

## 2. 급성심근경색증

### ■ 요약

- ▶ 코로나19백신과 급성심근경색증 간의 연관성을 평가하기 위하여 급성심근경색증의 국내 약 10년 간의 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(관찰 기간 내 위험구간을 제외한 기간)’ 을 비교함.
- ▶ 2021년 3월부터 8월까지 6개월 간의 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~2021년 4월 30일까지 코로나19 백신을 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 국민 건강보험공단의 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) 모델을 사용하여 관찰된 발생률로 예측모형을 구성하였고, 2021년 3월부터 8월까지의 예측 발생률과 95% 신뢰구간을 산출하였다. 또한 성별, 연령별 월간 발생률을 산출하였음.

## (2) 분석 결과

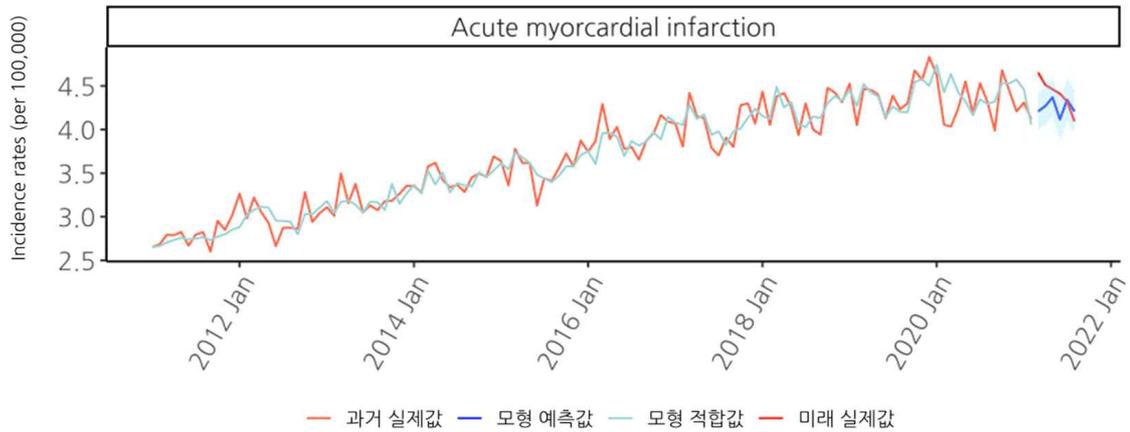


그림 4-3-1. Observed and predicted incidences of acute myocardial infarction.

- 2021년 3월부터 8월까지 6개월 간의 전반적인 급성심근경색증 발생률 예측치는 100,000명 당 4.25명이었으며, 실제 발생률 관측치는 100,000명 당 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.

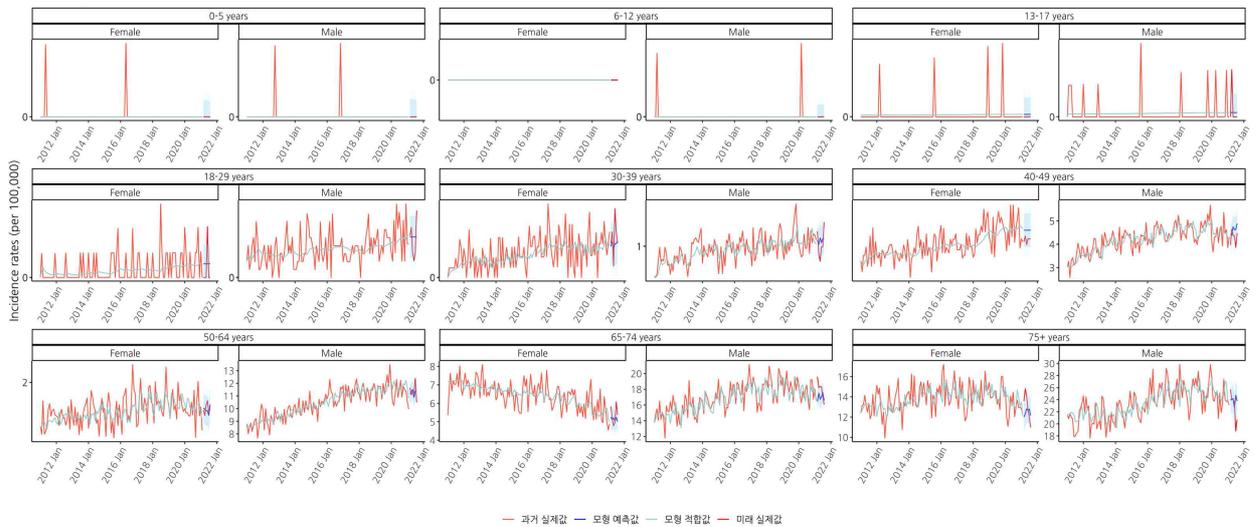


그림 4-3-2. Observed and predicted incidences of acute myocardial infarction by sex and age groups.

