * N3715 * N3716 * N3717 * N3718 * N3719 * N3720 * N3721 * N3722 * N3723 * N3724 * N3725 * N3726 * N3727 * N3728 * N3729 * N4710 * N4711 * N4712 * N4713 * N4714 * N4715 * N4716 * N4717 * N4718 * N4719 * N4720 * N4721 * N4722 * N4723 * N4724 * N4725 * N4726 * N4727 * N4728 * N4729 * NA281 * NA282 * NA283 * NA284 * S4811 * U2222 * U4454 * U4455 * U4456 * U4520 * U4533 * U4534 * U4535 * U4940 * UX044 *)	*Osteitis condensans, osteitis deformans (Paget's disease), osteitis fibrosa cystica generalisata (원발성 부갑상선 항진증), osteonecrosis, sacroiliitis, infectious or non-infectious (inflammatory) spondylopathies, (spondylo) discitis는 별도 질환에 분류될 가능성 있으므로 여기에는 포함하지 않음. *감염성 질환으로 명시된 진단 코드는 제외 기준에 포함함. (e.g., "결핵성-") *대다수의 nationwide claims data 연구에서는 골수염에 대한 조작적 정의로 특정 진단 코드를 단독 사용 하였음. (e.g., ICD-9CM: 730.xx)
다기관무균성 관절염	주상병 또는 부상병으로 관절염(ICD-10) 진단받고, 진단 전후 1개월 이내에 rheumatoid factor, anti-ccp, HLA B27, FANA, ENA, anti ds-DNA, sacroiliac joint X ray 중 1종 이상의 검사 이력이 있는 환자 (※관절염: 류마티스관절염, 척추관절염, 강직성척추염, 루푸스, 반응성관절염)	(M02.2*) 예방 접종 후 관절병증 (M02.3*) 라이터병 (M02.8*) 기타 반응성 관절병증 (M02.9*) 상세 불명의 반응성 관절병증 (M05*) 혈청검사 양성류마티스관절염 (M06*) 기타 류마티스관절염 (M07*) 건선성 및 장병성 관절병증 (M08*) 연소성 관절염 (M09*) 달리 분류된 질환에서의 연소성 관절염 (M12.3*) 재발성류마티즘 (M12.4*) 간헐성관절수종 (M12.8*) 달리 분류되지 않은 기타 명시된 관절병증 (M13*) 기타 관절염 (M45*) 강직척추염 (M46.0*) 척추성골부착부병증 (M46.1*) 달리 분류되지 않은 천장골염 (M46.8*) 기타 명시된 염증성척추병증 (M46.9*) 상세 불명의 염증성척추병증 (M32*) 전신홍반루푸스	<RA factor> D7811 * D7812 * D7813 * <Anti-CCPantibody> CZ432 * <HLA-B27> D8411 * D8412 * D8413 * D8414* <Anti-nuclearantibody(ANA)> D7841 * D7842 * D7843* <Anti-ENA/DNAantibody> D7861 * D7862 * D7863 * D7864 * D7865 * D1780 * D7851 * D7852 * D7853 * <SacroiliacJointX-ray> G5001 * G5002 * G5003 * G5004 * G5005 *	- (백신 접종 직후의) 관찰기간 이전에 관절염※ 진단 받은적 있는 환자 - 관찰기간 이전 28일 이내 근골격계관련 시술 또는 수술력(†)이 있는 환자 - (관찰기간 내 확인된) 관절염발생 이전 28일 이내 코로나19 확진 환자 - (관찰기간 내 확인된) 관절염 발생 7일 이전에 질병이환 및 사망의 외인 (V01-Y98)이력이 있는 환자 - (관찰기간 내 확인된) 관절염 발생 이전 28일 이내 아래진단(주상병/부상병)환자(다음 중1개 해당): 1) 손상, 중독, 외인(S00-T98) 또는 외상성 근골격계 질환(M48.3*, M61.0*, M87.2*, M48.4*, M80*, M84*, M12.5*) 2) 감염성 근골격계 질환(M00-M03, M46.3*, M46.5*, M49.0*, M49.1*, M49.2*, M49.3*, M60.0*, M63.0*, M63.1*, M63.2*, M65.0*, M65.1*, M71.1*, M90.0*, M90.1*, M90.2*) 3) 주요 감염성 질환(A00-B99, J09-J18)	감염성 질환으로 명시된 진단코드는 제외

