「2022년도 코로나19백신안전성및평가연구센터운영」

패혈증 분석 결과보고서

2023.04.27.

코로나19백신안전성연구센터
COVID-19 Vaccine Safety Research Center

대한민국의학한림원
National Academy of Medicine of Korea

▌abstract(요약)

- COVID-19 백신 접종과 패혈증 사이의 통계적 연과성을 평가하기 위해 질병관리청과 국민건강보험공단 자료를 결합한 K-COV-N 데이터베이스를 활용하여 백신 접종 후의 패혈증 위험 증가 및 미접종자와의 비교, 플랫폼간의 비교를 실시함
- 백신 접종 후 패혈증 사이의 통계적 인과성은 1) 백신 접종 후 위험기간(접종후 42일)과 위험 기간 경과 후 대조기간 (위험기간 7일 경과 후 42일)의 패혈증 발생율, 2) 대상 임상시험 모사를 활용한 바이러스 전달체 백신과 mRNA 백신의 발생 위험 비교로 실시 되었음
- 전체 인구 집단에서 대조 기간 대비 위험기간의 발생율은 0.99배(95%신뢰구간 0.93-1.06)으로 통계적으로 유의한 변화가 관찰되지 않았음, 아스트라제네카 백신과 mRNA 플랫폼 백신과의 관련성 비교에서도 전체연령에서 mRNA 플랫폼 백신 대비 아스트라제네카 백신의 위험비가 1.04배(95%신뢰구간 0.91-1.20)으로 통계적으로 유의한 변화가 관찰되지 않았음
- 두 연구 설계에서 나타나는 연령집단별 위험도의 변화는 이 특정 인구집단만을 대상으로 연구를 수행할 경우 선택편견이 발생할 가능성을 보여주고 있음

Keywords: 코로나19, 코로나19백신

1. 연관성분석

1) 연구방법

본 연구는 자기대조위험구간연구(Self Controlled Risk Interval study, SCRI)과 임상시험 모사(Target trial emulation,TTE), 총 2개의 연구디자인을 통해 COVID-19백신 접종 이후 패혈증의 발생위험을 분석하였다.

2) 사례정의

아래 (1)패혈증 혹은 (2)패혈성쇼크에 해당하는 자.

(1) 패혈증: 다음 모두를 만족하는 경우

① 주상병 또는 부상병에 감염증(ICD-10 코드의 감염증, 표 1)이 있고

② 주사 항생제의 처방(ATC코드 J01)을 받았으며

③ 최소 한 개 이상의 장기부전(ICD-10 코드의 장기부전, 표 2)이 있거나, [혈액투석] 혹은 [인공호흡 및 응급처치](표 3)가 이루어진 경우

(2) 패혈성쇼크: 다음 두가지를 만족하는 경우

① 주상병 또는 부상병에 패혈성 쇼크의 진단코드(R57.2)가 있고

② 승압제 주사 처치가 하나 이상 있음(ATC 코드: Norepinephrine (C01C03), Dopamine (C01C04), Dobutamine (C01C07), Epinephrine (C01CA24), Vasopressin (H01BA01))

※ 대상자 제외 기준

- 관찰기간 이전 패혈증 폐혈성쇼크 진단환자

- 확인된 패혈증 패혈성쇼크 발생 이전에 코로나 19 확진 환자
- 관찰기간 이전부터 신대치요법을 받는 경우(수가코트 O7020 또는 O9991 또는 산정특례 V001)에는 패혈증 사례정의 신장 장기부전에서 제외
- 관찰기간 이전부터 보조적 호흡기치료를 받는 경우(경피적기관카테터삽입 및 인공호흡, M5830)에는 패혈증 사례정의 호흡기 장기부전에서 제외

표 1 ICD-10 codes used for identification of infectious condition

A00, Cholera;
A01, Typhoid and paratyphoid fevers;
A02, Other salmonella infections;
A03, Shigellosis;
A04, Other bacterial intestinal infections;
A05, Other bacterial foodborne intoxications, not elsewhere classified (NEC);
A09, Other gastroenteritis and colitis of infectious and unspecified origin;
A20, Plague;
A21, Tularaemia;
A23, Brucellosis;
A24, Glanders and Melioidosis;
A25, Rat-bite fevers;
A26, Erysipeloid;
A27, Leptospirosis;
A28, Other zoonotic bacterial diseases, NEC;
A31, Infection due to other mycobacteria;
A32, Listeriosis;
A35, Other tetanus;
A36, Diphtheria;
A37, Whooping cough;
A38, Scarlet fever;
A39, Meningococcal infection;
A40, Streptococcal sepsis;
A41, Other sepsis;
A42, Actinomycosis;
A43, Nocardiosis;
A44, Bartonellosis;
A46, Erysipelas;
A48, Other bacterial diseases, NEC;
A49, Bacterial infection of unspecified site;
A54, Gonococcal infection;
A55, Chlamydial lymphogranuloma (venereum);
A56, Other sexually transmitted chlamydial diseases;
A57, Chancroid;
A58, Granuloma inguinale;
A63, Other predominantly sexually transmitted diseases, NEC;
A64, Unspecified sexually transmitted disease;
A68, Relapsing fevers;
A69, Other spirochaetal infections;
A70, Chlamydia psittaci infection;
A74, Other diseases caused by chlamydiae;
A75, Typhus fever;
A77, Spotted fever (tick-borne rickettsioses);
A78, Q fever;
A79, Other rickettsioses;
B37, Candidiasis;
B38, Coccidioidomycosis;

B39, Histoplasmosis;
B40, Blastomycosis;
B41, Paracoccidioidomycosis;
B42, Sporotrichosis;
B43, Chromomycosis and pheomycotic abscess;
B44, Aspergillosis;
B45, Cryptococcosis;
B46, Zygomycosis;
B48, Other mycoses, NEC;
B49, Unspecified mycosis;
B99, Other and unspecified infectious diseases;
D71, Progressive septic granulomatosis;
G00, Bacterial meningitis, NEC;
G01, Meningitis in bacterial diseases classified elsewhere;
G02, Meningitis in other infectious and parasitic diseases classified elsewhere;
G03, Meningitis due to other and unspecified causes;
G04, Encephalitis, myelitis and encephalomyelitis;
G05, Encephalitis, myelitis and encephalomyelitis in diseases classified elsewhere;
G06, Intracranial and intraspinal abscess and granuloma;
G07, Intracranial and intraspinal abscess and granuloma in diseases classified elsewhere;
G08, Intracranial and intraspinal phlebitis and thrombophlebitis;
H66, Suppurative and unspecified otitis media;
H67, Otitis media in diseases classified elsewhere;
H70, Mastoiditis and related conditions;
I30, Acute pericarditis;
I32, Pericarditis in diseases classified elsewhere;
I33, Acute and subacute endocarditis;
I38, Endocarditis, valve unspecified;
I39, Endocarditis and heart valve disorders in disease classified elsewhere;
I80, Phlebitis and thrombophlebitis;
I88, Nonspecific lymphadenitis;
I891, Lymphangitis;
J01, Acute sinusitis;
J02, Acute pharyngitis;
J03, Acute tonsillitis;
J04, Acute laryngitis and tracheitis;
J05, Acute obstructive laryngitis (croup) and epiglottitis;
J13, Pneumonia due to Streptococcus pneumoniae;
J14, Pneumonia due to Hemophilus influenzae;
J15, Bacterial pneumonia, NEC;
J16, Pneumonia due to other infectious organisms, NEC;
J17, Pneumonia in diseases classified elsewhere;
J18, Pneumonia, organism unspecified;
J20, Acute bronchitis;
J21, Acute bronchiolitis;
J22, Unspecified acute lower respiratory infection;
J340, Abscess, furuncle and carbuncle of nose;
J36, Peritonsillar abscess;
J85, Abscess of lung and mediastinum;
J86, Pyothorax;
J90, Pleurisy with effusion;
J91, Pleural effusion in conditions classified elsewhere;
K35, Acute appendicitis;
K36, Other appendicitis;
K37, Unspecified appendicitis;
K57, Diverticulitis of intestine (small, large);

K60, Fissure and fistula of anal and rectal regions;
K61, Abscess of anal and rectal regions;
K630, Abscess of intestine;
K631, Perforation of intestine (nontraumatic);
K632, Fistula of intestine;
K65, Peritonitis;
K67, Disorders of peritoneum in infectious diseases classified elsewhere;
K75, Other inflammatory liver diseases;
K81, Cholecystitis;
K85, Acute pancreatitis;
L00, Staphylococcal scalded skin syndrome;
L01, Impetigo;
L02, Cutaneous abscess, furuncle and carbuncle;
L03, Cellulitis;
L04, Acute lymphadenitis;
L08, Other local infections of skin and subcutaneous tissue;
M00, Pyogenic arthritis;
M01, Direct infections of joint in infectious and parasitic diseases classified elsewhere;
M86, Osteomyelitis;
N10, Acute pyelonephritis;
N12, Pyelonephritis NOS;
N20, Calculous pyelonephritis;
N41, Inflammatory diseases of prostate;
N45, Orchitis and epididymitis;
N49, Inflammatory disorders of male genital organs, NEC;
N61, Inflammatory disorders of breast;
N70, Salpingitis and oophoritis;
N71, Inflammatory disease of uterus, except cervix;
N72, Inflammatory disease of cervix uteri;
N73, Other female pelvic inflammatory diseases;
N74, Female pelvic inflammatory disorders in diseases classified elsewhere;
N76, Other inflammation of vagina and vulva;
N77, Vulvovaginal ulceration and inflammation in diseases classified elsewhere;
N82, Fistulae involving female genital tract;
R02, Gangrene, NEC;
R50, Fever of other and unknown origin;
R65, Systemic Inflammatory Response Syndrome;
U80, Agent resistant to penicillin and related antibiotics;
U81, Agent resistant to vancomycin and related antibiotics;
U88, Agent resistant to multiple antibiotics;
U89, Agent resistant to other and unspecified antibiotic
D733, Abscess of spleen;
D738, Perisplenitis;
E060, Abscess of thyroid;
E321, Abscess of thymus;
H050, Acute inflammation of orbit;
H440, Purulent endophthalmitis;
H441, Other endophthalmitis;
H600, Abscess of external ear;
H601, Cellulitis of external ear;
H602, Malignant otitis externa;
H603, Other infective otitis externa;
H608, Other otitis externa;
H609, Otitis externa, unspecified;
H610, Perichondritis of external ear;
H620, Otitis externa in bacterial diseases classified elsewhere;

