

「2023년도 코로나19백신안전성및평가연구센터운영」

소아다기관염증증후군 및 가와사키병

분석질환 결과보고서

2023.11.30.



**코로나19백신안전성연구센터**

COVID-19 Vaccine Safety Research Center



**대한민국 의학한림원**

National Academy of Medicine of Korea

# 소아다기관염증증후군/가와사키병

## ■ Abstract

- 코로나19백신 접종 이후 소아다기관염증증후군/가와사키병 발병 사례가 보고됨에 따라, 역학적 분석을 통해 백신 차수와 백신 종류에 따른 백신 안전성에 대한 결과를 도출해내는 것이 필요하여 질병관리청과 국민건강보험공단 자료를 연계한 데이터베이스를 활용하였다.
- 코로나19백신과 소아다기관염증증후군/가와사키병 간의 연관성을 평가하기 위하여 자기-대조 환자군 연구(Self-Controlled Case Series, SCCS) 설계를 이용하여 코로나19백신을 접종받은 사람에서 소아다기관염증증후군/가와사키병 발생 시 백신으로 인한 것이라 예상하는 ‘위험구간(접종 익일로부터 60일 이내)’ 과 소아다기관염증증후군/가와사키병 발생 시 백신과 관련 없다고 예상하는 ‘대조구간(관찰기간 내 위험구간을 제외한 기간)’ 을 비교하였다.
- SCCS 분석 결과 코로나19백신 접종 익일로부터 60일 이내에 소아다기관염증증후군/가와사키병 발생비는 0.53 (95% CI, 0.17-1.60)로 코로나19 접종 후 소아다기관염증증후군/가와사키병에 대해 유의한 결과를 관찰할 수 없었다.
- 성별, 기저질환 등 소그룹 분석 및 민감도 분석에서 본 분석과 동일한 연구결과를 보였다.

*Keywords: 코로나19, 코로나19백신, 소아다기관염증증후군/가와사키병, SCCS 연구설계*

## 1. 연관성분석

### 1) 연구방법

#### (1) 연구목적 및 연구방법

- 우리나라 인구에서 코로나19 백신 접종 후 소아다기관염증증후군/가와사키병의 발생위험 평가를 위하여 자기-대조 환자군 연구(Self-Controlled Case Series, SCCS)를 수행하였음.
- 역학 5분과에서 코로나19백신 소아다기관염증증후군/가와사키병 위험평가 분석 프로토콜을 개발하였고, 임상위원회의 검토 후 최종 프로토콜을 개발하였음.

## (2) 자료원

- 질병관리청 코로나19 접종 등록 정보(2021.02.26. ~ 2023.04.15.)와 국민건강보험공단의 청구 데이터베이스 연계 자료원(2002.01.01. ~ 2023.04.15.)을 활용함.
- 연계 자료원에서 활용 가능한 접종기록 및 의료이용 기록 가운데 분석에 필요한 정보를 추출하여 분석 데이터셋을 구축함.

## (3) 연구대상

- 다음 조건을 모두 만족하는 환자를 연구대상으로 선정하였음.

- 코로나19 백신 1차 접종 당일 행정연령(출생년도 기준) 기준 18세 미만
- 2021년 10월 18일부터 2023년 4월 15일 사이 코로나19 백신 1차 이상 접종자
- 2021년 10월 18일부터 2023년 4월 15일 사이 소아다기관염증증후군 또는 가와사키병으로 진단 받은 환자

- 연구대상 가운데 다음 기준에 해당하는 사람은 제외하였음.

- 외국인
- 코로나19 백신 임상시험 대상자
- 국외접종자(한 번이라도 국외 접종인 경우)
- 코로나19 백신 접종 정보 누락자(1차 접종 누락, 2차 접종 기록 존재)
- 코로나19 백신 접종 권고사항과 큰 차이가 있는 경우(ex. 1, 2차 접종 일자 동일)
- 코로나19 백신 접종 이전 365일 이내 소아다기관염증증후군/가와사키병 진단 과거력
- 코로나19 백신 1차 접종 이후 240일 혹은 연구 종료일자(2023년 4월 15일) 이내 소아다기관염증증후군/가와사키병이 발생하지 않은 환자

## (4) Exposure

- 본 연구에서는 관찰기간(2021.10.18. ~ 2023.04.15.) 내 접종 4차까지 고려한 코로나19 백신 접종을 노출로 정의하였음.
- 이때 분석대상 백신의 종류 및 세부사항은 다음과 같음.