- 2021년 3월부터 8월까지 6개월 간의 전반적인 급성심근경색증 발생률 예측치를 성별 및 연령군별로 확인한 결과 65세~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 2021년 4월 30일까지 코로나19백신 접종자
- 2021년 2월 27일부터 2021년 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 4-3-1과 같음.

표 4-3-1. 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<급성심근경색증>)으로 진단받고, 입원 에피소드 내에 급성심근경색증 관련 시술을 받은 환자로 정의하였음.

표 4-3-2. 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 4-3-3. 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)[자가혈관재취료포함]-단순(1개소) (Vascular bypass operation (aorta-coronary), simple)
O1642	동맥간우회로조성술(대동맥-관동맥간)[자가혈관재취료포함]-단순(2개소이상) (Vascular bypass operation (aorta-coronary), simple (more than two))
O1647	동맥간우회로조성술(대동맥-관동맥간)[자가혈관재취료포함]-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, 2개소이상 (Vascular bypass operation (aorta-coronary)-simple (off pump CABG))
OA647	무인공심폐관상동맥우회로술(대동맥-관동맥간)-복잡[관상동맥우회로술의기왕력이있는 경우] (Vascular bypass operation (aorta-coronary), complex)

- 입원에피소드 기준은 다음 조건 가운데 하나라도 충족하면 동일한 이벤트에 의한 연속적인 에피소드로 간주하였음.

<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ 조건1: 첫 번째 청구 요양개시일과 두 번째 청구 요양개시일 사이의 간격이 28일 이내</li> <li>▪ 조건2: 첫 번째 청구 요양종료일과 두 번째 청구 요양개시일 사이의 간격이 3일 미만</li> <li>▪ 조건3: 두 번째 청구의 요양개시일과 요양종료일 사이의 간격이 1일 미만</li> </ul>
---

- 관심질환 발생 환자 가운데 다음 기준에 해당하는 사람은 제외하였음.

<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ 확인된 급성심근경색증 발생 이전(2002년부터)에 급성심근경색증(주상병, 제1부상병에 ICD-10 code I21)으로 입원한 이력이 있는 환자</li> <li>▪ 확인된 급성심근경색증 발생 365일 이전에 급성심근경색증 관련 질환(ICD-10 code: I22-I25)의 이력이 있는 환자</li> <li>▪ 확인된 급성심근경색증 발생 7일 이전에 급성 심근경색증의 원인으로 알려진 질병이환 및 사망의 외인(ICD-10: V00-Y99&lt;질병이환 및 사망의 외인&gt;) 이력이 있는 환자</li> <li>▪ 확인된 급성심근경색증 발생 28일 이내 코로나19 확진 환자</li> </ul>
---

○ 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.

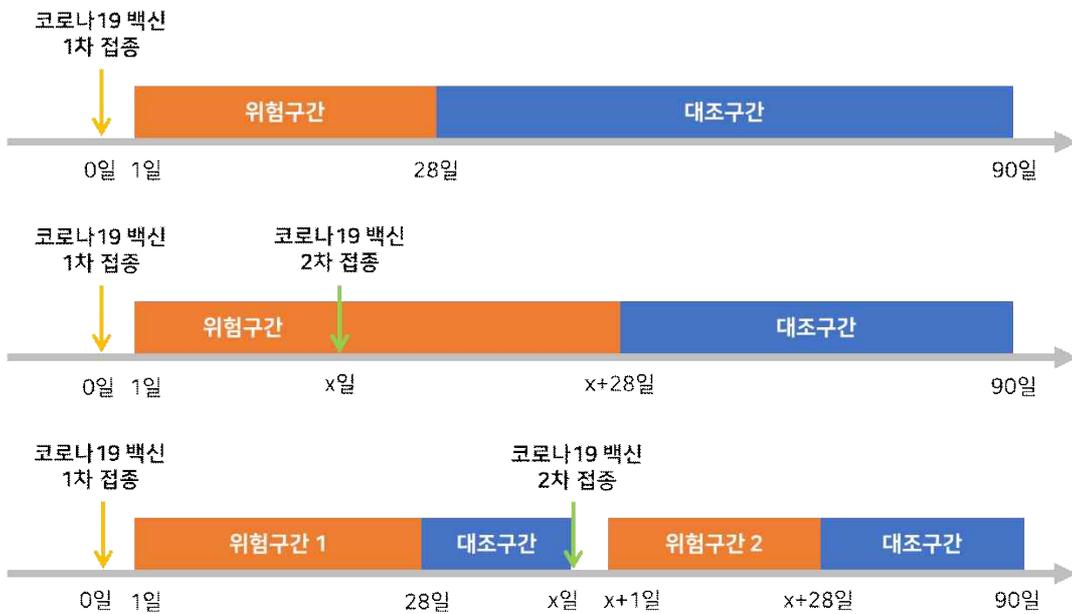


그림 4-3-3. Primary analysis 분석 상황별 도식.

○ 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 진료 받은 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.