H622, Otitis externa in mycoses;
H623, Otitis externa in other infectious and parasitic diseases classified elsewhere;
H624, Otitis externa in other diseases classified elsewhere;
I518, Carditis (acute, chronic);
I831, Varicose veins of lower extremities with inflammation;
I832, Varicose veins of lower extremities with both ulcer and inflammation;
H750, Mastoiditis in infectious and parasitic diseases classified elsewhere;
J383, Abscess of vocal cord(s);
J387, Abscess of larynx;
J390, Retropharyngeal and parapharyngeal abscess;
J391, Other abscess of pharynx;
J440, Chronic obstructive pulmonary disease with acute lower respiratory infection;
J441, Chronic obstructive pulmonary disease with acute exacerbation, unspecified;
J690, Pneumonitis due to food and vomit;
J950, Sepsis of tracheostomy stoma;
J985, Mediastinitis;
J986, Diaphragmatitis;
K044, Acute apical periodontitis of pulpal origin;
K046, Periapical abscess with sinus;
K047, Periapical abscess without sinus;
K050, Acute gingivitis;
K052, Acute periodontitis;
K102, Inflammatory conditions of jaws;
K103, Alveolitis of jaws;
K112, Sialoadenitis;
K113, Abscess of salivary gland;
K122, Cellulitis and abscess of mouth;
K140, Abscess of tongue;
K221, Fungal ulcer of oesophagus;
K223, Perforation of oesophagus;
K251, Acute gastric ulcer with perforation;
K252, Acute gastric ulcer with both hemorrhage and perforation;
K255, Chronic or unspecified gastric ulcer with perforation;
K256, Chronic or unspecified gastric ulcer with both hemorrhage and perforation;
K261, Acute duodenal ulcer with perforation;
K262, Acute duodenal ulcer with both hemorrhage and perforation;
K265, Chronic or unspecified duodenal ulcer with perforation;
K266, Chronic or unspecified duodenal ulcer with both hemorrhage and perforation;
K271, Acute peptic ulcer, site unspecified with perforation;
K272, Acute peptic ulcer, site unspecified with both hemorrhage and perforation;
K275, Chronic or unspecified peptic ulcer, site unspecified with perforation;
K276, Chronic or unspecified peptic ulcer, site unspecified with both hemorrhage and perforation;
K281, Acute gastrojejunal ulcer with perforation;
K282, Acute gastrojejunal ulcer with both hemorrhage and perforation;
K285, Chronic or unspecified gastrojejunal ulcer with perforation;
K286, Chronic or unspecified gastrojejunal ulcer with both hemorrhage and perforation;
K383, Fistula of appendix;
K388, Intussusception of appendix;
K401, Bilateral inguinal hernia, with gangrene;
K404, Unilateral or unspecified inguinal hernia, with gangrene;
K411, Bilateral femoral hernia, with gangrene;
K414, Unilateral or unspecified femoral hernia, with gangrene;
K421, Umbilical hernia with gangrene;
K431, Ventral hernia with gangrene;
K441, Diaphragmatic hernia with gangrene;
K451, Other specified abdominal hernia with gangrene;

K461, Unspecified abdominal hernia with gangrene;
K550, Acute vascular disorders of intestine;
K551, Chronic vascular disorders of intestine;
K559, Vascular disorders of intestine, unspecified;
K561, intussusception;
K562, Volvulus;
K563, Gallstone ileus;
K564, Other impaction of intestine;
K565, Intestine adhesions (bands) with obstruction;
K566, Other and unspecified intestinal obstruction;
K567, Ileus, unspecified;
K770, Liver disorders in infectious and parasitic diseases classified elsewhere;
K800, Calculus of gallbladder with acute cholecystitis;
K801, Calculus of gallbladder with other cholecystitis;
K803, Calculus of bile duct with cholangitis;
K804, Calculus of bile duct with cholecystitis;
K820, Obstruction of gallbladder;
K822, Perforation of gallbladder;
K823, Fistula of gallbladder;
K830, Cholangitis;
K831, Obstruction of bile duct;
K832, Perforation of bile duct;
K833, Fistula of bile duct;
K868, Pancreatic necrosis not otherwise specified (NOS);
K931, Megacolon in Chagas' disease (B57.3+);
L050, Pilonidal cyst with abscess;
M462, Osteomyelitis of vertebra;
M463, Infection of intervertebral disc (pyogenic);
M464, Discitis, unspecified;
M465, Other infective spondylopathies;
M491, Brucella spondylitis (A23.-+);
M492, Enterobacterial spondylitis (A01-A04+);
M493, Spondylopathy in other infectious and parasitic diseases classified elsewhere;
M600, Infective myositis;
M630, Myositis in bacterial diseases classified elsewhere;
M632, Myositis in other infectious diseases classified elsewhere;
M650, Abscess of tendon sheath;
M651, Other infective (teno) synovitis;
M680, Synovitis and tenosynovitis in bacterial diseases classified elsewhere;
M710, Abscess of bursa;
M711, Other infective bursitis;
M715, Other bursitis NEC;
M719, Bursitis NOS;
M726, Necrotising fasciitis;
M728, Abscess of fascia;
M730, Gonococcal bursitis (A54.4+);
M901, Periostitis in other infectious diseases classified elsewhere;
M902, Osteopathy in other infectious diseases classified elsewhere;
N136, Pyonephrosis;
N151, Renal and perinephric abscess;
N159, Infection of kidney, NOS;
N390, Urinary tract infection, site not specified;
N482, Other inflammatory disorders of penis;
N510, Gonococcal prostatitis (A54.2+);
N511, Chlamydial epididymitis (A56.1+);
N512, Balanitis in diseases classified elsewhere;

N431, Infected hydrocele;
N751, Abscess of Bartholin's gland;
N758, Bartholinitis;
N980, Infection associated with artificial insemination;
T793, Post-traumatic wound infection, NEC;
T801, Phlebitis following infusion, transfusion and therapeutic injection;
T802, Infections following infusion, transfusion and therapeutic injection;
T814, Infection following a procedure, NEC;
T826, Infection and inflammatory reaction due to cardiac valve prosthesis;
T827, Infection and inflammatory reaction due to other cardiac and vascular devices, implants and grafts;
T835, Infection and inflammatory reaction due to prosthetic device, implant and graft in urinary system;
T836, Infection and inflammatory reaction due to prosthetic device, implant and graft in genital tract;
T845, Infection and inflammatory reaction due to internal joint prosthesis;
T846, Infection and inflammatory reaction due to internal fixation device (any site);
T847, Infection and inflammatory reaction due to other internal orthopedic prosthetic devices, implants and grafts;
T857, Infection and inflammatory reaction due to other internal prosthetic devices, implants and grafts;
T874, Infection of amputation stump; T880, Infection following immunization;
R572, Septic shock;
R578, Endotoxic shock;
R091, Pleurisy;

Table 2 ICD-10 based classification of organ dysfunction

I95, Hypotension
J80, Adult respiratory distress syndrome
J81, Pulmonary edema
J96, Respiratory failure, NEC
F05, Delirium, not induced by alcohol and other psychoactive substances
F06, Other mental disorders due to brain damage and dysfunction and to physical disease
F09, Organic psychosis NOS
R40, Somnolence, stupor and coma
D65, Disseminated intravascular coagulation (defibrination syndrome)
D68, Other coagulation defects
D69, Purpura and other hemorrhagic conditions
K72, Hepatic failure, NEC
R17, Unspecified jaundice
N17, Acute renal failure
N19, Unspecified renal failure
R34, Anuria and oliguria
R572, Septic shock
I958, Other hypotension
I959, Hypotension, unspecified
R578, Other shock
R579, Shock, unspecified
T811, Shock (endotoxic, hypovolemic) during or following a procedure
J960, Acute respiratory failure
J969, Respiratory failure, unspecified
R090, Hypoxemia
R230, Cyanosis
Z991, Dependence on respirator
G931, Anoxic brain damage, NEC
G934, Encephalopathy, unspecified

G938, Metabolic encephalopathy
R400, Somnolence
R401, Stupor
R410, Disorientation, unspecified
D688, Other specified coagulation defects
D689, Coagulation defect, unspecified
D695, Secondary thrombocytopenia
D696, Thrombocytopenia, unspecified
R233, Spontaneous ecchymoses
R791, Abnormal coagulation lab
K762, Central hemorrhagic necrosis of liver
K763, Infarction of liver
N990, Postprocedural renal failure
R944, Abnormal results of kidney function studies
Z992, Dependence on renal dialysis
E872, Acidosis

Table 3 혈액투석, 인공호흡 및 응급처치 수가(행위 코드)

구분	수가(행위)코드
혈액 투석	O7015, O7016, O7017, O7018,O7020
인공호흡 및 응급처치	OM0581, M0582, M0583, M0586, M0587, M0588, M0859, M5830, M5857, M5859

※ Study design #1. Self Controlled Risk Interval study(SCRI)

(1) 개요

○ 해외 연구결과에서 바이러스 전달체 백신에서의 위험성 증가가 보고된 사례가 있으나, mRNA백신에서는 위험성 증가의 근거가 뚜렷하지 않다. 그러나 현재까지 국내 자료를 바탕으로 COVID-19 백신 접종 후 발생하는 패혈증에 대한 역학적 위험 평가는 수행되지 않았으며, 면밀한 인과성 평가가 요구된다.

○ 특정 노출에 대해 가장 교란 비뚤림이 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.

○ 본 연구는 접종 전 대조군과 접종 후 대조군을 모두 활용하여 백신 접종 1회 이상 투여군에 대하여 패혈증 발생률 비(Incidence rate ratio, IRR)를 평가하였다.

(2) 연구방법

① 인구집단 및 자료원

○ 본 연구에서는 국민건강보험공단이 제공하는 건강보험청구자료를 전국민의 백신 접종 전후 이상반응 감시를 위한 자료원으로 활용한다.

○ 백신 접종력은 질병관리청이 제공하는 COVID-19 백신 접종력을 활용한다.

○ COVID-19 백신 접종자는 2021년 4월 1일부터 9월 30일까지 1차 이상 접종된 사람으로 정의한다.

○ 자료원 : 질병관리청 COVID-19 접종 등록 정보(2021.02.26.~2022.12.31)와 국민건강보험공단의 청구데이터베이스 연계 자료원(2002.01.01.~2022.12.31.)

③ 연구기간 : COVID-19 백신이 긴급승인된 2021년 2월 26일부터 데이터 활용 가능 시기까지

④ 분석 내용

○ 연구설계: 자기대조위험구간연구 (Self-controlled risk interval design)

- 본 연구의 Interval period는 42일로 정의하며, 1차 접종일로부터 42일을 위험구간(Risk interval risk period), 1차 접종 전 washout 기간(7일)을 제외한 42일을 접종 전 대조구간(Pre-vaccination control interval; pre-control period), 위험구간 이후 washout(7일) 기간을 제외한 42일을 접종 후 대조구간(Post-vaccination control interval; post-control period)로 정의하였다.