① 영유아 (6개월~5세 미만): 2023년 2월 13일부터 접종 시작

제조회사	접종 차수	권장 접종 간격
영유아용 화이자-바이오엔테크(Pfzer-BioNTech)	3회	8주 (56일)

② 소아 (5세~11세): 2022년 3월 31일부터 접종 시작

제조회사	접종 차수	권장 접종 간격
소아용 화이자-바이오엔테크(Pfzer-BioNTech)	2회	8주 (56일)

③ 청소년 (12세~17세): 2021년 10월 18일부터 접종 시작

제조회사	접종 차수	권장 접종 간격
화이자-바이오엔테크(Pfzer-BioNTech)	2회	21일 (~42일)
노바백스	2회	21일

- 추가적으로 교차접종에 대한 빈도를 파악함.

(5) Outcome

<소아다기관염증증후군>

- 본 연구에서는 코로나19 백신 접종 후 2개월 이내 (1~60일) 입원한 환자 중 주상병 또는 부상병으로 소아다기관염증증후군을 진단받고, 동일 명세서 내 Intravenous Immunoglobulin(IVIG) 혹은 Corticosteroid(CS) 처방이 있는 경우로 관심 질환 발생 환자를 정의하였음.

소아다기관염증증후군 진단 ICD-10 code
<p><b>[선정기준]</b>            (M358) 결합조직의 기타 명시된 전신침범 (Other specified systemic involvement of connective tissue)            (U10) 코로나19와 관련된 다발계통염증성증후군 (Multisystem inflammatory syndrome associated with COVID-19)</p>
<p><b>[제외기준]</b>            (A427, A227, B377, A267, A282, A548, B007, A327, A392, A393, A394, A394, P36, A40, A410-A415) 세균성 패혈증(Bacterial sepsis)            (A483) 독성 쇼크 증후군(Toxic shock syndrome)            (I400) 감염성 심근염(Infected myocarditis)            (I411) 달리 분류된 바이러스질환에서의 심근염 Myocarditis in viral diseases classified elsewhere)            (I410) 달리 분류된 세균성 질환에서의 심근염(Myocarditis in bacterial diseases classified elsewhere)</p>
소아다기관염증증후군 진단 수가코드
(E9433, E9434, EB431, EB432, EB433) Echo (Transthoracic Echocardiography)
IVIG, CS 처방 ATC code
<p><b>[Intravenous Immunoglobulin (IVIG)]</b>  <b>(J06BA)</b> human immunoglobulin G (주성분코드-169901BIJ, 169902BIJ, 169903BIJ, 169904BIJ, 169905BIJ, 169930BIJ, 169931BIJ, 169932BIJ, 169933BIJ, 169934BIJ, 169935BIJ, 169936BIJ, 169937BIJ, 169938BIJ, 169939BIJ, 169940BIJ, 170001BIJ, 170002BIJ, 170003BIJ)</p>
<p><b>[Corticosteroid (CS)]</b>  <b>(H02AB)</b> betamethasone, dexamethasone, hydrocortisone, methylprednisolone, prednisolone, triamcinolone, deflazacort</p>

## <가와사키병>

- 본 연구에서는 코로나19 백신 접종 후 2개월 이내 (1~60일) 입원한 환자 중 주상병 또는 부상병으로 가와사키병을 진단받고, 동일 명세서 내 Intravenous Immunoglobulin(IVIG) 혹은 Corticosteroid(CS) 처방이 있는 경우로 관심 질환 발생 환자를 정의하였음.

가와사키병 진단 ICD-10 code
(M303) 점막피부림프절증후군[가와사키] (Mucocutaneous lymph node syndrome [Kawasaki])
가와사키병 진단 추가코드
(E9433, E9434, EB431, EB432, EB433) Echo (Transthoracic Echocardiography)
IVIG, CS 처방 ATC code
<b>[Intravenous Immunoglobulin (IVIG)]</b> <b>(J06BA)</b> human immunoglobulin G (주성분코드-169901BIJ, 169902BIJ, 169903BIJ, 169904BIJ, 169905BIJ, 169930BIJ, 169931BIJ, 169932BIJ, 169933BIJ, 169934BIJ, 169935BIJ, 169936BIJ, 169937BIJ, 169938BIJ, 169939BIJ, 169940BIJ, 170001BIJ, 170002BIJ, 170003BIJ)
<b>[Corticosteroid (CS)]</b> <b>(H02AB)</b> betamethasone, dexamethasone, hydrocortisone, methylprednisolone, prednisolone, triamcinolone, deflazacort

