

1. 전체사망

1) 전체사망

■ 요약

- ▶ 평가 방법은 3가지로 (1) 코로나19백신 접종자와 특성이 유사한 2019년 20년 인구집단과의 접종기준일 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 혈전증¹⁾, mRNA 백신의 급성심근염²⁾ 등이 대표적이다. 외에도 아나필락시스³⁾ 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 있다⁴⁾⁵⁾. 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.

1) Thrombotic thrombocytopenia after ChAdOx1 nCov-19 vaccination. *New Engl J Med.* 2021; 384: 2092-2101

2) 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

3) 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

4) 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,

5) 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 대조군은 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)⁶⁾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)과 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.
- 또한 코로나19백신 접종은 고위험군에게 더 권고되고 있으며, 특히 고연령층에서 접종

6) 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.

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 4-3-1. 대조군에 따른 연구설계의 장단점과 적용 가능 집단

대조군/연구설계	장점	단점	적용가능집단
외래 기반 역사 대조군 (2019-20년과 기준일자 이후 사망률 비교)	<ul style="list-style-type: none"> • 충분한 수의 대조군을 확보 • 접종 당시 건강상태 및 미입원상태임을 확인 	<ul style="list-style-type: none"> • 접종 가능 여부 및 접종 기준에 따른 교란 발생가능성(고연령층) 	<ul style="list-style-type: none"> • 상대적 저연령층의 사망 감시에 활용 가능
자기 대조 연구	<ul style="list-style-type: none"> • 연구설계의 자연적 특성으로 성별, 연령, 기저질환 등 교란변수 작용이 최소화 	<ul style="list-style-type: none"> • 충분한 관찰 시간을 확보하기 어려움 • 2회 접종에 대한 고려 등 연구설계가 까다로움 • 접종 후 대조구간은 시간 경과에 따라 사망률이 자연 증가할 가능성이 있다. 	<ul style="list-style-type: none"> • 충분한 관찰시간이 확보된 집단 • 고연령층은 시간 경과에 따른 사망 증가, 기저질환 별 조기 사망가능성 등 결과해석의 어려움
인플루엔자백신 접종자를 대조군으로 한 연구	<ul style="list-style-type: none"> • 접종 기준, 접종 당시 건강상태에 대한 고려가 가능 • 고연령층에 대한 집중적 평가가 가능 	<ul style="list-style-type: none"> • 저연령층의 대조군 확보가 어렵다. • 인플루엔자 접종자의 상대적으로 우수한 건강행태 및 건강상태가 교란으로 작용 	<ul style="list-style-type: none"> • 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

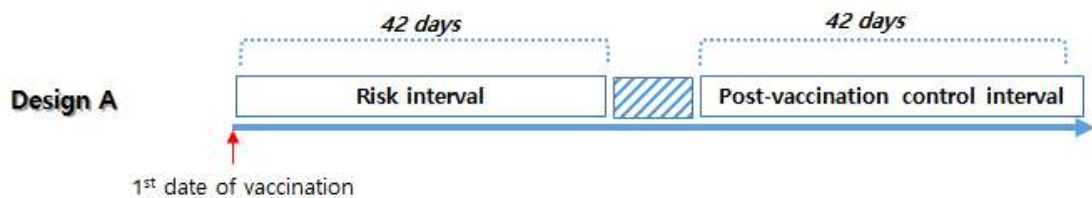
(2) 자기 대조 연구 (Self Controlled Risk Interval study;SCRI)

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

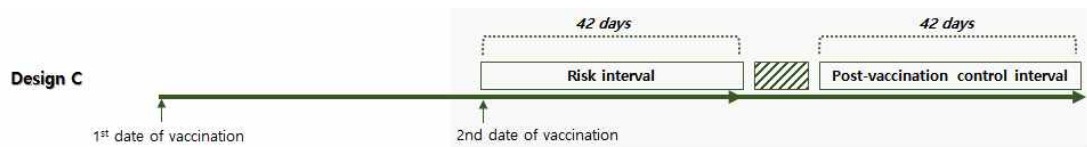
㉠ 연구설계 1. 1회 접종자의 자기 대조



- 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	<ul style="list-style-type: none"> • 연구대상자의 기본 정보 기술 • 연구대상자의 투여백신의 특성기술 • 대상자 특성 및 투여백신의 종류에 따른 Time to event
2	발생률비	<ul style="list-style-type: none"> • 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 4-3-2. 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 4-3-3. 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 4-3-4. 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%	0.023%
사망률비		0.433(0.390-0.480)	0.467(0.436-0.500)