* 발생률 비(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)

○ 연구 대상

선정기준	코로나 19 접종등록 정보를 기준으로 2021년 4월 1일부터 9월 30일까지 1차 이상 접종이력이 있는 자
제외기준	• 접종일 기준, 18세 미만 • 백신 접종 이력이 2차만 있는 경우 • 외국인 • 동일차수 중복 • 관찰기간(observation period)이전 심부정맥혈전증(혈소판 감소증이 없는) 및 패혈증 진단환자 • 접종이력에 따른 제외기준

④ 주요 노출 : 관찰기간 내 모든 코로나19백신 접종

⑤ 발생률 비 측정: 연령대에 따른 주요 Vaccine의 종류(제조사)에 따라 분석 수행

(3) 분석결과

본 연구는 백신 1회 접종 직후 위험 구간(접종 후 42일까지)과 대조구간(ⓐ 접종 전 -8일~50일), ⓑ 1차 접종 이후 (49~91일)의 패혈증 발생률 비를 비교하였다.

- 동 분석에서 접종 전 대조 구간에서의 패혈증의 결합결과에 대한 발생자 수는 모든 연령군에서 1,691명, 접종 직후 위험 구간의 발생자 수는 421명, 접종 후 위험 구간에서의 발생자 수는 1,708명이었다.
- 모든 연령군에서 접종 전 대조 구간 대비 접종 직후 위험 구간의 발생률 비는 4.01(3.61-4.47)였으며, 연령그룹별 세부분석 결과, 18~59세 Moderna 접종군의 상대위험비(IRR)은 3.72(2.52-5.49), 18~59세 Pfizer 접종 군의 IRR이 3.85(3.07-4.83), 60~74세 Astrazeneca 접종군의 IRR이 3.71(3.12-4.40), 75~85세 Pfizer 접종군의 IRR이 4.60(3.12-4.40)으로 모든 연령군에서 COVID-19 백신 접종이 패혈증의 발생위험을 높일 수 있다는 결과를 보였다(P value<.00001)
- 모든 연령군에서 접종 이후 대조 구간 대비 접종 직전 위험 구간의 발생률 비는 0.99(0.93-1.06)으로 COVID-19 백신 접종이 패혈증의 발생위험에 대한 통계적인 유의성이 나타나지 았았으나, 연령그룹별 세부분석 결과, 18~59세 Moderna 접종군 (IRR: 1.28(1.10-1.50)) 과, 18~59세 Pfizer 접종 군 (IRR: 1.28(1.10-1.50))에서 COVID-19 백신 접종이 패혈증의 발생위험을 높일 수 있다는 결과를 보였다(P value<.00001). 반면, 60~74세 Astrazeneca 접종군의 IRR이 0.92(0.83-1.03) 그리고 75~85세 Pfizer 접종군의 IRR이 0.88(0.79-0.98)으로 COVID-19 백신 접종이 패혈증의 발생위험을 높일 수 있다는 통계적인 근거는 확인되지 않았다.

Table 3 연구대상자 수 및 발생자 수

	연구대상자(N)	Outcome 발생자 수		
		Pre-vaccination control interval	Risk interval	Post-vaccination control interval
All	31,562,181	421	1,691	1,708
- Age at 18 to 59 (Moderna)	5,362,243	32	119	82
- Age at 18 to 59 (Pfizer)	16,329,192	94	362	282
- Age at 60 to 74 (Astrazeneca)	7,440,899	165	612	663
- Age at 75 to 85 (Pfizer)	2,429,847	130	598	681

Table 4 Incidence rate ratio(IRR)

	Risk interval vs, Pre-vaccination control interval				Risk interval vs, Post-vaccination control interval			
	IRR	95% CI		*p*-value	IRR	95% CI		*p*-value
All	4.02	3.61	4.47	<.0001	0.99	0.93	1.06	0.7706
- Age at 18 to 59 (Moderna)	3.72	2.52	5.49	<.0001	1.28	1.10	1.50	0.0017
- Age at 18 to 59 (Pfizer)	3.85	3.07	4.83	<.0001	1.45	1.10	1.92	0.0095
- Age at 60 to 74 (Astrazeneca)	3.71	3.12	4.40	<.0001	0.92	0.83	1.03	0.1533
- Age at 75 to 85 (Pfizer)	4.60	3.81	5.56	<.0001	0.88	0.79	0.98	0.0204

※ *Study design #2. Target trial emulation(TTE)*

개요

○ 1차 년도에는 자기대조환자군(Self controlled case series, SCCS) 연구를 통해 COVID-19백신 접종에 따른 패혈증의 대조 기간 대비 접종 후 위험기간의 발생률 비를 산출하였다.

○ 본 분석에서는 질병관리청의 COVID-19 백신 접종이력과 건강보험공단 청구자료를 연계한 빅데이터를 이용한 관찰연구에, 임상시험 설계(Randomized control trial, RCT)와 유사하게 적용이 가능하도록 고안된 연구방법론인 Target trial emulation(TTE)를 추가로 적용함으로써 COVID-19 백신 접종 여부(Design 2-1)와 백신의 종류(Design 2_2) 따른 패혈증의 발생위험을 산출하였다.

Design 2-1. COVID-19 백신 접종 여부에 따른 패혈증 발생 위험 분석

(1) Intervention

○ COVID-19 vaccination

(2) Subject

○ **(Case)** COVID-19 백신 1차 투여일 기준, 2021년 4월 1일 - 2021년 9월 30일 접종자.

○ **(Control)** Case의 Index date를 기준으로, 과거 5년 이내 진료내역이 있는 자 중, 관찰 기간 내 COVID-19 백신 접종 이력이 없는 자.

Trial group 1 (18-59y)	Trial group 2 (60-74y)	Trial group 3 (75-85y)
• Arm 1: Unvaccinated • Arm 2: Pfizer 1회 접종 • Arm 3: Moderna 1회 접종	• Arm 1: Unvaccinated • Arm 2: Astrazeneca 1회 접종	• Arm 1: Unvaccinated • Arm 2: Pfizer 1회 접종

(3) Index date

○ **(Case)** 2021년 4월 1일 - 2021년 9월 30일(1차 접종일 기준)

○ **(Control)** Case의 Index date(2021년 4월 1일 - 2021년 9월 30일)를 random 배정

(4) Eligible Criteria

① Index date 기준 과거 6개월간 입원력이 없음
② Index date 기준 -7 - -90일 사이 응급실 내원력 없음
③ 모든 대상자는 산정특례 코드(VXXX)를 Index date - 1 ~ - 365일 기준 보유하지 않아야 함

④ HBV(B16), HCV(B17, B18) 감염자는 제외(Index date -1 ~ ALL)

⑤ Index date 5년 이내 Anaphylactic shock 코드 index date 이전 보유자 전체 제외 (T78.2, T88.6, T78.0, T80.5)(Index date -1 ~ -1825)

- Exclusion criteria
  - 장기요양보험서비스 대상자
  - 장애등급이 있는 자
  - Known COVID-19 infection (Index date -1 ~ ALL)
  - 의료 급여
  - 백신 접종 이력이 2차만 있는 경우
  - 외국인
  - 동일차수 중복

(5) Follow-up period

◯ Index date 기준 0-42일

(6) Case-control Matching variables(Nearest greedy, greedy 0.2)

: 모든 변수에 대하여 case/control exact matching

① Age:unit 1

② Sex

③ Coexisting condition
  - Index date기준 과거 1년간 해당 코드 보유(주진단, 부진단 포함, 외래, 입원)
  - 대분류(bold) 기준으로 추출
  - Table 1. Definition of coexisting disease 참조

④ Medical utilization
  - 과거 1년간 외래 총횟수 (0, 1-5, 6-10, 11-15, 16회 이상)
  - 과거 1년간 입원 횟수(의과 에피소드 구축)
  - 과거 1년간 응급실 내원 횟수

⑤ Number of concurrent drugs
  - 주성분코드 4자리(동일 성분)로 grouping
  - Index date 기준 현재 투여 중인 경구 약제 개수
  - Unit; 0,1,3,5 이상

⑥ 인플루엔자백신 접종 여부(2019 to 2020)

Table 5 Definition of coexisting disease

Disease category	Code
Endocrinopathy	**4개 중분류, 세분류포함 8개**
Diabetes	E10-14
IDDM	*E10*
NIDDM without complication	*E11.9, E12.9, E13.9, E14.9*
NIDDM with complication	*E11.0-8, E12.0-8, E13.0-8, E14.0-8*

Disease category	Code
Thyroid disease	E00-03, E05-06
Hypothyroidism	*E00-03*
Hyperthyroidism	*E05*
Thyroiditis	*E06*
Cushing syndrome	E24
Osteoporosis	M80-82
Cardiac disease	**5개 중분류**
Isolated Hypertension without end organ damage	I10-13, I15 (I11.0, I12. I13 제외) R03.0
Ischemic heart disease	I20-25
Heart failure and cardiomyopathy	I11.0, I13.0, I13.2, I13.9, I42, I43, I50
Valvular heart disease	I05-09, I34-37
Cardiac arrhythmia	I44-45, I47-49, R00.0, R00.1, R00.3, R00.8
Chronic respiratory disease	**6개 중분류**
Chronic upper respiratory disease	J30-31 Chronic rhitnitis J32 Chronic sinusitis J33 Nasal polyp J34.2 J34.3 Nasal septum deviation J35 Chronic tonsilar disease
COPD, Asthma, Bronchiectasis	J40-47, J98.2, J98.3
Environmental lung disease	J60-70, J92
Interstitial lung disease	J84, J99
Chronic respiratory failure and Diaphragm palsy	J96.1 만성호흡부전 J98.6 횡경막장애
Pulmonary vascular disease	I26 (PTE) I27.0, I27.2 (Pul HTN)
Renal disease and ESRD	**6개 중분류**
Hypertensive renal disease	I12, I13.1, I13.9
Glomerular disease	N00-08
Renal tubule-interstitial disease	N11-16
Acute Renal failure	N17
Chronic renal failure and ESRD	N18-19, N25, Z49
Urolithiasis	N20-23
Viral hepatitis and Chronic liver disease	**5개 중분류**
HBV, acute and chronic	B16, B17.0, B18.0, B18.1
HCV, acute and chronic	B17.1, B18.2
Non-B, non-C hepatitis	B18.8, B18.9, B19 K70.0, K70.1, K70.9, K71.0-6 K71.8, K73 K75.2-4, K75.8-9, K76.0
Liver cirrhosis	K70.2, K70.3, K71.7, K74, K76.6, K76.7 I85.0, I85.9, I98.2, I98.3
Hepatic failure	K70.4, K72
Chronic neurologic disease	**7개 중분류**
Systemic atrophy	G10-14
Parkinsonism and movement disorder	G20-26
Alzheimer and degenerative disease	G30-32
Multiple sclerosis	G35-37
Epilepsy	G40-41