## (6) 연구설계 및 분석방법

### ○ SCCS(Self-Controlled Case Series Study)

- 사전에 설정한 관찰 구간 내에 특정 이상반응이 발생한 환자에서 코로나19 예방접종 후 위험 구간에서의 특정 이상반응의 발생률과 관찰 기간에서 위험 구간을 제외한 나머지 대조 구간에서의 특정 이상반응의 발생률을 비교하는 연구설계.
- 백신의 안전성 평가 시 적합한 방법으로 제안되고 있는 연구설계 방법.

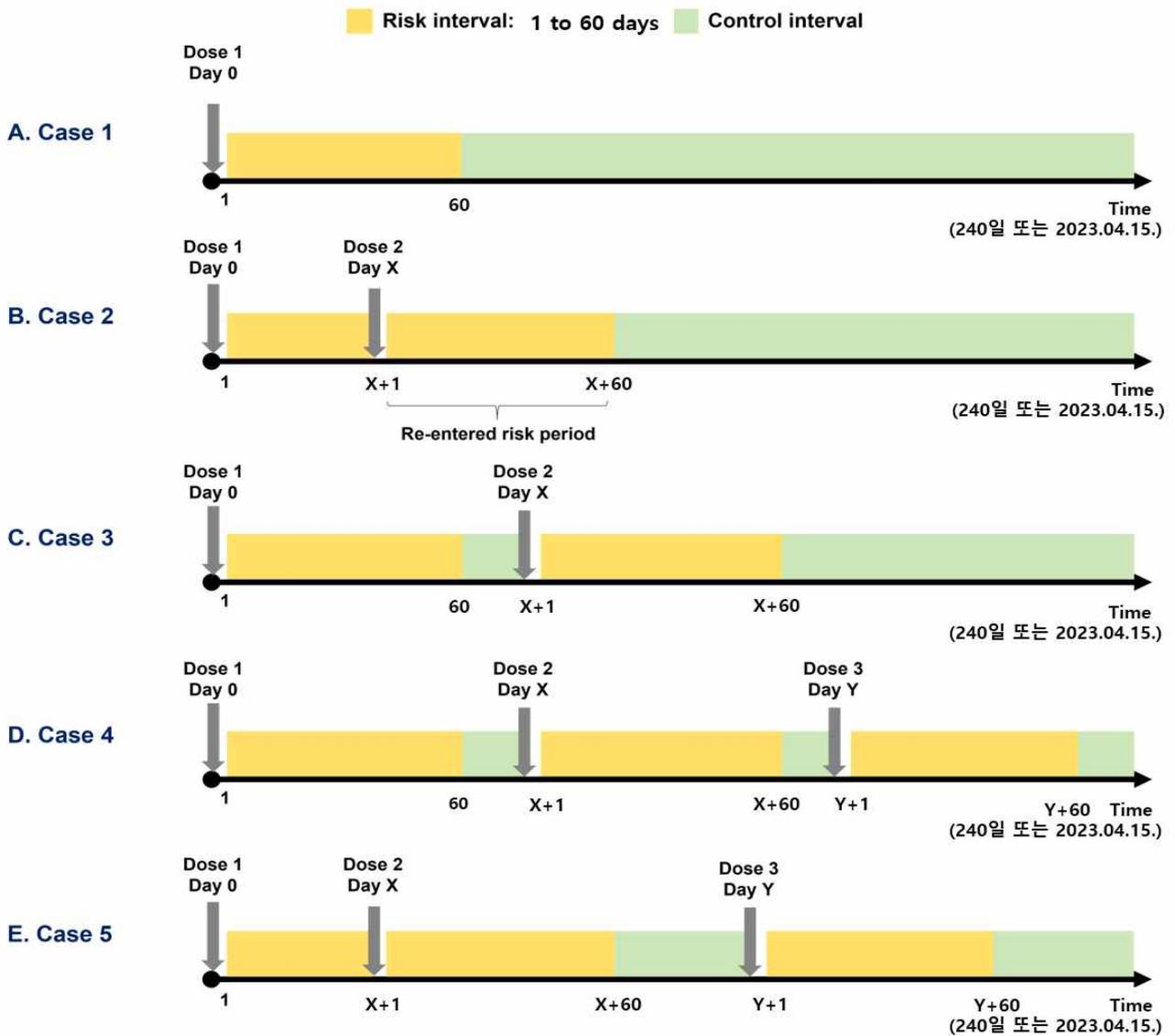


그림 SCCS 모식도

○ 기술분석

- 분석에 포함된 소아다기관염증증후군/가와사키병 발생 환자의 연령, 성별 등 인구사회학적 특성에 따른 기술분석을 수행하였음.

○ 일차 분석(Primary analysis)

- SCCS 연구설계를 기반으로 조건부 포아송 회귀분석을 이용하여 예방접종 후 위험구간에서 소아다기관염증증후군/가와사키병의 발생률을 관찰기간 내 대조구간에서의 소아다기관염증증후군/가와사키병의 발생률과 비교함으로써 발생률비(incidence rate ratio, IRR)를 산출하였음. 이때 관찰구간은 240일, 위험구간은 1차, 2차 및 모든 차수의 코로나19 백신 접종 후 1~60일로 동일하게 설정하였으며, 비교구간은 위험구간을 제외한 기간으로 설정하였음.

○ 이차 분석(Secondary analysis)

- 코로나19 백신 접종 차수를 고려하여 소아다기관염증증후군/가와사키병 발생비를 분석하였음.

○ 소그룹 분석(Subgroup analysis)

- 인구학적 특성 및 소아다기관염증증후군/가와사키병 발생일로부터 가장 최근에 접종받은 백신 종류, 그 외 소아다기관염증증후군/가와사키병 발생에 영향을 미칠 수 있는 특성에 따라 군을 나누어 소그룹 분석을 실시하였으며 이때 소그룹 분석에 이용된 특성은 다음과 같음.