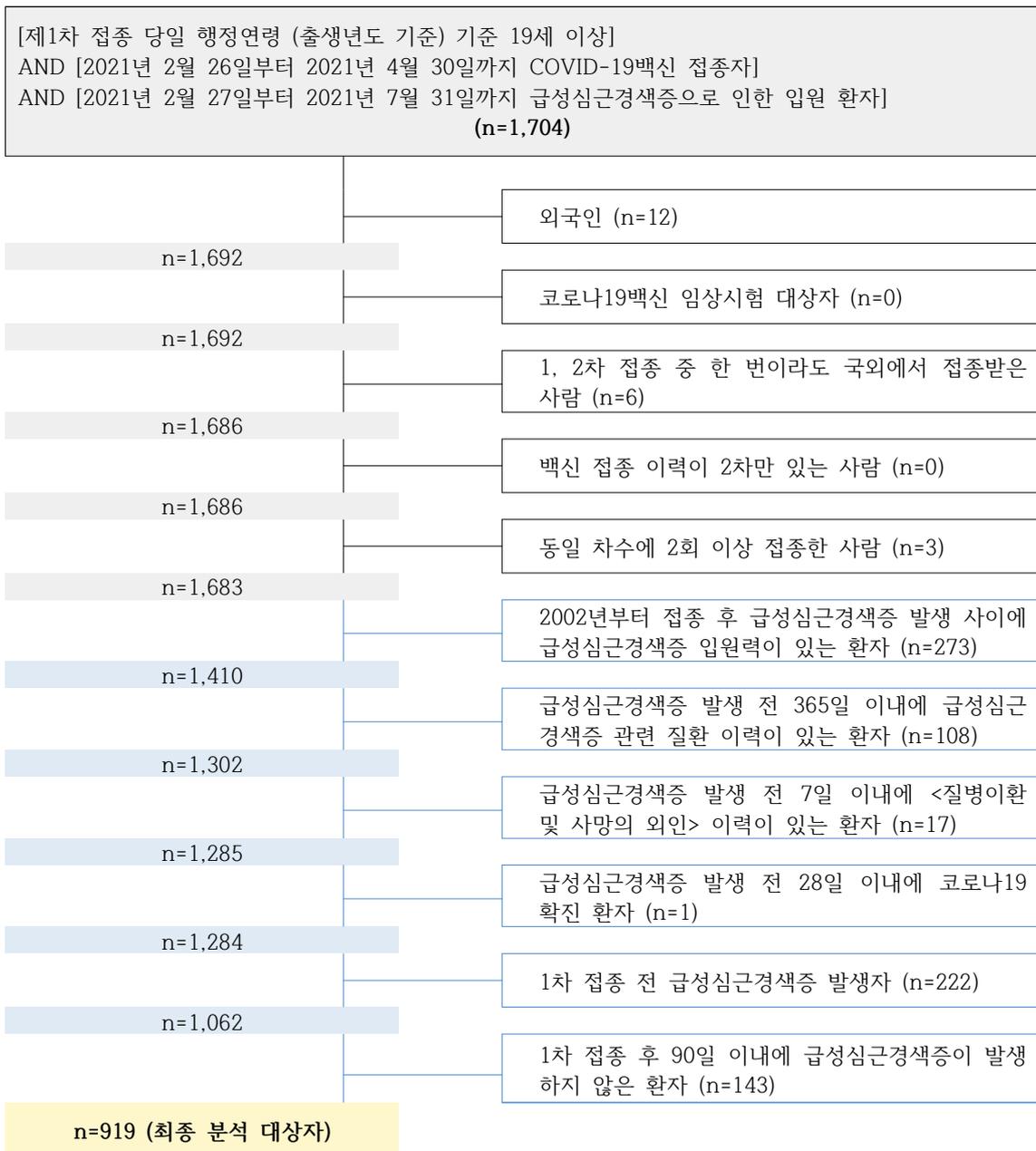


그림 4-3-4. 연구대상자 선정 Flow chart.

○ 인구학적 특성

- 코로나19백신 1차 접종 이후 90일 이내에 급성심근경색증이 새로 발생한 환자 919명의 인구학적 특성은 다음 표 4-3-4와 같음.

표 4-3-4. 코로나19백신 접종 후 급성심근경색증 발생 환자의 인구학적 특성

Characteristics	N	(%)
<b>Total</b>	919	(100%)
<b>Age</b>		
30-49	25	(2.7%)
50-64	107	(11.6%)
65-74	53	(5.8%)
Over 75	734	(79.9%)
<b>Gender</b>		
Female	418	(45.4%)
Male	501	(54.6%)
<b>Months of vaccination</b>		
February	2	(0.2%)
March	77	(8.4%)
April	840	(91.4%)
<b>Insurance type</b>		
Health insurance	834	(90.8%)
Medical aid	85	(9.2%)
<b>Region</b>		
Metropolitan city	333	(36.2%)
Rural areas	586	(63.8%)
<b>Type of vaccination</b>		
PF	679	(73.9%)
AZ	164	(17.8%)
Heterologous vaccination	76	(8.3%)
<b>Type of 1st vaccination</b>		
PF	679	(73.9%)
AZ	240	(26.1%)
<b>Type of 2nd vaccination</b>		
PF	683	(74.3%)
AZ	82	(8.9%)
<b>Combination of vaccine types</b>		
AZ-AZ	82	(8.9%)
AZ-PF	76	(8.3%)
PF-PF	607	(66.1%)
AZ (Only 1 <sup>st</sup> dose)	82	(8.9%)
PF (Only 1 <sup>st</sup> 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 많이 나타났으며, 대부분의 접종은 4월에 이루어짐(840명, 91.4%).