Disease category	Code
Transient cerebral ischemia Stroke, Cerebral hemorrhage	G45-46 I60-69, I61, I64
Dementia	F00-03
Malignancy	**4개 중분류**
Solid organ, except respiratory and thyroid	C00-26, C37-38, C40-72, C74-80, C97
Respiratory tract	C30-34, C39
Thyroid cancer	C73
Hematologic	C81-96
Musculoskeletal and Rheumatologic disease	**3개 중분류**
Rheumatic arthritis	M05-06
SLE	M32
Systemic connective tissue disease	M31, M32-36, M45
Hematologic disease	**3개 중분류**
Coagulopathy	D65-69 Coagulopathy
Bone marrow dysfunction	D70-77
Mental and Behavioral disorders	**6개 중분류**
Mental disorder of Substance use	F10-19
Schizophrenia	F20-29
Mood disorder	F30-39
Neurosis	F40-48
Personality disorder	F60-69
Mental retardation Development disorder	F70-79 F80-89
Immune deficiency, HIV infection	D80-89 Immune deficiency B20-24 HIV

2) 분석결과

(1) TTE design 기반 data set 구축 결과

Table 6 Baseline characteristics of Age at 18 to 59 (Moderna vs. None)

		Age at 18 to 59 (Moderna vs. None)											
		Before PSM						After PSM(1:1 exact matching)					
		Case(Moderna)		Control(None)		P-value	SMD	Case(Moderna)		Control(None)		P-value	SMD
		N	%	N	%			N	%	N	%		
Total		3,296,534	100.0	3,212,555	100.0			849,621	100.0	849,621	100.0		
SEX	Male	1,772,514	53.8	1,727,561	53.8	0.8724	0.0001	522,809	61.5	522,809	61.5	1.000	0.0000
	Female	1,524,020	46.2	1,484,994	46.2			326,812	38.5	326,812	38.5	1.000	0.0000
AGE (Mean,SD)		41.57	12.0	36.82	10.4	<.0001	0.4238	36.95	10.0	36.95	10.0	1.000	0.0000
Co-morbidity	Endocrinopathy	416,800	12.6	177,682	5.5	<.0001	0.2494	43,057	5.1	43,057	5.1	1.000	0.0000
	Cardiac disease	381,109	11.6	199,458	6.2	<.0001	0.1889	45,011	5.3	45,011	5.3	1.000	0.0000
	Chronic respiratory disease	857,014	26.0	609,680	19.0	<.0001	0.1687	159,653	18.8	159,653	18.8	1.000	0.0000
	Renal disease and ESRD	63,153	1.9	40,637	1.3	<.0001	0.0520	7,618	0.9	7,618	0.9	1.000	0.0000
	Viral hepatitis and Chronic liver disease	163,646	5.0	82,933	2.6	<.0001	0.1253	17,974	2.1	17,974	2.1	1.000	0.0000
	Chronic neurologic disease	85,485	2.6	55,105	1.7	<.0001	0.0605	11,401	1.3	11,401	1.3	1.000	0.0000
	Malignancy	56,059	1.7	34,255	1.1	<.0001	0.0543	6,223	0.7	6,223	0.7	1.000	0.0000
	Musculoskeletal and Rheumatologic disease	52,906	1.6	31,929	1.0	<.0001	0.0540	6,310	0.7	6,310	0.7	1.000	0.0000
	Hematologic disease	13,571	0.4	13,121	0.4	0.5171	0.0005	1,496	0.2	1,496	0.2	1.000	0.0000
	Mental and Behavioral disorders	261,482	7.9	209,539	6.5	<.0001	0.0545	49,366	5.8	49,366	5.8	1.000	0.0000
	Immune deficiency, HIV infection	1,536	0.1	1,549	0.1	0.3416	-0.0007	99	0.0	99	0.0	1.000	0.0000
Hx of vaccination_Influenza		827,362	25.1	407,165	12.7	<.0001	0.3215	91,985	10.8	91,985	10.8	1.000	0.0000
No. of Outpatient	0	577,760	17.5	1,256,157	39.1	<.0001	0.3847	291,703	34.3	291,703	34.3	1.000	0.0000
	1-5	1,321,297	40.1	1,049,893	32.7			363,714	42.8	363,714	42.8		
	6-10	641,119	19.5	421,631	13.1			94,419	11.1	94,419	11.1		
	11-15	343,549	10.4	215,227	6.7			46,218	5.4	46,218	5.4		
	over 16	412,809	12.5	269,647	8.4			53,567	6.3	53,567	6.3		
No. of drugs	0	2,450,727	74.3	2,826,502	88.0	<.0001	0.3110	762,063	89.7	762,063	89.7	1.000	0.0000
	1-2	394,050	12.0	173,487	5.4			38,511	4.5	38,511	4.5		
	3-4	264,650	8.0	124,715	3.9			28,632	3.4	28,632	3.4		
	over 5	187,107	5.7	87,851	2.7			20,415	2.4	20,415	2.4		
No. of Hospitalization(Mean, SD)		0.05	0.3	0.04	0.2	<.0001	0.0384	0.03	0.2	0.03	0.2	1.000	0.0000
No. of ER(Mean, SD)		0.02	0.2	0.03	0.2	<.0001	-0.0288	0.02	0.1	0.02	0.1	1.000	0.0000

Table 7 Baseline characteristics of Age at 18 to 59 (Pfizer vs. None)

		Age at 18 to 59 (Pfizer vs. None)											
		Before PSM						After PSM(1:1 exact matching)					
		Case(Pfizer)		Control(None)		P-value	SMD	Case(Pfizer)		Control(None)		P-value	SMD
		N	%	N	%			N	%	N	%		
Total		9,686,408	100.0	3,212,555	100.0			2,187,369	100.0	2,187,369	100.0		
SEX	Male	4,925,709	50.9	1,727,561	53.8	<.0001	0.0586	1,121,328	51.3	1,121,328	51.3	1.000	0.0000
	Female	4,760,699	49.2	1,484,994	46.2			1,066,041	48.7	1,066,041	48.7	1.000	0.0000
AGE (Mean,SD)		39.67	12.7	36.82	10.4	<.0001	0.2459	36.89	10.7	36.89	10.7	1.000	0.0000
Co-morbidity	Endocrinopathy	1,117,358	11.5	177,682	5.5	<.0001	0.2162	112,056	5.1	112,056	5.1	1.000	0.0000
	Cardiac disease	1,049,204	10.8	199,458	6.2	<.0001	0.1662	126,461	5.8	126,461	5.8	1.000	0.0000
	Chronic respiratory disease	2,660,810	27.5	609,680	19.0	<.0001	0.2021	422,564	19.3	422,564	19.3	1.000	0.0000
	Renal disease and ESRD	182,895	1.9	40,637	1.3	<.0001	0.0500	21,085	1.0	21,085	1.0	1.000	0.0000
	Viral hepatitis and Chronic liver disease	448,016	4.6	82,933	2.6	<.0001	0.1098	48,426	2.2	48,426	2.2	1.000	0.0000
	Chronic neurologic disease	225,341	2.3	55,105	1.7	<.0001	0.0434	30,397	1.4	30,397	1.4	1.000	0.0000
	Malignancy	156,117	1.6	34,255	1.1	<.0001	0.0475	19,129	0.9	19,129	0.9	1.000	0.0000
	Musculoskeletal and Rheumatologic disease	139,029	1.4	31,929	1.0	<.0001	0.0403	15,788	0.7	15,788	0.7	1.000	0.0000
	Hematologic disease	40,493	0.4	13,121	0.4	0.0203	0.0015	4,390	0.2	4,390	0.2	1.000	0.0000
	Mental and Behavioral disorders	725,183	7.5	209,539	6.5	<.0001	0.0378	136,712	6.3	136,712	6.3	1.000	0.0000
	Immune deficiency, HIV infection	4,971	0.1	1,549	0.1	0.0321	0.0014	330	0.0	330	0.0	1.000	0.0000
Hx of vaccination_Influenza		2,589,461	26.7	407,165	12.7	<.0001	0.3591	298,524	13.7	298,524	13.7	1.000	0.0000
No. of Outpatient	0	1,679,038	17.3	1,256,157	39.1	<.0001	0.3778	852,343	39.0	852,343	39.0	1.000	0.0000
	1-5	3,936,906	40.6	1,049,893	32.7			678,195	31.0	678,195	31.0		
	6-10	1,902,021	19.6	421,631	13.1			314,979	14.4	314,979	14.4		
	11-15	986,100	10.2	215,227	6.7			155,926	7.1	155,926	7.1		
	over 16	1,182,343	12.2	269,647	8.4			185,926	8.5	185,926	8.5		
No. of drugs	0	7,393,238	76.3	2,826,502	88.0	<.0001	0.2641	1,925,235	88.0	1,925,235	88.0	1.000	0.0000
	1-2	1,097,306	11.3	173,487	5.4			120,730	5.5	120,730	5.5		
	3-4	723,668	7.5	124,715	3.9			85,691	3.9	85,691	3.9		
	over 5	472,196	4.9	87,851	2.7			55,713	2.6	55,713	2.6		
No. of Hospitalization(Mean, SD)		0.04	0.2	0.04	0.2	<.0001	0.0129	0.03	0.2	0.03	0.2	1.000	0.0000
No. of ER(Mean, SD)		0.02	0.2	0.03	0.2		-0.0420	0.02	0.1	0.02	0.1	1.000	0.0000

Table 8 Baseline characteristics of Age at 60 to 74 (Astrazeneca vs. None)