① 성별: 여성 / 남성

② 연령군 : 0-4세 / 5-11세 / 12-17세

③ 코로나19 백신 종류: 화이자(영유아용, 소아용, 일반), 노바백스

④ 기저질환 : 동반상병지수(Charlson Comorbidity Index) 3점 이상과 미만

· Comorbidities (접종 이전 1년)  
암 (Malignant neoplasms), 제1형 당뇨병 (Type 1 diabetes mellitus), 심혈관계 선천성 장애 (Congenital malformations of the circulatory system), 천식 (Asthma), 신경발달장애, 뇌전증 (Epilepsy), 우울증/기분부전장애

⑤ 사회경제학적 수준 : 건강보험 가입자 / 의료급여 대상자

⑥ 지역: 특별(광역시)시 / 도

○ 민감도 분석(Sensitivity analysis)

- 일차 분석에서 위험기간의 길이를 접종 후 1~30일, 1~90일로 설정하여 코로나19 예방접종 후 대조구간 대비 위험구간에서 소아다기관염증증후군/가와사키병의 위험을 산출함.
- 소아다기관염증증후군/가와사키병에 대한 결과변수 정의를 관심질환 진단과 IVIG 투여 기록이 있는 경우, 관심질환 진단과 IVIG 또는 다른 치료약제 처방명세서가 있는 경우로 설정하여 코로나19 예방접종 후 대조구간 대비 위험구간에서 소아다기관염증증후군/가와사키병의 위험을 산출함.
- 일차 분석에서 대상으로 했던 인구집단 중 소아다기관염증증후군/가와사키병 진단 후 7일 이내 사망한 환자를 제외하여 코로나19 예방접종 후 대조구간 대비 위험구간에서 소아다기관염증증후군/가와사키병의 위험을 산출함.
- 일차 분석에서 대상으로 했던 인구집단 중 코로나19 예방접종 이전 60일 기간에 코로나19 감염자를 제외하여 코로나19 예방접종 후 대조구간 대비 위험구간에서

소아다기관염증증후군/가와사키병의 위험을 산출함.