- 급성심근경색증 환자 가운데 화이자백신만을 접종받은 사람(679명, 73.9%)이 아스트라제네카백신만을 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 4-3-5. 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	(%)	
<b>Total</b>	480	(100%)	439	(100%)	
<b>Age</b>					
30-49	11	(2.3%)	14	(3.2%)	0.143
50-64	50	(10.4%)	57	(13.0%)	
65-74	22	(4.6%)	31	(7.1%)	
Over 75	397	(82.7%)	337	(76.8%)	
<b>Gender</b>					
Female	213	(44.4%)	205	(46.7%)	0.480
Male	267	(55.6%)	234	(53.3%)	
<b>Months of vaccination</b>					
February	1	(0.2%)	1	(0.2%)	0.146
March	32	(6.7%)	45	(10.3%)	
April	447	(93.1%)	393	(89.5%)	
<b>Insurance type</b>					
Health insurance	436	(90.8%)	398	(90.7%)	0.928
Medical aid	44	(9.2%)	41	(9.3%)	
<b>Region</b>					
Metropolitan city	172	(35.8%)	161	(36.7%)	0.791
Rural areas	308	(64.2%)	278	(63.3%)	
<b>Type of vaccination</b>					
PF	374	(77.9%)	305	(69.5%)	0.007
AZ	68	(14.2%)	96	(21.9%)	
Heterologous vaccination	38	(7.9%)	38	(8.7%)	
<b>Type of 1st vaccination</b>					
PF	374	(77.9%)	305	(69.5%)	0.004
AZ	106	(22.0%)	134	(30.5%)	
<b>Type of 2nd vaccination</b>					
PF	352	(91.0%)	331	(87.6%)	0.313
AZ	35	(9.0%)	47	(12.4%)	
<b>Combination of vaccine types</b>					
AZ-AZ	35	(7.3%)	47	(10.7%)	<.001
AZ-PF	38	(7.9%)	38	(8.7%)	
PF-PF	314	(65.4%)	293	(66.7%)	
AZ (Only 1 <sup>st</sup> dose)	33	(6.9%)	49	(11.2%)	
PF (Only 1 <sup>st</sup> dose)	60	(12.5%)	12	(2.7%)	

Characteristics	Cases in risk interval		Cases in control interval		p-value
	N	(%)	N	(%)	
<b>Organization (1st vaccination)</b>					
Nursing home	17	(3.5%)	28	(6.4%)	0.011
COVID-19 vaccination center	369	(76.9%)	301	(68.6%)	
Others (Hospital)	94	(19.6%)	110	(25.0%)	
<b>Organization (2nd vaccination)</b>					
Nursing home	11	(2.3%)	17	(3.9%)	0.081
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 4-3-6. 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	(%)	
<b>Total</b>	122	(100%)	792	(100%)	
<b>Age</b>					
30-49	4	(3.3%)	21	(2.6%)	0.975
50-64	15	(12.3%)	92	(11.6%)	
65-74	7	(5.7%)	46	(5.8%)	
Over 75	96	(78.7%)	633	(79.9%)	
<b>Gender</b>					
Female	61	(50.0%)	439	(55.4%)	0.262
Male	61	(50.0%)	353	(44.6%)	
<b>Months of vaccination</b>					
February	0	(0.0%)	2	(0.3%)	0.472
March	7	(5.7%)	70	(8.8%)	
April	115	(94.3%)	720	(90.9%)	
<b>Insurance type</b>					
Health insurance	112	(91.8%)	717	(90.5%)	0.652
Medical aid	10	(8.2%)	75	(9.5%)	
<b>Region</b>					
Metropolitan city	48	(39.3%)	283	(35.7%)	0.440
Rural areas	74	(60.7%)	509	(64.3%)	
<b>Type of vaccination</b>					
PF	88	(72.1%)	586	(74.0%)	0.381
AZ	20	(16.4%)	144	(18.2%)	
Heterologous vaccination	14	(11.5%)	62	(7.8%)	
<b>Type of 1st vaccination</b>					
PF	88	(72.1%)	586	(74.0%)	0.664
AZ	34	(27.9%)	206	(26.0%)	
<b>Type of 2nd vaccination</b>					
PF	84	(%)	594	(%)	0.099
AZ	12	(%)	70	(%)	
<b>Combination of vaccine types</b>					
AZ-AZ	12	(9.8%)	70	(8.8%)	0.013
AZ-PF	14	(11.5%)	62	(7.8%)	
PF-PF	70	(57.4%)	532	(67.2%)	
AZ (Only 1 <sup>st</sup> dose)	8	(6.6%)	74	(9.3%)	
PF (Only 1 <sup>st</sup> dose)	18	(14.7%)	54	(6.8%)	
<b>Organization (1st vaccination)</b>					
Nursing home	6	(4.9%)	39	(4.9%)	0.809
COVID-19 vaccination center	86	(70.5%)	579	(73.1%)	
Others (Hospital)	30	(24.6%)	174	(22.0%)	
<b>Organization (2nd vaccination)</b>					
Nursing home	6	(4.9%)	22	(2.8%)	0.101
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 4-3-7. 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	(%)	
<b>Total</b>	254	(100%)	660	(100%)	
<b>Age</b>					
30-49	8	(3.2%)	17	(2.6%)	0.964
50-64	30	(11.8%)	77	(11.7%)	
65-74	14	(5.5%)	39	(5.9%)	
Over 75	202	(79.5%)	527	(79.8%)	
<b>Gender</b>					
Female	108	(42.5%)	306	(46.4%)	0.296
Male	146	(57.5%)	354	(53.6%)	
<b>Months of vaccination</b>					
February	0	(0.0%)	2	(0.3%)	0.179
March	15	(5.9%)	62	(9.4%)	
April	239	(94.1%)	596	(90.3%)	
<b>Insurance type</b>					
Health insurance	237	(93.3%)	592	(89.7%)	0.092
Medical aid	17	(6.7%)	68	(10.3%)	
<b>Region</b>					
Metropolitan city	97	(38.2%)	234	(35.5%)	0.441
Rural areas	157	(61.8%)	426	(64.5%)	
<b>Type of vaccination</b>					
PF	188	(74.0%)	486	(73.6%)	0.089
AZ	38	(15.0%)	126	(19.1%)	
Heterologous vaccination	28	(11.0%)	48	(7.3%)	
<b>Type of 1st vaccination</b>					
PF	188	(74.0%)	486	(73.6%)	0.907
AZ	66	(26.0%)	174	(26.4%)	