		Age at 60 to 74 (Astrazeneca vs. None)											
		Before PSM						After PSM(1:1 exact matching)					
		Case(Astrazeneca)		Control(None)		P-value	SMD	Case(Astrazeneca)		Control(None)		P-value	SMD
		N	%	N	%			N	%	N	%		
Total		3,946,343	100.0	407,654	100.0			367,935	100.0	367,935	100.0		
SEX	Male	1,953,259	49.5	193,605	47.5	<.0001	-0.0401	180,905	49.2	180,905	49.2	1.000	0.0000
	Female	1,993,084	50.5	214,049	52.5			187,030	50.8	187,030	50.8	1.000	0.0000
AGE (Mean,SD)		65.72	4.2	65.40	4.1	<.0001	0.0766	65.06	4.0	65.06	4.0	1.000	0.0000
Co-morbidity	Endocrinopathy	1,884,756	47.8	124,750	30.6		0.3570	88,356	24.0	88,356	24.0	1.000	0.0000
	Cardiac disease	1,546,329	39.2	97,815	24.0	<.0001	0.3312	114,280	31.1	114,280	31.1	1.000	0.0000
	Chronic respiratory disease	1,294,594	32.8	76,811	18.8	<.0001	0.3232	69,344	18.9	69,344	18.9	1.000	0.0000
	Renal disease and ESRD	193,387	4.9	13,573	3.3	<.0001	0.0791	9,668	2.6	9,668	2.6	1.000	0.0000
	Viral hepatitis and Chronic liver disease	435,513	11.0	24,156	5.9	<.0001	0.1842	19,517	5.3	19,517	5.3	1.000	0.0000
	Chronic neurologic disease	517,400	13.1	38,225	9.4	<.0001	0.1184	31,899	8.7	31,899	8.7	1.000	0.0000
	Malignancy	176,406	4.5	16,281	4.0	<.0001	0.0237	11,453	3.1	11,453	3.1	1.000	0.0000
	Musculoskeletal and Rheumatologic disease	123,717	3.1	8,353	2.1	<.0001	0.0684	5,735	1.6	5,735	1.6	1.000	0.0000
	Hematologic disease	30,820	0.8	3,077	0.8	0.0703	0.0030	987	0.1	987	0.1	1.000	0.0000
	Mental and Behavioral disorders	607,777	15.4	47,905	11.8	<.0001	0.1067	40,946	11.1	40,946	11.1	1.000	0.0000
	Immune deficiency, HIV infection	2,249	0.1	246	0.1	<.0001	-0.0014	17	0.0	17	0.0	1.000	0.0000
Hx of vaccination_Influenza		2,559,161	64.9	97,335	23.9	<.0001	0.9052	92,380	25.1	92,380	25.1	1.000	0.0000
No. of Outpatient	0	270,482	6.9	142,781	35.0	<.0001	0.7103	120,178	32.7	120,178	32.7	1.000	0.0000
	1-5	748,505	19.0	86,927	21.3			84,473	23.0	84,473	23.0		
	6-10	807,035	20.5	59,781	14.7			56,554	15.4	56,554	15.4		
	11-15	686,707	17.4	41,487	10.2			38,083	10.4	38,083	10.4		
	over 16	1,433,614	36.3	76,678	18.8			68,647	18.7	68,647	18.7		
No. of drugs	0	1,306,347	33.1	255,026	62.6	<.0001	0.4928	227,193	61.8	227,193	61.8	1.000	0.0000
	1-2	940,682	23.8	49,987	12.3			47,042	12.8	47,042	12.8		
	3-4	749,693	19.0	42,287	10.4			38,958	10.6	38,958	10.6		
	over 5	949,621	24.1	60,354	14.8			54,742	14.9	54,742	14.9		
No. of Hospitalization(Mean, SD)		0.08	0.3	0.06	0.3	<.0001	0.0488	0.04	0.2	0.04	0.2	1.000	0.0000
No. of ER(Mean, SD)		0.03	0.2	0.03	0.5	0.2814	0.0011	0.02	0.1	0.02	0.1	1.000	0.0000

Table 9 Baseline characteristics of Age at 75 to 85 (Pfizer vs. None)

		Age at 75 to 85 (Pfizer vs. None)											
		Before PSM						After PSM(1:1 exact matching)					
		Case(Pfizer)		Control(None)		P-value	SMD	Case(Pfizer)		Control(None)		P-value	SMD
		N	%	N	%			N	%	N	%		
Total		1,123,028	100.0	99,459	100.0			69,192	100.0	69,192	100.0		
SEX	Male	458,186	40.8	37,918	38.1	<.0001	-0.0547	44,274	64.0	44,274	64.0	1.000	0.0000
	Female	664,842	59.2	61,541	61.9			24,918	36.0	24,918	36.0	1.000	0.0000
AGE (Mean,SD)		79.22	3.0	79.73	3.1	<.0001	-0.1709	79.95	3.1	79.95	3.1	1.000	0.0000
Co-morbidity	Endocrinopathy	801,762	71.4	54,318	54.6	<.0001	0.3529	40,893	59.1	40,893	59.1	1.000	0.0000
	Cardiac disease	592,459	52.8	36,869	37.1	<.0001	0.3194	25,288	36.6	25,288	36.6	1.000	0.0000
	Chronic respiratory disease	458,175	40.8	26,134	2.1	<.0001	0.3113	19,503	28.2	19,503	28.2	1.000	0.0000
	Renal disease and ESRD	80,665	7.2	5,854	5.9	<.0001	0.0525	3,650	5.3	3,650	5.3	1.000	0.0000
	Viral hepatitis and Chronic liver disease	112,938	10.1	5,883	5.9	<.0001	0.1532	3,355	4.9	3,355	4.9	1.000	0.0000
	Chronic neurologic disease	344,261	30.7	25,819	26.0	<.0001	0.1044	18,576	26.9	18,576	26.9	1.000	0.0000
	Malignancy	58,340	5.2	5,146	5.2	0.7759	0.0009	3,125	4.5	3,125	4.5	1.000	0.0000
	Musculoskeletal and Rheumatologic disease	41,850	3.7	2,580	2.6	<.0001	0.0648	1,133	1.6	1,133	1.6	1.000	0.0000
	Hematologic disease	12,180	1.1	1,003	1.0	0.0259	0.0075	283	0.4	283	0.4	1.000	0.0000
	Mental and Behavioral disorders	298,408	26.6	21,307	21.4	<.0001	0.1208	14,028	20.3	14,028	20.3	1.000	0.0000
	Immune deficiency, HIV infection	488	0.0	48	0.1	0.4876	-0.0022	3	0.0	3	0.0	1.000	0.0000
Hx of vaccination_Influenza		1,067,667	95.1	55,253	55.6	<.0001	1.0311	45,595	65.9	45,595	65.9	1.000	0.0000
No. of Outpatient	0	33,014	2.9	24,020	24.2	<.0001	0.7087	11,922	17.2	11,922	17.2	1.000	0.0000
	1-5	112,073	10.0	15,344	15.4			12,506	18.1	12,506	18.1		
	6-10	169,640	15.1	15,270	15.4			11,562	16.7	11,562	16.7		
	11-15	189,064	16.8	13,463	13.5			10,010	14.5	10,010	14.5		
	over 16	619,237	55.1	31,362	31.5			23,192	33.5	23,192	33.5		
No. of drugs	0	200,810	17.9	40,773	41.0	<.0001	0.3869	24,929	36.0	24,929	36.0	1.000	0.0000
	1-2	204,023	18.2	11,035	11.1			8,017	11.6	8,017	11.6		
	3-4	231,960	20.7	13,326	13.4			9,774	14.1	9,774	14.1		
	over 5	486,235	43.3	34,325	34.5			26,472	38.3	26,472	38.3		
No. of Hospitalization(Mean, SD)		0.10	0.4	0.10	0.4	<.0001	0.0169	0.05	0.1	0.05	0.1	1.000	0.0000
No. of ER(Mean, SD)		0.05	0.3	0.06	0.3	<.0001	-0.0303	0.03	0.2	0.03	0.2	1.000	0.0000

(2) TTE design 기반 평가 결과

① 발생률

- 관찰 기간 내 패혈증 전체 발생자 수는 700명이며, COVID-19 백신을 1차 이상 투여한 환자(환자군)는 129명(0.02%), 미투여자(대조군)는 242명(0.03%)으로, COVID-19 백신 투여에 따른 발생률 비는 백신 투여군에서 통계적으로 유의하게 낮게 나타났다(p=<.0001).
- 연령군별 세부분석 결과에서도 모든 연령군에서 백신을 1차 이상 투여한 환자군(환자군)이 미투여군(대조군)에 비해 패혈증 발생률이 통계적으로 유의하게 낮은 것으로 나타났다(p=<.0001).

Table 10 패혈증 발생률(%)

	Case		Control		P-value
	N	%	N	%	
All	700	0.02	1799	0.05	<.0001
- Age at 18 to 59 (Moderna vs. None)	129	0.02	242	0.03	<.0001
- Age at 18 to 59 (Pfizer vs. None)	287	0.01	645	0.03	<.0001
- Age at 60 to 74 (Astrazeneca vs. None)	165	0.04	472	0.13	<.0001
- Age at 75 to 85 (Pfizer vs. None)	119	0.17	440	0.64	<.0001

② 위험비(Hazard Ratio)

- 관찰 기간 내, COVID-19 백신 투여에 따른 패혈증 발생위험은 전체 연령군 및 각각의 세부 연령군에서 모두 백신 투여군(환자군)이 통계적으로 유의하게 낮게 나타났다(p=<.0001).

Table 11 패혈증발생 위험(Hazard ratio)

	Hazard Ratio	95% CI		P-value
All	0.39	0.36	0.43	<.0001
- Age at 18 to 59 (Moderna vs. None)	0.53	0.43	0.66	<.0001
- Age at 18 to 59 (Pfizer vs. None)	0.45	0.39	0.51	<.0001
- Age at 60 to 74 (Astrazeneca vs. None)	0.35	0.29	0.42	<.0001
- Age at 75 to 85 (Pfizer vs. None)	0.27	0.22	0.33	<.0001

Design 2-2. COVID-19 백신 종류에 따른 패혈증 발생위험 분석

(1) Intervention

○ COVID-19 vaccine 종류

(2) Subject

○ COVID-19 백신 1차 투여일 기준, 2021년 4월 1일 - 2021년 9월 30일 접종 자 중, mRNA(Pfizer 또는 Moderna)와 Astrazeneca 백신 접종자

- Age group 1 (18-59y)
- Age group 2 (60-74y)
- Age group 3 (75-85y)

(3) Index date

○ 2021년 4월 1일 - 2021년 9월 30일(1차 접종일 기준)

(4) Eligible Criteria

① Index date 기준 과거 6개월간 입원력이 없음
② Index date 기준 -7 - -90일 사이 응급실 내원력 없음
③ 모든 대상자는 산정특례 코드(VXXX)를 Index date - 1 ~ - 365일 기준 보유하지 않아야 함
④ HBV(B16), HCV(B17, B18) 감염자는 제외(Index date -1 ~ ALL)
⑤ Index date 5년 이내 Anaphylactic shock 코드 index date 이전 보유자 전체 제외 (T78.2, T88.6, T78.0, T80.5)(Index date -1 ~ -1825)