- 일차 분석에서 대상으로 했던 인구집단 중 소아다기관염증증후군/가와사키병 진단 이전 60일 기간에 코로나19 감염자를 제외하여 코로나19 예방접종 후 대조구간 대비 위험구간에서의 위험을 산출함.
- 일차 분석에서 대상으로 했던 인구집단 중 세균성 패혈증, 독성쇼크증후군, 감염성 심근염이 소아다기관염증증후군/가와사키병 진단일과 동일일자에 함께 진단된 자를 제외하여 코로나19 예방접종 후 대조구간 대비 위험구간에서 소아다기관염증증후군/가와사키병의 위험을 산출함.

## 2) 분석결과

### (1) 연구대상자 산출

- 2021년 10월 18일부터 2023년 4월 15일 사이 코로나19 백신 1차 접종 당일 행정연령(출생년도 기준) 기준 18세 미만 성인 중 2021년 10월 18일부터 2023년 4월 15일 사이에 소아다기관염증증후군/가와사키병을 진단 받고 동일 명세서 내 IVIG 혹은 CS 처방을 받은 입원 환자는 43명이었음.
- 제외기준에 만족하는 사람을 제외한 관심 연구대상자인 코로나19 백신 접종 후 소아다기관염증증후군/가와사키병이 발생한 환자는 12명이었음.