표 4-3-5. 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 4-3-6. 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	0.800	0.816	0.511	0.403
	30-39세	972,525	14	35	28	58	0.500	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 4-3-7. 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 4-3-8. 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 4-3-9. 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

㉔ 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, 접종시기, 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 4-3-10. 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 4-3-11. 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	<.0001
		6~8월	0.96	0.92	1.00	0.039
		9월 이후	0.65	0.58	0.73	<.0001
	AstraZeneca	성별	남성	0.80	0.77	0.84
여성			0.90	0.86	0.94	<.0001
연령대		40세 미만	0.89	0.55	1.43	0.628
		40-59세	0.90	0.78	1.05	0.198

구분			대조구간 대비 위험구간의 사망률비			
			사망률비	95%신뢰구간		P-value
	접종일	60세 이상	0.85	0.82	0.88	<.0001
		2~5월	0.92	0.88	0.96	0.0002
		6~8월	0.76	0.72	0.80	<.0001
		9월 이후	0.76	0.58	1.00	0.048
Pfizer	성별	남성	1.54	1.44	1.66	<.0001
		여성	1.67	1.52	1.84	<.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	<.0001
	접종일	2~5월	2.61	2.35	2.90	<.0001
6~8월		1.54	1.42	1.67	<.0001	
9월 이후		0.60	0.52	0.70	<.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	<.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 4-3-12. 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
	50-59	1,928,967	16.75
	60-69	474,479	4.12

1회 접종		N	% 또는 표준편차
	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

㉔ 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 4-3-13. 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	<.0001
	Pfizer 2회	0.53	0.51	0.55	<.0001
	Moderna 2회	0.84	0.65	1.09	0.186
	AstraZeneca 2회	0.64	0.62	0.66	<.0001
	AstraZeneca 접종 후 교차접종	0.63	0.52	0.76	<.0001

표 4-3-14. 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	<.0001
		여성	0.53	0.50	0.56	<.0001
	연령대	40세 미만	1.05	0.74	1.48	0.790

구분			대조구간 대비 위험구간의 사망률비				
			사망률비	95% 신뢰구간		P-value	
		40-59세	0.74	0.65	0.86	<.0001	
		60세 이상	0.51	0.49	0.54	<.0001	
		접종일	2~5월	0.52	0.50	0.54	<.0001
			6월 이후	0.64	0.58	0.71	<.0001
		성별	남성	0.53	0.50	0.56	<.0001
			여성	0.53	0.49	0.56	<.0001
Pfizer 2회	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	<.0001	
	접종일	2~5월	0.52	0.50	0.54	<.0001	
		6월 이후	0.62	0.55	0.69	<.0001	
	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	<.0001	
		여성	0.66	0.63	0.69	<.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	<.0001	
	접종일	2~5월	0.66	0.63	0.69	<.0001	
6~8월		0.60	0.57	0.64	<.0001		
9월 이후		-	-	-	-		
AstraZeneca 1회 후 교차접종	성별	남성	0.67	0.53	0.83	0.00	
		여성	0.55	0.39	0.78	0.00	
	연령대	40세 미만	0.96	0.55	1.68	0.89	
		40-59세	0.50	0.37	0.67	<.0001	
		60세 이상	0.69	0.53	0.89	0.0003	
	접종일	2~5월	0.66	0.54	0.81	<.0001	
6~8월		0.47	0.29	0.76	0.002		
9월 이후							

표 4-3-15. 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 4-3-16. 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

AstraZeneca 1회 접종 후 2회 접종		N	% 또는 표준편차
	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 4-3-17. 인플루엔자백신 접종자와 코로나19백신 1회 접종 이후 사망률 비교

구분	대상인구	접종자		대조군		사망률비		<i>P</i> -value (Mid- <i>P</i> exact)		
		14일 이내 사망	28일 이내 사망	14일 이내 사망	28일 이내 사망	14일	28일			
남 성	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
여 성	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 4-3-18. 인플루엔자백신 접종자와 코로나19백신 2회 접종 이후 사망률 비교

구분	대상인구	접종자		대조군		사망률비		<i>P</i> -value (Mid- <i>P</i> exact)		
		14일 이내 사망	28일 이내 사망	14일 이내 사망	28일 이내 사망	14일	28일			
남 성	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
여 성	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. 인플루엔자백신접종군)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 국내외 연구결과에서 존재하고, 이외 알려지지 않은 매우 드물지만 중증인 이상반응과 장기 이상반응에 대한 감시는 반드시 수행되어야 한다.

표 4-3-19. 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