- Exclusion criteria
  - 장기요양보험서비스 대상자
  - 장애등급이 있는 자
  - Known COVID-19 infection (Index date -1 ~ ALL)
  - 의료 급여
  - 백신 접종 이력이 2차만 있는 경우
  - 외국인
  - 동일차수 중복

(5) Follow-up period

○ Index date 기준 0-42일

(6) Case-control Matching variables(Nearest greedy, greedy 0.2)

: 모든 변수에 대하여 exact matching

⑦ Age:unit 1

⑧ Sex

⑨ Coexisting condition

- Index date기준 과거 1년간 해당 코드 보유(주진단, 부진단 포함, 외래, 입원)
- 대분류(bold) 기준으로 추출
- Table 1. Definition of coexisting disease 참조

⑩ Medical utilization

- 과거 1년간 외래 총횟수 (0, 1-5, 6-10, 11-15, 16회 이상)
- 과거 1년간 입원 횟수(의과 에피소드 구축)
- 과거 1년간 응급실 내원 횟수

⑪ Number of concurrent drugs

- 주성분코드 4자리(동일 성분)로 grouping
- Index date 기준 현재 투여 중인 경구 약제 개수
- Unit; 0,1,3,5 이상

⑫ 인플루엔자백신 접종 여부(2019 to 2020)

3) 분석결과

(1) TTE design 기반 data set 구축 결과

Table 12 Baseline characteristics (Astrazenaca vs Pfizer or Moderna)

		Age at 18 to 59 (Astrazeneca vs. mRNA)											
		Before PSM						After PSM(1:1 exact matching)					
		Astrazeneca		Pfizer or Moderna		P-value	SMD	Astrazeneca		Pfizer or Moderna		P-value	SMD
		N	%	N	%			N	%	N	%		
Total		6,455,848	100.0	19,415,539	100.0			1,767,539	100.0	1,767,539	100.0		
SEX	Male	3,153,147	48.8	9,480,293	48.8	0.557	-0.0003	907,333	51.3	907,333	51.3	1	0.0000
	Female	3,302,701	51.2	9,935,246	51.2			860,206	48.7	860,206	48.7	1	0.0000
AGE (Mean,SD)		60.75	10.2	42.41	15.8	<.0001	1.3790	48.28	10.3	48.28	10.3	1	0.0000
Co-morbidity	Endocrinopathy	2,567,420	39.8	3,037,114	15.6	<.0001	0.5598	334,666	18.9	334,666	18.9	1	0.0000
	Cardiac disease	2,152,453	33.3	2,694,711	13.9	<.0001	0.4708	292,140	16.5	292,140	16.5	1	0.0000
	Chronic respiratory disease	2,155,291	33.4	5,768,643	29.7	<.0001	0.0791	562,269	31.8	562,269	31.8	1	0.0000
	Renal disease and ESRD	280,314	4.3	442,614	2.3	<.0001	0.1155	39,539	2.2	39,539	2.2	1	0.0000
	Viral hepatitis and Chronic liver disease	646,952	10.0	976,024	5.0	<.0001	0.1902	110,613	6.3	110,613	6.3	1	0.0000
	Chronic neurologic disease	695,581	10.8	860,009	4.4	<.0001	0.2411	71,640	4.1	71,640	4.1	1	0.0000
	Malignancy	251,085	3.9	375,203	1.9	<.0001	0.1166	34,340	1.9	34,340	1.9	1	0.0000
	Musculoskeletal and Rheumatologic disease	185,879	2.9	323,225	1.7	<.0001	0.0816	28,066	1.6	28,066	1.6	1	0.0000
	Hematologic disease	45,950	0.7	92,758	0.5	<.0001	0.0304	4,848	0.3	4,848	0.3	1	0.0000
	Mental and Behavioral disorders	903,320	14.0	1,747,510	9.0	<.0001	0.1570	164,604	9.3	164,604	9.3	1	0.0000
	Immune deficiency, HIV infection	3,614	0.1	9,675	0.1	<.0001	0.0027	239	0.0	239	0.0	1	0.0000
Hx of vaccination_Influenza		3,759,898	58.2	6,316,154	32.5	<.0001	0.5345	666,458	37.7	666,458	37.7	1	0.0000
No. of Outpatient	0	503,547	7.8	2,954,045	15.2	<.0001	0.5231	212,311	12.0	212,311	12.0	1	0.0000
	1-5	1,482,837	23.0	7,469,579	38.5			624,342	35.3	624,342	35.3		
	6-10	1,328,839	20.6	3,818,151	19.7			377,706	21.4	377,706	21.4		
	11-15	1,047,214	16.2	2,118,490	10.9			223,960	12.7	223,960	12.7		
	over 16	2,093,411	32.4	3,055,274	15.7			329,220	18.6	329,220	18.6		
No. of drugs	0	2,668,419	41.3	13,980,000	72.0	<.0001	0.5982	1,140,131	64.5	1,140,131	64.5	1	0.0000
	1-2	1,426,115	22.1	2,296,270	11.8			295,449	16.7	295,449	16.7		
	3-4	1,076,884	16.7	1,645,726	8.5			178,838	10.1	178,838	10.1		
	over 5	1,284,430	19.9	1,496,916	7.7			153,121	8.7	153,121	8.7		
No. of Hospitalization(Mean, SD)		0.07	0.3	0.05	0.3	<.0001	0.0826	0.04	0.2	0.04	0.2	1	0.0000
No. of ER(Mean, SD)		0.03	0.2	0.02	0.2	<.0001	0.0548	0.02	0.1	0.02	0.1	1	0.0000

표 13 Baseline characteristics of Age at 18 to 59 (Astrazenaca vs Pfizer or Moderna)

		Age at 18 to 59 (Astrazeneca vs. mRNA)											
		Before PSM						After PSM(1:1 exact matching)					
		Astrazeneca		Pfizer or Moderna		P-value	SMD	Astrazeneca		Pfizer or Moderna		P-value	SMD
		N	%	N	%			N	%	N	%		
Total		1,606,328	100.0	17,802,032	100.0			1,464,412	100.0	1,464,412	100.0		
SEX	Male	796,688	49.6	8,810,425	49.5	0.0103	-0.0021	779,604	53.2	779,604	53.2	46.760	0.0000
	Female	809,640	50.4	8,991,607	50.5			684,808	46.8	684,808	46.8	1.000	0.0000
AGE (Mean,SD)		45.77	7.9	39.34	12.5	<.0001	0.6171	44.88	7.4	44.88	7.4	1.000	0.0000
Co-morbidity	Endocrinopathy	243,147	15.1	1,969,026	11.1	<.0001	0.1075	200,275	13.7	200,275	13.7	1.000	0.0000
	Cardiac disease	226,799	14.1	1,884,814	10.6	<.0001	0.1210	177,053	12.1	177,053	12.1	1.000	0.0000
	Chronic respiratory disease	517,293	32.2	5,126,056	28.8	<.0001	0.0741	463,162	31.6	463,162	31.6	1.000	0.0000
	Renal disease and ESRD	37,811	2.4	331,709	1.9	<.0001	0.0341	26,523	1.8	26,523	1.8	1.000	0.0000
	Viral hepatitis and Chronic liver disease	102,165	6.4	809,739	4.6		0.0798	80,844	5.5	80,844	5.5	1.000	0.0000
	Chronic neurologic disease	45,185	2.8	411,310	2.3	<.0001	0.0318	30,389	2.1	30,389	2.1	1.000	0.0000
	Malignancy	28,257	1.8	287,723	1.6	<.0001	0.0111	19,459	1.3	19,459	1.3	1.000	0.0000
	Musculoskeletal and Rheumatologic disease	29,006	1.8	262,627	1.5	<.0001	0.0260	19,220	1.3	19,220	1.3	1.000	0.0000
	Hematologic disease	7,072	0.4	74,692	0.4	0.0001	0.0032	3,199	0.2	3,199	0.2	1.000	0.0000
	Mental and Behavioral disorders	143,181	8.9	1,345,781	7.6	<.0001	0.0493	115,287	7.9	115,287	7.9	1.000	0.0000
	Immune deficiency, HIV infection	782	0.1	8,841	0.1	0.5929	-0.0004	211	211.0	211	211.0	1.000	0.0000
Hx of vaccination_Influenza		579,487	36.1	4,924,064	27.7	<.0001	0.1813	516,601	35.3	516,601	35.3	1.000	0.0000
No. of Outpatient	0	2,895,272	16.3	195,977	12.2	<.0001	0.1896	189,423	12.9	189,423	12.9	1.000	0.0000
	1-5	7,279,855	40.9	589,637	36.7			561,536	38.4	561,536	38.4		
	6-10	3,559,982	20.0	344,748	21.5			315,036	21.5	315,036	21.5		
	11-15	1,849,012	10.4	199,488	12.4			173,560	11.9	173,560	11.9		
	over 16	2,217,911	12.5	276,478	17.2			224,857	15.4	224,857	15.4		
No. of drugs	0	13,630,000	76.6	1,089,795	67.8	<.0001	0.1619	1,029,771	70.3	1,029,771	70.3	1.000	0.0000
	1-2	1,987,729	11.2	262,763	16.4			224,703	15.3	224,703	15.3		
	3-4	1,320,991	7.4	148,338	9.2			125,569	8.6	125,569	8.6		
	over 5	858,665	4.8	105,432	6.6			84,369	5.8	84,369	5.8		
No. of Hospitalization(Mean, SD)		0.05	0.2	0.05	0.3	<.0001	0.0289	0.04	0.2	0.04	0.2	1.000	0.0000
No. of ER(Mean, SD)		0.05	0.0	0.05	0.1	<.0001	0.0555	0.02	0.1	0.02	0.1	1.000	0.0000

Table 14 Baseline characteristics of Age at 60 to 74 (Astrazenaca vs Pfizer or Moderna)