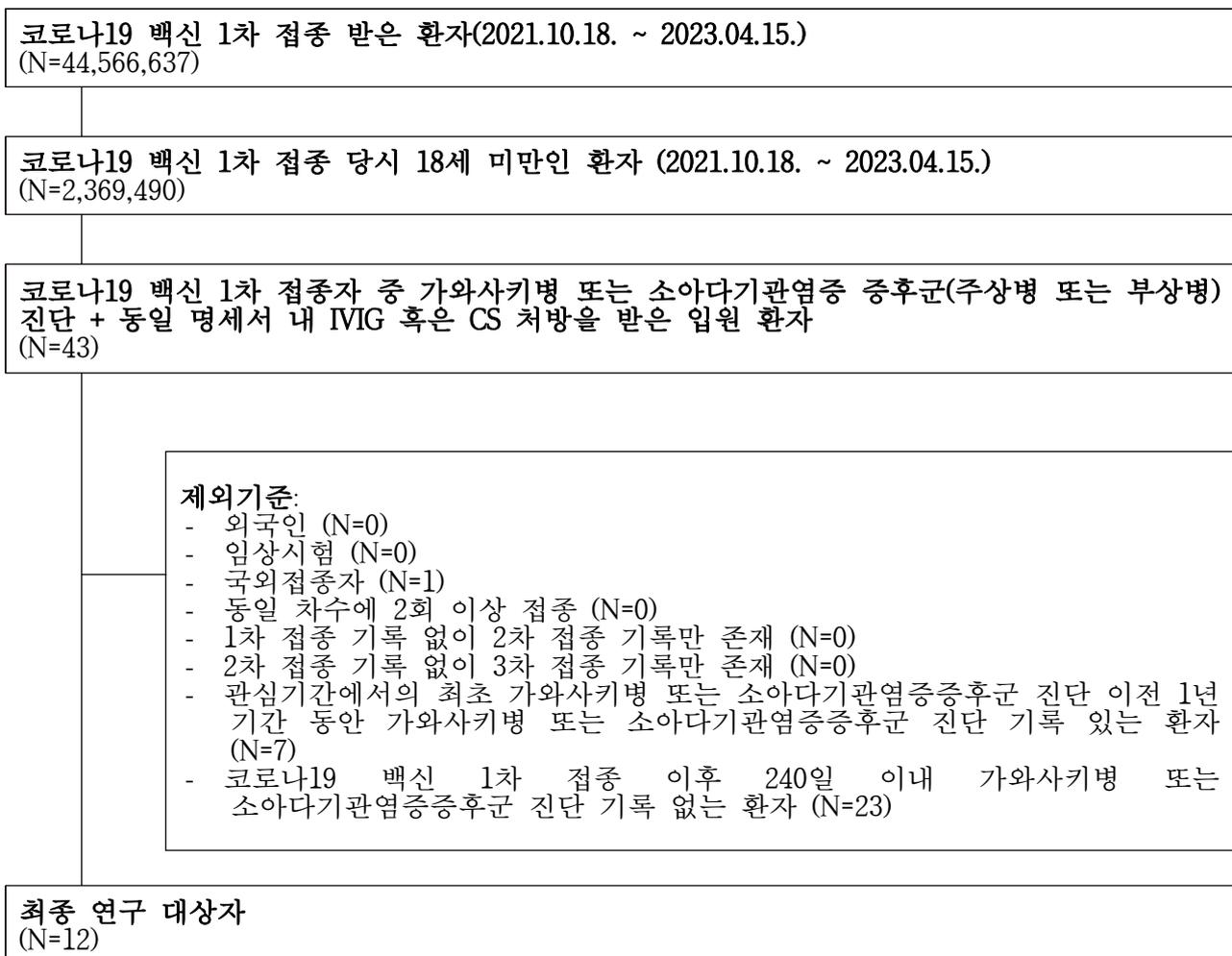


그림. Selection of study participants

(2) 기술분석

- 연구대상자 12명을 기반으로 코로나19 예방접종 후 위험구간에서 소아다기관염증증후군/가와사키병이 발생한 환자(events in risk interval)와 대조구간(events in control interval)에서 발생한 환자에 대한 연령, 성별 등 인구사회학적 특성에 따른 기술분석을 수행함.
- 위험구간에 소아다기관염증증후군/가와사키병이 발생한 환자와 대조구간에 소아다기관염증증후군/가와사키병이 발생한 환자의 인구사회학적 특성 및 약물사용력에 통계적으로 유의한 차이가 있는지 연속형 변수는 t-test, 범주형 변수는 카이제곱검정을 이용하여 검정하였음.
- 위험기간에 소아다기관염증증후군/가와사키병이 발생한 5명의 평균나이는 14.8세였으며, 대조기간에 발생한 7명의 평균나이는 15.1세였음. 위험기간 및 대조기간에서 소아다기관염증증후군/가와사키병이 발생한 12명은 모두 12-17세 군이었음.
- 위험기간에 소아다기관염증증후군/가와사키병이 발생한 5명 중 60.0%는 여성이었으나, 대조기간에 발생한 7명 중 여성의 비율은 28.6%였음.
- 위험기간 및 대조기간에서 소아다기관염증증후군/가와사키병이 발생한 12명 중 의료급여 대상자는 없었음.
- 위험기간 및 대조기간에서 소아다기관염증증후군/가와사키병이 발생한 12명의 동반상병지수(Charlson Comorbidity Index, CCI)는 모두 3점 미만이었음.

표. Baseline characteristics of KD/MIS-C cases administered with COVID-19 vaccines, stratified by exposure windows

	Risk Window		Control Window		P
	N	%	N	%	
Total	5	100	7	100	
Age, years (mean, SD)	14.8	1.6	15.1	1.5	0.7189
0-4	0	0	0	0	-
5-11	0	0	0	0	
12-17	5	100	7	100	
Sex					0.2763
Male	2	40.0	5	71.4	
Female	3	60.0	2	28.6	
Health insurance type					
NHI	5	100	7	100	-

Medical aid	0	0	0	0	
<b>Region of residence</b>					
Metropolitan	5	100	7	100	0.4902
Rural	0	0	0	0	
<b>Comorbidities</b>					
CCI (mean, SD)	0.6	0.9	0.1	0.4	0.3307
CCI <3	5	100	7	100	-
CCI ≥3	0	0	0	0	
Myocardial infarction	0	0	0	0	-
Congestive heart failure	0	0	0	0	-
Peripheral vascular disease	0	0	0	0	-
Cerebrovascular disease	0	0	0	0	-
Dementia	0	0	0	0	-
Chronic pulmonary disease	2	40.0	0	0	0.0668
Rheumatic disease	0	0	0	0	-
Peptic ulcer disease	0	0	1	14.3	0.3774
Mild liver disease	1	20.0	0	0	0.2165
Diabetes mellitus	0	0	0	0	-
Diabetic complications	0	0	0	0	-
Hemiplegia or paraplegia	0	0	0	0	-
Renal disease	0	0	0	0	-
Cancer	0	0	0	0	-
Serious liver disease	0	0	0	0	-
Solid/metastatic tumor	0	0	0	0	-
HIV infection	0	0	0	0	-
Type 1 diabetes	0	0	0	0	-
Congenital malformation	0	0	0	0	-
Asthma	0	0	0	0	-
Neurodevelopmental diseases	0	0	0	0	-
Epilepsy	0	0	0	0	-
Depression	0	0	0	0	-