Characteristics	Cases in risk interval		Cases in control interval		p-value
	N	(%)	N	(%)	
<b>Type of 2nd vaccination</b>					
PF	178	(90.4%)	500	(88.8%)	0.033
AZ	19	(9.6%)	63	(11.2%)	
<b>Combination of vaccine types</b>					
AZ-AZ	19	(7.5%)	63	(9.5%)	<.001
AZ-PF	28	(11.0%)	48	(7.3%)	
PF-PF	150	(59.0%)	452	(68.5%)	
AZ (Only 1 <sup>st</sup> dose)	19	(7.5%)	63	(9.5%)	
PF (Only 1 <sup>st</sup> dose)	38	(15.0%)	34	(5.2%)	
<b>Organization (1st vaccination)</b>					
Nursing home	12	(4.7%)	33	(5.0%)	0.975
COVID-19 vaccination center	186	(73.2%)	479	(72.6%)	
Others (Hospital)	56	(22.1%)	148	(22.4%)	
<b>Organization (2nd vaccination)</b>					
Nursing home	8	(3.2%)	33	(5.0%)	0.975
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 4-3-8. 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	(%)	
<b>Total</b>	391	(100%)	528	(100%)	
<b>Age</b>					
30-49	11	(2.8%)	14	(2.7%)	0.983
50-64	40	(10.2%)	67	(12.7%)	
65-74	19	(4.9%)	34	(6.4%)	
Over 75	321	(82.1%)	413	(78.2%)	
<b>Gender</b>					
Female	178	(45.5%)	240	(45.5%)	0.460
Male	213	(54.5%)	288	(54.5%)	
<b>Months of vaccination</b>					
February	1	(0.3%)	1	(0.2%)	0.171
March	25	(6.4%)	52	(9.8%)	
April	365	(93.4%)	475	(90.0%)	
<b>Insurance type</b>					
Health insurance	357	(91.3%)	477	(90.3%)	0.618
Medical aid	34	(8.7%)	51	(9.7%)	
<b>Region</b>					
Metropolitan city	144	(36.8%)	189	(35.8%)	0.747
Rural areas	247	(63.2%)	339	(64.2%)	
<b>Type of vaccination</b>					
PF	301	(78.0%)	305	(71.6%)	0.056
AZ	56	(14.3%)	108	(20.5%)	
Heterologous vaccination	34	(8.7%)	42	(7.9%)	
<b>Type of 1st vaccination</b>					
PF	301	(77.0%)	378	(71.6%)	0.066
AZ	90	(23.0%)	150	(28.4%)	
<b>Type of 2nd vaccination</b>					
PF	278	(90.3%)	405	(88.6%)	0.417
AZ	30	(9.7%)	52	(11.4%)	
<b>Combination of vaccine types</b>					
AZ-AZ	30	(7.7%)	52	(9.9%)	<.001
AZ-PF	34	(8.7%)	42	(8.0%)	
PF-PF	44	(62.4%)	363	(68.8%)	
AZ (Only 1 <sup>st</sup> dose)	26	(31.7%)	56	(10.6%)	
PF (Only 1 <sup>st</sup> dose)	57	(14.6%)	15	(2.8%)	
<b>Organization (1st vaccination)</b>					
Nursing home	16	(4.1%)	29	(5.5%)	0.101
COVID-19 vaccination center	299	(75.5%)	371	(70.3%)	
Others (Hospital)	76	(19.4%)	128	(24.2%)	
<b>Organization (2nd vaccination)</b>					
Nursing home	10	(2.6%)	18	(3.4%)	0.019
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 4-3-9. 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 4-3-10. 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 4-3-11. 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 4-3-12. 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 4-3-13. 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 아래 표 4-3-14와 같음.