		Age at 60 to 74 (Astrazeneca vs. mRNA)											
		Before PSM						After PSM(1:1 exact matching)					
		Astrazeneca		Pfizer or Moderna		P-value	SMD	Astrazeneca		Pfizer or Moderna		P-value	SMD
		N	%	N	%			N	%	N	%		
Total		4,842,733	100.0	308,746	100.0			296,826	100.0	296,826	100.0		
SEX	Male	2,354,090	48.6	130,455	42.3	<.0001	-0.1279	125,578	42.3	125,578	42.3	1.000	0.0000
	Female	2,488,643	51.4	178,291	57.8			171,248	57.7	171,248	57.7	1.000	0.0000
AGE (Mean,SD)		65.69	4.2	64.44	4.0	<.0001	0.3035	64.40	4.0	64.40	4.0	1.000	0.0000
Co-morbidity	Endocrinopathy	136,462	44.2	2,319,454	47.9	<.0001	0.0257	129,884	43.8	129,884	43.8	1.000	0.0000
	Cardiac disease	118,699	38.5	1,922,432	39.7	<.0001	0.0742	112,116	37.8	112,116	37.8	1.000	0.0000
	Chronic respiratory disease	102,932	33.3	1,635,821	33.8	<.0001	0.0093	97,116	32.7	97,116	32.7	1.000	0.0000
	Renal disease and ESRD	15,906	5.2	242,137	5.0	0.0002	-0.0069	12,742	4.3	12,742	4.3	1.000	0.0000
	Viral hepatitis and Chronic liver disease	33,332	10.8	544,335	11.2	<.0001	0.0142	29,425	9.9	29,425	9.9	1.000	0.0000
	Chronic neurologic disease	42,053	13.6	646,462	13.4	<.0001	-0.0079	37,651	12.7	37,651	12.7	1.000	0.0000
	Malignancy	18,171	5.9	222,604	4.6	<.0001	-0.0579	14,722	5.0	14,722	5.0	1.000	0.0000
	Musculoskeletal and Rheumatologic disease	11,290	3.7	156,685	3.2	<.0001	-0.0231	8,717	2.9	8,717	2.9	1.000	0.0000
	Hematologic disease	3,598	1.2	38,818	0.8	<.0001	-0.0369	1,625	0.6	1,625	0.6	1.000	0.0000
	Mental and Behavioral disorders	51,065	16.5	756,894	15.6	<.0001	-0.0248	46,348	15.6	46,348	15.6	1.000	0.0000
	Immune deficiency, HIV infection	248	0.1	2,831	0.1	<.0001	-0.0083	28	0.0	28	0.0	1.000	0.0000
Hx of vaccination_Influenza		149,720	48.5	3,174,218	65.6	<.0001	0.3497	144,045	48.5	144,045	48.5	1.000	0.0000
No. of Outpatient	0	307,238	6.3	22,654	7.3	<.0001	0.0744	22,582	7.6	22,582	7.6	1.000	0.0000
	1-5	892,496	18.4	63,119	20.4			62,159	20.9	62,159	20.9		
	6-10	983,161	20.3	63,744	20.7			61,813	20.8	61,813	20.8		
	11-15	846,118	17.5	51,413	16.7			48,926	16.5	48,926	16.5		
	over 16	1,813,720	37.5	107,816	34.9			101,346	34.1	101,346	34.1		
No. of drugs	0	1,577,791	32.6	112,102	36.3	<.0001	0.0771	109,595	36.9	109,595	36.9	1.000	0.0000
	1-2	1,162,523	24.0	72,742	23.6			69,986	23.6	69,986	23.6		
	3-4	927,458	19.2	55,135	17.9			52,274	17.6	52,274	17.6		
	over 5	1,174,961	24.3	68,767	22.3			64,971	21.9	64,971	21.9		
No. of Hospitalization(Mean, SD)		0.08	0.3	0.08	0.3	0.826	0.0004	0.06	0.3	0.06	0.3	1.000	0.0000
No. of ER(Mean, SD)		0.03	0.2	0.03	0.2	0.0002	0.0069	0.02	0.1	0.02	0.1	1.000	0.0000

Table 15 Baseline characteristics of Age at 75 to 85 (Astrazenaca vs Pfizer or Moderna)

		Age at 75 to 85 (Astrazeneca vs. mRNA)											
		Before PSM						After PSM(1:1 exact matching)					
		Astrazeneca		Pfizer or Moderna		P-value	SMD	Astrazeneca		Pfizer or Moderna		P-value	SMD
		N	%	N	%			N	%	N	%		
Total		6,787	100.0	1,304,761	100.0			6,301	100.0	6,301	100.0		
SEX	Male	2,369	34.9	539,413	41.3	<.0001	0.1328	2,151	34.1	2,151	34.1	1.000	0.0000
	Female	4,418	65.1	765,348	58.7			4,150	65.9	4,150	65.9	1.000	0.0000
AGE (Mean,SD)		80.01	3.2	79.18	3.0	<.0001	0.2682	80.00	3.2	80.00	3.2	1.000	0.0000
Co-morbidity	Endocrinopathy	4,819	71.0	931,626	71.4	<.0001	-0.0088	4,507	71.5	4,507	71.5	1.000	0.0000
	Cardiac disease	3,222	47.5	691,198	53.0	<.0001	-0.1102	2,971	47.2	2,971	47.2	1.000	0.0000
	Chronic respiratory disease	2,177	32.1	539,655	41.4	<.0001	-0.1935	1,991	31.6	1,991	31.6	1.000	0.0000
	Renal disease and ESRD	366	5.4	94,999	7.3	<.0001	-0.0776	274	4.4	274	4.4	1.000	0.0000
	Viral hepatitis and Chronic liver disease	452	6.7	132,953	10.2	<.0001	-0.1273	344	5.5	344	5.5	1.000	0.0000
	Chronic neurologic disease	3,934	58.0	406,646	31.2	<.0001	0.5599	3,600	57.1	3,600	57.1	1.000	0.0000
	Malignancy	224	3.3	69,309	5.3	<.0001	-0.0992	159	2.5	159	2.5	1.000	0.0000
	Musculoskeletal and Rheumatologic disease	188	2.8	49,308	3.8	<.0001	-0.0567	129	2.1	129	2.1	1.000	0.0000
	Hematologic disease	60	0.9	14,468	1.1	<.0001	-0.0226	24	0.4	24	0.4	1.000	0.0000
	Mental and Behavioral disorders	3,245	47.8	350,664	26.9	<.0001	0.4433	2,969	47.1	2,969	47.1	1.000	0.0000
	Immune deficiency, HIV infection	1	0.0	586	0.0	0.241	-0.0175	-	0.0	-	0.0	1.000	0.0000
Hx of vaccination_Influenza		6,193	91.3	1,242,370	95.2	<.0001	-0.1586	5,812	92.2	5,812	92.2	1.000	0.0000
No. of Outpatient	0	332	4.9	36,119	2.8	<.0001	-0.1276	306	4.9	306	4.9	1.000	0.0000
	1-5	704	10.4	126,605	9.7			647	10.3	647	10.3		
	6-10	930	13.7	194,425	14.9			857	13.6	857	13.6		
	11-15	1,608	23.7	218,065	16.7			1,474	23.4	1,474	23.4		
	over 16	3,213	47.3	729,547	55.9	<.0001	0.2914	3,017	47.9	3,017	47.9	1.000	0.0000
No. of drugs	0	833	12.3	229,878	17.6			765	12.1	765	12.1		
	1-2	829	12.2	235,799	18.1			760	12.1	760	12.1		
	3-4	1,088	16.0	269,600	20.7			995	15.8	995	15.8		
	over 5	4,037	59.5	569,484	43.7			3,781	60.0	3,781	60.0		
No. of Hospitalization(Mean, SD)		0.15	0.5	0.11	0.4	<.0001	0.1102	0.11	0.4	0.11	0.4	1.000	0.0000
No. of ER(Mean, SD)		0.09	0.4	0.05	0.3	<.0001	0.1226	0.05	0.2	0.05	0.2	1.000	0.0000

① 발생률

- 관찰 기간 내 패혈증 전체 발생자 수는 Astrazeneca 투여군에서 407명(0.02%), mRNA 투여군은 390명(0.02%)으로, COVID-19 백신 종류에 따른 패혈증 발생위험의 차이는 통계적으로 유의한 차이를 보이지 않았다 (P-value=0.547)
- 연령군별 세부분석 결과에서는 70~85세 군에서만 Astrazenace 투여군에서 mRNA 투여군에 비해 패혈증 발생위험이 통계적으로 유의하게 높게 나타났다(P-value=0.0009).

Table 16 패혈증 발생률(%)

	Astrazeneca		mRNA (Pfizer or Moderna)		P-value
	N	%	N	%	
All	407	0.02	390	0.02	0.5470
- Age at 18 to 59	237	0.02	240	0.02	0.8907
- Age at 60 to 74	137	0.05	139	0.05	0.9042
- Age at 75 to 85	33	0.52	11	0.17	0.0009

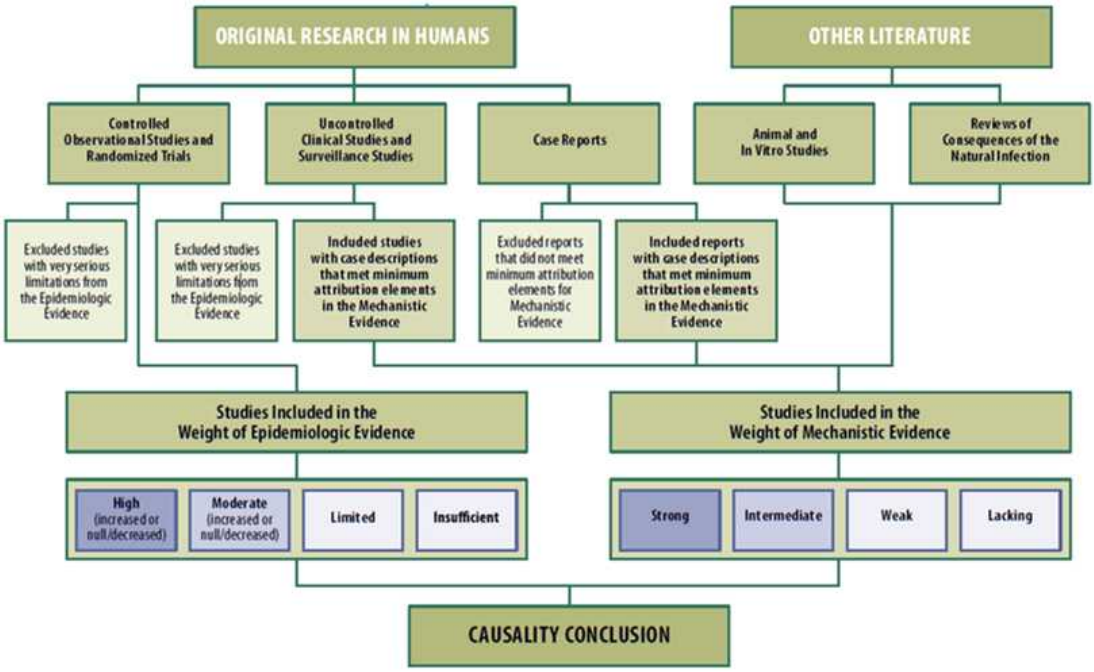
② 위험비(Hazard Ratio)