KD, Kawasaki Disease; MIS-C; Multisystem Inflammatory Syndrome in Children; CCI, Charlson Comorbidity Index Score; HIV, Human Immunodeficiency Virus; NHI, National Health Insurance; SD, standard deviation

(3) 일차 분석(Primary analysis)

- 코로나19 백신 접종 이후 위험구간과 대조구간에서의 소아다기관염증증후군/가와사키병 발생률을 비교하는 분석을 수행하였음.
- 모든 코로나19 백신 접종 이후 60일 내 위험구간에서 대조구간 대비 소아다기관염증증후군/가와사키병 IRR (95% CI)은 0.53 (0.17-1.60)로 나타나 통계적으로 유의하지 않은 결과를 보임.

(4) 이차 분석(Secondary analysis)

- 코로나19 백신 접종 차수를 고려한 소아다기관염증증후군/가와사키병 발생률을 분석한 결과, 코로나19 백신 1차 접종 이후 60일 위험구간에서 IRR (95% CI)은 0.69 (0.16-3.08)로 나타났으며, 코로나19 백신 2차 접종 이후 60일 위험구간에서 IRR (95% CI)은 0.33 (0.07-1.45), 코로나19 백신 3차 접종 이후 60일 위험구간에서 IRR (95% CI)은 0.28 (0.01-10.34)로 유의미한 위험을 나타내지 않았음. 코로나19 백신 4차 접종 이후 60일 위험구간에서 IRR (95% CI)은 위험구간에서 발생한 경련/발작 건이 없어, IRR 산출이 불가하였음. 또한, 코로나19 백신 1/2차 접종 이후 60일 위험구간에서 IRR (95% CI)은 0.46 (0.14-1.49)로 일차분석과 유사한 값을 보였음.
- 소아다기관염증증후군/가와사키병을 별도의 관심 질환으로서 발생률을 분석한 결과, 모든 코로나19 백신 접종 이후 60일 내 위험구간에서 대조구간 대비 가와사키병의 IRR (95% CI)은 0.84 (0.18-3.87)이었으며, 소아다기관염증증후군의 IRR (95% CI)은 0.19 (0.02-1.70)으로 나타나 통계적으로 유의하지 않은 결과를 보임

㉞. Risk of KD/MIS-C within 2 months of COVID-19 vaccination, overall and stratified by dose

	No. Event		Person-Years		IR		IRR (95% CI)		
	Risk	Control	Risk	Control	Risk	Control	IRR	LCI	UCI
<b>KD/MIS-C</b>									
Overall	5	7	5.33	3.94	0.94	1.78	0.53	0.17	1.60
1st dose	2	7	1.63	3.94	1.23	1.78	0.69	0.16	3.08
2nd dose	2	7	3.28	3.78	0.61	1.85	0.33	0.07	1.45
3rd dose	1	1	0.42	0.12	2.36	8.49	0.28	0.01	10.34
4th dose	0	0	-	-	-	-	-	-	-
1st/2nd dose	4	7	4.91	3.94	0.81	1.78	0.46	0.14	1.49
<b>Kawasaki Disease</b>									
Overall	4	3	2.24	1.42	1.78	2.12	0.84	0.18	3.87
1st dose	1	3	0.76	1.42	1.31	2.12	0.62	0.06	6.17
2nd dose	2	3	1.31	1.39	1.52	2.17	0.70	0.12	3.98
3rd dose	1	0	0.16	0.09	6.09	-	-	-	-
4th dose	0	0	-	-	-	-	-	-	-
1st/2nd dose	3	3	2.08	1.42	1.44	2.12	0.68	0.13	3.46
<b>MIS-C</b>									
Overall	1	4	3.38	2.60	0.30	1.54	0.19	0.02	1.70
1st dose	1	4	0.98	2.60	1.02	1.54	0.66	0.09	5.07
2nd dose	0	4	2.13	2.48	-	1.61	-	-	-
3rd dose	0	1	0.26	0.02	-	40.58	-	-	-
4th dose	0	0	-	-	-	-	-	-	-
1st/2nd dose	1	4	3.12	2.60	0.32	1.54	0.21	0.02	1.78

KD, Kawasaki Disease; MIS-C, Multisystem Inflammatory Syndrome in Children; CI, Confidence Interval; IR, Incidence Rate; IRR, Incidence Rate Ratio; LCI, Lower Confidence Interval; UCI, Upper Confidence Interval