표 4-3-14. 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	
<b>Gender</b>					
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)
<b>Age</b>					
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)
<b>Insurance type</b>					
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)
<b>Type of vaccination</b>					
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)
<b>Combination of vaccine types</b>					
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 1 <sup>st</sup> dose)	33	49	5.45	4.65	1.17 (0.76-1.81)
PF (Only 1 <sup>st</sup> dose)	60	12	12.17	1.37	8.88 (4.79-16.48)
<b>Region</b>					
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)
<b>Comorbidities</b>					
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 코

로나19백신에 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 4-3-0, 그림 4-3-0와 같이 위험구간 및 대조구간을 설정하고 IRR 값을 산출한 결과는 표 4-3-0와 같음.

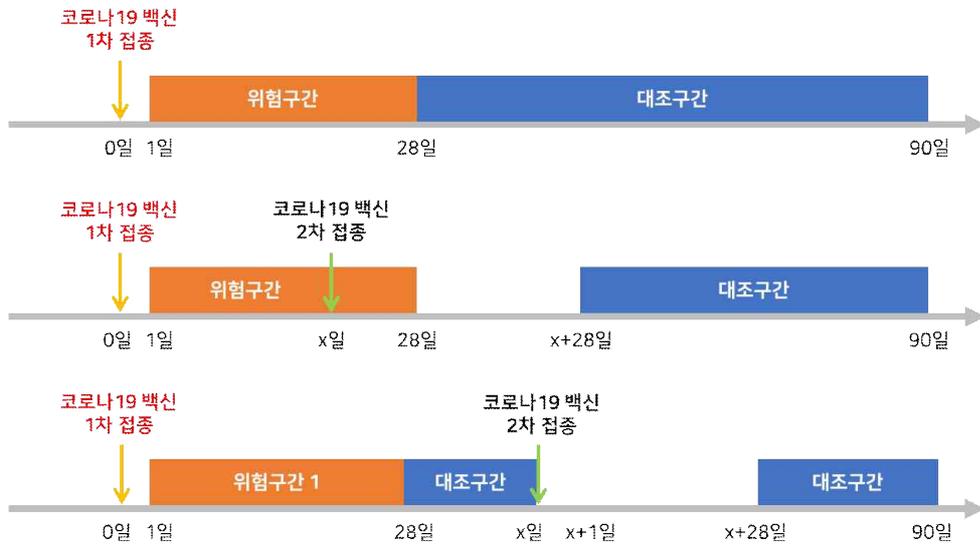


그림 4-3-5. 코로나19백신 1차 접종 위험 평가를 위한 위험 및 대조구간 도식.

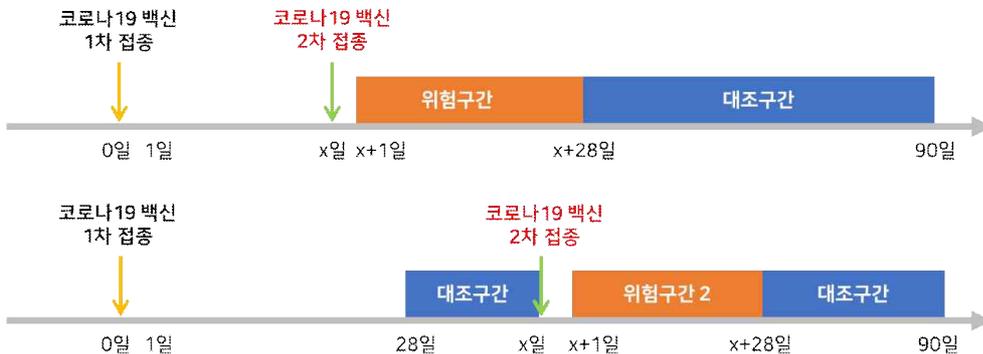


그림 4-3-6. 코로나19백신 2차 접종 위험 평가를 위한 위험 및 대조구간 도식.

표 4-3-15. 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	
<b>Vaccine doses</b>					
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, 거주 지역, 백신 종류 및 동반질환 여부 등에 따른 소그룹분석 결과는 아래 표 4-3-16, 표 4-3-17, 표 4-3-18과 같음.