이상반응 분석 질환(44개)	사례정의	ICD-10	수가코드	제외기준	비고
림프절염	코로나19백신 접종 4주 이내 주상병 혹은 부상병에 림프절염 관련 코드가 포함된 경우	(D36.0) 림프절 (I88) 비특이적 림프절염 (I89) 림프관 및 림프절의 기타 비감염성 장애 (L04) 급성 림프절염 (R59) 림프절비대		- 림프절염 진단 후 3개월 이내 림프절염의 명확한 원인이 규명되어 아래와 같이 진단된 경우 (A15.4) 세균학적 및 조직학적으로 확인된 흉곽내림프절의 결핵 (A16.3) 세균학적 또는 조직학적확인에 대한 언급이 없는 흉곽내림프절의 결핵 (A18.2) 결핵성 말초림프절병증 (A18.3) 장, 복막 및 장간막 림프절의 결핵 (A20.0) 림프절형페스트 (A21.0) 궤양림프절야생토끼병 (A21.1) 눈림프절야생토끼병 (A55) 클라미디아림프육아종(성병성) (B21.1) 버킷림프종을 유발한 사람 면역 결핍 바이러스병 (B21.2) 기타 유형의 비호지킨림프종을 유발한 사람 면역 결핍 바이러스병 (B21.3) 림프성, 조혈성 및 관련조직의 기타 악성신생물을 유발한 사람 면역 결핍 바이러스병 (B23.1) (지속성) 전신 림프선병증을 유발한 사람 면역 결핍 바이러스병 (B42.1) 림프피부스포로트릭스증 (C00-75) 림프, 조혈 및 관련조직을 제외한 특정부위의, 원발성이라고 정해졌거나 또는 추정되는 악성신생물 (C46.3) 림프절의 카포시육종 (C77) 림프절의 이차성 및 상세불명의 악성신생물 (C81-96) 림프, 조혈 및 관련조직의 악성신생물 (D18) 모든부위의 혈관종 및 림프관종 (D47) 림프, 조혈 및 관련조직의 행동 양식 불명 및 미상의 기타 신생물 (D86.1) 림프절의 사르코이드증 (D86.2) 림프절의 사르코이드증을 동반한 폐의 사르코이드증 (I97.2) 유방 절제 후 림프 부종증후군 (K93.0) 장, 복막 및 장간막림프절의 결핵성 장애(A18.3-†)	
대상포진	1) 주상병 또는 부상병에 대상포진 관련 상병이 있으며 AND 2) 항바이러스제 처방이 있는 경우 acyclovir (J05AB01) famciclovir (J05AB09) valacyclovir (J05AB11)	(B02) 대상포진 (B02.0) 대상포진뇌염(G05.1*) (B02.1) 대상포진수막염(G02.0*) (B02.2) 기타 신경계통 침범을 동반한 대상포진 (B02.3) 대상포진눈병 (B02.7) 파종성대상포진 (B02.8) 기타 합병증을 동반한 대상포진 (B02.9) 합병증이 없는 대상포진 (G02.0) 달리 분류된 바이러스 질환에서의 수막염 (G05.1) 달리 분류된 바이러스 질환에서의 뇌염, 척수염 및 뇌척수염 (G53.0) 대상포진 후 신경통(B02.2†) (H03.1) 달리 분류된 기타 감염성질환의 눈꺼풀침범 (H13.1) 달리 분류된 감염성 및 기생충성질환에서의 결막염 (H19.0) 달리 분류된 질환에서의 공막염 및 상공막염 (H22.0) 달리 분류된 감염성 및 기생충성질환에서의 홍채섬모체염 (H62.1) 달리 분류된 바이러스 질환에서의 외이도염		- 관찰 기간 이전에 대상포진 진단 환자	
염증성근육병증	주상병으로 염증성근육병증을 진단받고 희귀 난치 질환산정 특례 적용 환자	(M330/V137) 연소성 피부근염/juvenile dermatomyositis (JDM) (M331/V137orM339/V137) 피부근염/dermatomyositis (DM) (M332/V137) 다발근염/polymyositis (PM) (G724/V900) 봉입체근염 inclusionbodymyositis (IBM)		- 확인된 염증성근육병 발생 이전(2002년부터)에 염증성근육병(주상병, 제1부상병)으로 내원한 이력이 있는 환자 - 확인된 염증성근육병 발생 45일 이내 코로나19 확진 환자	* 희귀난치질환 산정특례 V137 코드 적용환자 및 G724 적용 환자

이상반응 분석 질환(44개)	사례정의	ICD-10	수가코드	제외기준	비고