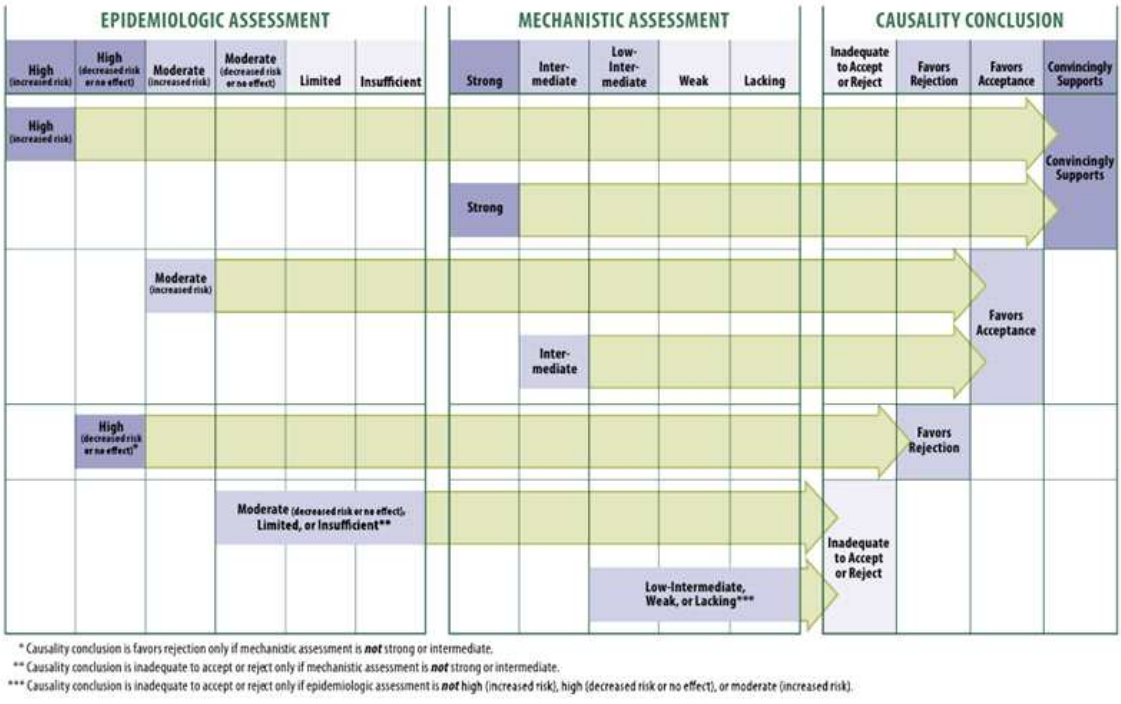
- 관찰 기간 내 Astrazenace 투여군의 패혈증 전체 발생위험(HR)은 1.04(0.91-1.20)으로 mRNA 투여군과 통계적으로 유의한 차이를 보이지 않았다.
- 연령군별 세부분석 결과에서는 70~85세 군에서 HR가 3.01(1.52-59.95)로 Astrazenace 투여군에서 mRNA 투여군에 비해 패혈증 발생위험이 통계적으로 유의하게 높게 나타났다 (P-value=0.0016).

Table 17 패혈증 발생 위험(Hazard ratio)

	Hazard Ratio	95% CI		P-value
All	1.04	0.91	1.20	0.5472
- Age at 18 to 59 (Astrazeneca vs. mRNA)	0.99	0.83	1.18	0.8905
- Age at 60 to 74 (Astrazeneca vs. mRNA)	0.99	0.78	1.25	0.9041
- Age at 75 to 85 (Astrazeneca vs. mRNA)	3.01	1.52	5.95	0.0016

백신 이상사례 인과성 평가 프레임워크





IGURE S-2 Strength of evidence that determined the causality conclusions.

Adverse Effects of Vaccines: Evidence and Causality (2012)

1. 기전적 근거(mechanistic evidence) 문헌 평가

번호	저자, 발행연도	주요내용	비고
1	Seneff S, et al. (2022)	mRNA vaccination induces a profound impairment in type I interferon signaling. Disturbances in regulatory control of protein synthesis potentially have a causal link to impaired adaptive immunity.	Food Chem Toxicol. 2022 Jun;164:113008
2	Ndeupen S, et al. (2021)	mRNA-LNPs support very robust adaptive immune responses in animal models and humans. However, it will be necessary to strike a balance between positive adjuvant and negative inflammatory properties	iScience. 2021 Dec 17;24(12):103479.
3	Liu Y, et al. (2021)	The antibodies against a specific site on the N-terminal domain of the SARS-CoV-2 spike protein were found to directly augment the binding of ACE2 to the spike protein, consequently increasing SARS-CoV-2 infectivity	Cell. 2021 Jun 24;184(13):3452-3466.e18.
4	Krienke C, et al. (2021)	The systemic delivery of nanoparticle-formulated 1 methylpseudouridine-modified messenger RNA is associated with a reduction of effector T cells and the development of regulatory T cell (Treg cell) populations.	Science. 2021 Jan 8;371(6525):145-153

2. 역학적 근거(epidemiologic evidence) 문헌 평가

번호	저자, 발행연도	주요내용	비고
1	Nordström P, et al. (2022)	스웨덴의 인구 기반 자료에서 바이러스-벡터 기반 COVID-19 백신 접종 후 120일이 초과된 환자에서 백신의 효과가 역으로 산출됨.	Lancet. 2022 Feb 26;399(10327):814-823.
2	Yamamoto K. (2022)	Okamura Memorial Hospital, Shizuoka, Japan 의료 기관에서 COVID-19 백신 접종자들에서 수술 후 면역저하자의 특성을 보이는 중증 감염 사례가 확인됨이 보고됨.	Virol J. 2022 Jun 5;19(1):100
3	Lee DS et al. (2022)	국내 질병관리청 자료(2021.02-2021.08)에 따르면, COVID-19 접종 후 피부연조직염 보고가 2,554 건 확인되고, 그 밖에 전신 파종성 감염이나 접종 부위 농야 보고가 있음.	Int J Infect Dis. 2022 May;118:173-182.
4	Seneff S, et al. (2022)	VAERS database (2021)에서 COVID-19 백신 접종자들에서만 다른 백신과 달리 간농양 사례가 7건 보고됨.	Food Chem Toxicol. 2022 Jun;164:113008.
5	Li T, et al. (2022)	COVID-19 백신 3차 접종 12일 후 황색포도알균에 의한 경추 부위 화농성 척추염 사례가 보고됨.	Vaccines (Basel). 2022 Aug 8;10(8):1276.
6	Plüß M, et al. (2022)	COVID-19 백신 접종 2주 후 cytomegalovirus에 의한 심낭염 발생 사례가 보고됨.	Front Immunol. 2022 Jan 18;12:784145.
7	Chakravorty S, et al. (2022)	고형장기 이식 환자에서 COVID-19 백신 접종 후 cytomegalovirus 감염 재활성화 사례들이 보고됨.	Transplant Direct. 2022 Jun 10;8(7):e1344.
8	Herzum A, et al. (2022)	COVID-19 백신 접종 후 Epstein-Barr virus 감염 재활성화 사례가 보고됨.	Clin Exp Vaccine Res. 2022 May;11(2):222-225.
9	Brosh-Nissimov T, et al. (2021)	단순포진과 대상포진 바이러스 감염의 배출(shedding) 증가 근거가 제시됨.	Vaccine. 2021 Sep 24;39(40):5729-5731.
10	CoVaSC(2023)	한국 K-COV-N 데이터베이스를 활용한 분석에서 일반인구 집단에서 위험증가는 관찰되지 않음	

3. 인과성 평가 (causality assessment)

<table>
<tr><td>구분</td><td colspan="5">평가 결과</td></tr>
<tr><td rowspan="2">기전적 평가</td><td>Strong</td><td>Inter-
mediate</td><td>Low-
Inter-
mediate</td><td>Weak</td><td>Lacking</td></tr>
<tr><td colspan="5">COVID-19 백신 접종 후 발생되는 면역기능의 교란에 관한 in vitro 및 in vivo 실험에서 COVID-19 백신 접종 후 면역 저하 기전에 관한 가설의 검증이 제시되었으나, 기초 연구가 매우 제한적이며 직접적인 연관성을 제시하지 못함.</td></tr>
<tr><td rowspan="2">역학적 평가</td><td>High
(increased
risk)</td><td>High
(decreased
risk or no
effect)</td><td>Moderate
(increased
risk)</td><td>Moderate
(decreased
risk or no
effect)</td><td>Limited</td><td>Insufficient</td></tr>
<tr><td colspan="5">COVID-19 백신 접종 후 발생되는 다양한 감염 질환들에 대한 증례 수준의 보고가 있으나, 대부분 백신 접종 부위의 국소 감염 증례였으며 COVID-19 백신 접종 후 CMV, EBV, HSV 감염의 재활성화 증례가 보고되고 있었음. 국내에서 수행된 대규모 역학적 데이터 분석(CoVaSC, 2022)에서는 통계적 연관성이 발견되지 않음</td></tr>
<tr><td rowspan="5">인과성 평가</td><td colspan="5">(CS) Evidence convincingly supports a causal relationship
근거가 인과관계를 설득력 있게 뒷받침함</td></tr>
<tr><td colspan="5">(FA) Evidence favors acceptance of a causal relationship
근거가 인과관계의 수용을 선호함</td></tr>
<tr><td colspan="5">(I) Evidence is inadequate to accept or reject a causal relationship
근거가 인과관계를 인정하거나 거부하기에 부적절함</td></tr>
<tr><td colspan="5">(FR) Evidence favors rejection of a causal relationship
근거가 인과관계의 거부를 선호함</td></tr>
<tr><td colspan="5">임상 현장에서 패혈증의 진단은 다양한 중증 감염질환에 대해 포괄적인 개념으로 사용되는 반면, sepsis-3 정의 등 학술적 진단 기준이 일관되게 사용되지 않을 가능성이 있어, 건강보험심사평가원 청구 자료인 인구 기반의 역학 자료를 활용한 연구에 제한이 있을 것으로 판단됨. 하지만, COVID-19 백신이 중증 코로나-19 감염증의 발생을 줄여 중증 패혈증의 발생 가능성을 낮출 수 있다는 근거가 명확한 반면 COVID-19 백신 접종 후 면역 기능 이상으로 감염에 대한 감수성이 증가한다는 임상 자료는 매우 제한적임. 한편, 반복 접종 후 면역 기능 이상이나 다양한 감염에 대한 감수성에 관한 평가는 장기적으로 평가될 필요가 있음.</td></tr>
</table>