표 4-3-16. 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	
<b>Gender</b>					
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)
<b>Age</b>					
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)
<b>Insurance type</b>					

Subgroup	No. of cases		Incidence rate per person-year		IRR (95% CI)
	Risk interval	Control interval	Risk interval	Control interval	
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)
<b>Type of vaccination</b>					
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)
<b>Combination of vaccine types</b>					
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 1 <sup>st</sup> dose)	8	74	5.10	4.93	1.03 (0.50-2.15)
PF (Only 1 <sup>st</sup> dose)	18	54	13.26	4.38	3.03 (1.78-5.16)
<b>Region</b>					
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)
<b>Comorbidities</b>					
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 4-3-17. 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	
<b>Gender</b>					
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)
<b>Age</b>					

Subgroup	No. of cases		Incidence rate per person-year		IRR (95% CI)
	Risk interval	Control interval	Risk interval	Control interval	
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)
<b>Insurance type</b>					
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)
<b>Type of vaccination</b>					
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)
<b>Combination of vaccine types</b>					
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 1 <sup>st</sup> dose)	19	63	6.15	4.67	1.32 (0.78-2.22)
PF (Only 1 <sup>st</sup> dose)	34	38	14.40	3.08	4.68 (2.91-7.52)
<b>Region</b>					
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)
<b>Comorbidities</b>					
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 4-3-18. 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	
<b>Gender</b>					
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)
<b>Age</b>					
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)
<b>Insurance type</b>					
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)
<b>Type of vaccination</b>					
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)
<b>Combination of vaccine types</b>					
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 1 <sup>st</sup> dose)	26	56	5.67	4.67	1.21 (0.75-1.96)
PF (Only 1 <sup>st</sup> dose)	57	15	14.90	1.52	9.80 (5.55-17.20)
<b>Region</b>					
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)
<b>Comorbidities</b>					
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 4-3-19. 코로나19백신 종류별 기초특성 분포

Characteristics	AZ - AZ		AZ - PF		PF - PF		AZ <sup>AZ</sup> (Only 1 <sup>st</sup> dose)		PF <sup>PF</sup> (Only 1 <sup>st</sup> dose)		P-value
	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)	
<b>Total</b>	82	(100%)	76	(100%)	607	(100%)	82	(100%)	72	(100%)	
<b>Age</b>											
30-49	1	(1.2%)	18	(23.7%)	0	(0%)	6	(7.3%)	0	(0%)	0.001
50-64	34	(41.5%)	40	(52.6%)	6	(1.0%)	27	(32.9%)	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%)	597	(98.4%)	29	(35.4%)	71	(98.6%)	
<b>Gender</b>											
Female	38	(46.3%)	22	(28.9%)	279	(46.0%)	36	(43.9%)	43	(59.7%)	0.006
Male	44	(53.7%)	54	(71.1%)	328	(54.0%)	46	(56.1%)	29	(40.3%)	
<b>Months of vaccination</b>											
February	0	(0%)	0	(0%)	0	(0%)	2	(2.4%)	0	(0%)	0.001
March	42	(2.6%)	2	(2.6%)	1	(0.2%)	32	(39.0%)	0	(0%)	
April	40	(97.4%)	74	(97.4%)	606	(99.8%)	48	(58.5%)	72	(100%)	
<b>Insurance type</b>											
Health insurance	64	(78.0%)	66	(86.8%)	571	(94.1%)	67	(81.7%)	66	(91.7%)	0.001
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 접종받

은 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 4-3-20. 코로나19백신 1차 접종 이후 관찰기간 동안 추가 접종이 없던 환자의 기저질환 분포

Characteristics	AZ (Only 1st dose)		PF (Only 1st dose)	
	N	(%)	N	(%)
<b>Total</b>	82	(100%)	72	(100%)
<b>Comorbidities</b>				
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%)가 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 다음 그림 4-3-7과 같음.

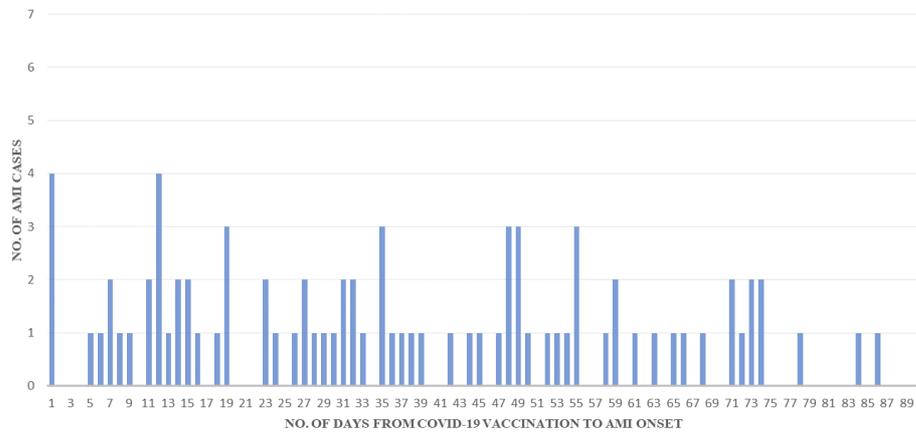


그림 4-3-7. 아스트라제네카 코로나19백신 1차 접종 이후 추가 접종이 없었던 환자의 급성심근경색증 발생 추이.