다형홍반	주상병으로 다형홍반을 진단받고, 코로나 백신 이외에 다른 원인들을 모두 배제할 수 있는 환자	(L51) 다형홍반 (L51.0) 비수포성 다형홍반 (L51.1) 수포성 다형홍반 (L51.2) 독성표피괴사용해(라이엘) (L51.8) 기타 다형홍반 (L51.9) 상세불명의 다형홍반	<skin biopsy> C5602, C5603, C8531, C8501	- 관찰기간 이전 다형홍반 진단 환자 - 다형홍반 진단 8주 전–관찰기간 내부상병으로 'herpes simplex infection (A60, B00)', 'mycoplasma infection (A49.3, B96.0, J15.J20.0)'으로 진단된 환자 - 다형홍반 진단 8주 전 다음약물을 처방받은 환자 • 설파계열 (sulfamethoxazole, sulfadiazine, sulfapyridine, sulfadoxine, cotrimoxazole 등), 항경련제 (carbamazepine, lamotrigine, phenobarbital, phenytoin, phenylbutazone 등), 비스테로이드 항염증제 (NSAID) (oxicam, diclofenac 등), Allopurinol, Nevirapine, 항생제 (aminopenicillins, cephalosporins, quinolones, cyclins, macrolides) - 다형홍반 진단 8주 전 코로나19백신 외 다른 백신을 처방받은 환자 - 기존 lupus erythematosus (L93, M32), graft versus host disease (T86) 진단 이력이 있는 환자 - 관찰기간 내 다형홍반 발생 전 28일 이내 코로나19 확진 환자	* 추가 분석 요청 -피부조직 검사를 시행한 환자(skinbiopsy 수가 코드 처방된 경우) -상병 L51.1, L51.2에 해당하는 환자 * 제외 기준 중 언급한 약물은 설파계약물, 항경련제, NSAID 등의 약물종류로 제시하였는데 이와 같이 각 종류별로 코드지정이 가능한지, 개별 약물을 각각 지정해 주어야 하는지
동상 유사 병변	주상병 또는 모든 부상병에 동상 유사 병변(ICD-10: 동상 유사 병변 chilblains (T691))으로 진단받은 환자	(T691) 동상 유사 병변	<D-dimer> D1071, D1072, D1073	- 관찰기간(observation period) 이전 동상유사병변 (T691), Chilblain lupus (L932), sarcoidosis of skin (Lupus pernio) (D863) 또는 Raynaud's phenomenon (Raynaud's disease) (I730) 진단 환자 - 관찰기간 내 동상유사병변 발생 전 28일 이내 코로나19 확진 환자	*추가 분석 요청 -D-dimer 검사를 시행한 환자
단일 장기혈관염 (피부혈관염)	코로나 백신 접종일 이후 다음의 피부혈관염 상병 (D69.0, L95.0, L95.8, L95.9, L98.2, R23.3) 중 하나 이상을 주상병 또는 부상병으로 외래/입원에서 진단받은 자	(D69.0) 알러지자반증(헤노흐-쉔라인자반 포함) (L95) 달리 분류되지 않은 피부에 한정된 혈관염 (L95.0) 울혈반모양 혈관염 (L95.8) 기타 피부에 한정된 혈관염 (L95.9) 상세 불명의 피부에 한정된 혈관염 (L98.2) 발열성호중구피부증[스위트] (R.23.3) 자발반출혈		- 관찰 기간 이전 피부혈관염(D69.0, L95.0, L95.8, L95.9, L98.2, R23.3)으로 진단된 자 - 확인된 피부혈관염 발생전 28일내 코로나19 확진환자 - 확인된 피부혈관염 발생 이전 365일 이내 피부혈관염의 다른 원인으로 진단된 환자(D89.0, M30, M31, M35.2, M05.2, D89.1, D65) -(D89.0) 양성 고감마글로불린혈증성 자반 -(M30) 결절성 다발동맥염 및 관련 병태 -(M31) 기타 괴사성 혈관병증 -(M35.2) 베체트병 -(M05.2) 류마티스성 혈관염 -(D89.1) 한랭글로불린혈증성 혈관염 -(D65) 파종성 혈관내응고	
탈모	코로나 백신 접종일 이후 다음의 탈모 상병(L630.0, L631.0, L632.0, L638.0, L639.0, L650.0, L651.0) 중 하나 이상을 주상병 또는 부상병으로 외래/입원에서 진단받은 자	(L63.0) 전체 탈모증 (L63.1) 전신탈모증 (L63.2) 뱀모양탈모증 (L63.8) 기타원형탈모증 (L63.9) 상세불명의원형탈모증 (L65.0) 휴지기탈모 (L65.1) 성장기탈모		- 관찰 기간 이전 탈모(L63.0, L63.1, L63.2, L63.8, L63.9, L65.0, L65.1)로 진단된 자 - 확인된 탈모 발생 28일 내 코로나19 확진 환자 - 확인된 탈모 발생 이전 365일 이내 탈모의 다른 원인으로 알려진 질병 이력이 있는 환자(임신, 출산, 갑상선기능저하증, 갑상선기능항진증, 빈혈, 불면증,) -임신(Z33.001.01), (Z321.00) -갑상선기능저하증(E039.000.01) -갑성산기능항진증(E059.001) -(철결핍성) 변혈(D509.000, D649.0001.01) -불면증(G470), (G479)	