- 화이자백신 1차 접종 이후 추가 접종이 없었던 환자에서의 급성심근경색증 발생 추이는 다음 그림 4-3-8과 같음. 아스트라제네카백신을 1차만 접종받은 사람과 비교할 때 접종 이후 초기에 급성심근경색증의 발생이 많은 것으로 나타남.

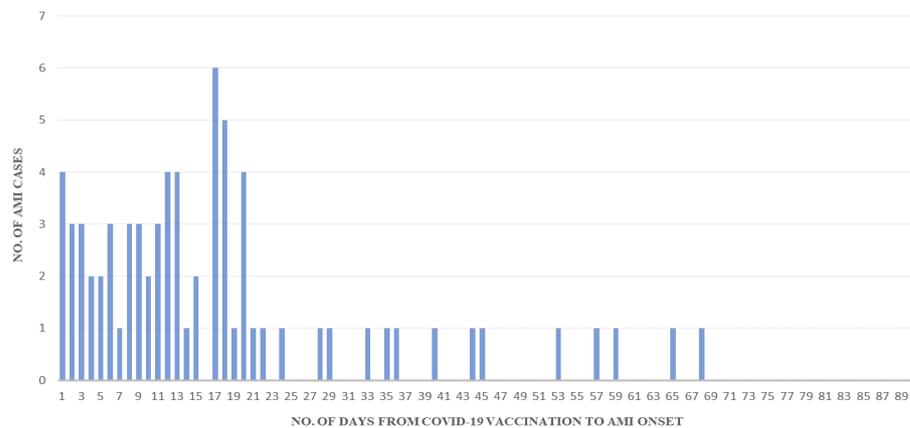


그림 4-3-8. 화이자백신 코로나19백신 1차 접종 이후 추가 접종이 없었던 환자의 급성심근경색증 발생 추이.

#### (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 위험 구간에서의 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 발생하는 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.<sup>1)</sup>
- 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.<sup>2)</sup>

#### 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.<sup>3)</sup>
- 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.<sup>4)</sup>
- 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.<sup>5)</sup>
- 덴마크와 노르웨이에서 2021.2-2021.3 초까지 한 달간 CHADOX1 아스트라제네카백신 1

1) 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.

2) 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.

3) 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.

4) Klein NP, Lewis N, Goddard K, et al. Surveillance for Adverse Events After COVID-19 mRNA Vaccination. *JAMA*. 2021;326(14):1390-1399.

5) 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.

차 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.<sup>6)</sup>

## (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 과열되면서 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.<sup>7)</sup>

6) 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.

7) Tajstra M, Jaroszewicz J, Gąsior M. Acute Coronary Tree Thrombosis After Vaccination for COVID-19. *JACC Cardiovasc Interv*. 2021;14(9):e103-e104.

(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)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 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]</li> <li>• 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(14):1390-1399]</li> <li>• 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(1):80-82]</li> <li>• 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]</li> </ul>	Not
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)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 백신 접종 후 심근경색증의 발생 가능성이 있으나, 코로나19백신 이전에도 급성심근경색증은 일정 비율로 발생하여 왔으며, 최근 수년간 그 발생률이 조금씩 증가됨.</li> <li>• 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.</li> </ul>	Not

기준(Criterion)		증거(Evidence)	충족 여부
Hill	Committee of US Surgeon General		
생물학적 용량-반응 관계 (Biologic gradient)	용량-반응관계 (Dose-response relationship)	<ul style="list-style-type: none"> <li>백신의 용량을 증가시키거나 감소시켜서 급성심근경색증의 발생률이 변화하였다는 연구는 시행된 바 없으며, 윤리적으로도 시행하기 어려움.</li> <li>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.</li> </ul>	Not
개연성 (Plausibility)	생물학적 개연성 (Biological plausibility)	<p>백신 접종이나 약물 투여 후 이에 대한 과민반응으로 허혈성심장질환이 발생하는 것을 Kounis syndrome이라고 하며, 이는 알레르기 반응에 의해 심장 조직에 풍부하게 존재하는 비만세포(mast cell)에서 히스타민, 트롬복센, 프로스타글란딘, 류코트리엔, 혈소판 활성화인자 등의 매개물질들이 분비되어 빈맥, 관상동맥의 연속 등을 유발하는 것으로 설명됨. Type I, II, III로 분류되며, Type I은 관상동맥질환이 없는 환자에서 발생하는 관상동맥의 연속에 의하고 Type II는 관상동맥에 죽상경화반이 있는 환자에서 연속이 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]</p>	Not
기존 지식과의 일치성 (Coherence to previous knowledge)	기존 지식과의 일치성 (Consistency of other knowledge)	<p>인플루엔자백신의 경우 오히려 심근경색증을 예방하기도 하는 것으로 알려져 있음.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>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]</li> <li>4년 간 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]</li> </ul>	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