- 접종한 코로나19 백신 종류에 따른 소아다기관염증후군/가와사키병 발생률을 분석한 결과, 모든 차수의 코로나19 백신을 동일한 종류로 접종 받았을 경우 코로나19 백신 접종 이후 60일 위험구간에서 IRR (95% CI)은 0.53 (0.17-1.60)로 나타났으며 모든 대상자는 모두 화이자백신을 접종받았음. 차수 중 한 번이라도 다른 백신 종류를 접종 받은 경우는 없었음.
- 또한, mRNA 플랫폼 기반의 코로나19 백신을 접종 받았을 경우 코로나19 백신 접종 이후 60일 위험구간에서 IRR (95% CI)은 0.53 (0.17-1.60)로 나타났으며, mRNA 플랫폼이 아닌 코로나19 백신을 접종 받은 경우는 없었음.

㉞. Risk of KD/MIS-C within 2 months of COVID-19 vaccination, stratified by vaccine type

	No. Event		Person-Years		IR		IRR (95% CI)		
	Risk	Control	Risk	Control	Risk	Control	IRR	LCI	UCI
<b>KD/MIS-C</b>									
<b>Vaccine Type (1)</b>									
Homologous	5	7	5.33	3.94	0.94	1.78	0.53	0.17	1.60
Pfizer-BioNTech	5	7	5.33	3.94	0.94	1.78	0.53	0.17	1.60
Novavax	0	0	-	-	-	-	-	-	-
Heterologous	0	0	-	-	-	-	-	-	-
<b>Vaccine Type (2)</b>									
≥1 mRNA	5	7	5.33	3.94	0.94	1.78	0.53	0.17	1.60
mRNA only	5	7	5.33	3.94	0.94	1.78	0.53	0.17	1.60
mRNA+Others	0	0	-	-	-	-	-	-	-
Non-mRNA	0	0	-	-	-	-	-	-	-

KD, Kawasaki Disease; MIS-C; Multisystem Inflammatory Syndrome in Children; CI, Confidence Interval; IR, Incidence Rate; IRR, Incidence Rate Ratio; LCI, Lower Confidence Interval; UCI, Upper Confidence Interval

(5) 소그룹 분석(Subgroup analysis)

- 사전에 정의된 소그룹 분석 중 성별, 기저질환 등에 대해 코로나19 백신 접종 이후 위험구간 60일에 대한 대조구간 대비 소아다기관염증증후군/가와사키병 발생률을 비교하였음.
- 성별에 대한 소그룹 분석 결과, 남성과 여성에서 모두 유의하지 않은 결과를 보였음. (IRR (95% CI), 여성: 1.11 (0.22-5.64); 남성: 0.30 (0.06-1.53)).

㉞. Risk of KD/MIS-C within 2 months of COVID-19 vaccination, stratified by sex

	No. Event		Person-Years		IR		IRR (95% CI)		
	Risk	Control	Risk	Control	Risk	Control	IRR	LCI	UCI
<b>KD/MIS-C</b>									
<b>Sex</b>									
Male	2	5	3.43	2.53	0.58	1.97	0.30	0.06	1.53
Female	3	2	1.91	1.41	1.57	1.42	1.11	0.22	5.64

KD, Kawasaki Disease; MIS-C; Multisystem Inflammatory Syndrome in Children; CI, Confidence Interval; IR, Incidence Rate; IRR, Incidence Rate Ratio; LCI, Lower Confidence Interval; UCI, Upper Confidence Interval

- 기저질환 유무에 대한 소그룹 분석 결과, Chronic Pulmonary Disease가 없었던 경우 IRR (95% CI)이 0.32 (0.09-1.20), Mild Liver Disease가 없었던 경우 0.41 (0.13-1.34)로 나타나 유의미한 차이가 관찰되지 않았음.

㉞. Risk of KD/MIS-C within 2 months of COVID-19 vaccination, stratified by comorbidities

	No. Event		Person-Years		IR		IRR (95% CI)		
	Risk	Control	Risk	Control	Risk	Control	IRR	LCI	UCI
<b>History of Chronic Pulmonary Disease</b>									
No	3	7	4.62	3.50	0.65	2.00	0.32	0.09	1.20
Yes	2	0	0.71	0.45	2.81	-	-	-	-
<b>History of Mild Liver Disease</b>									
No	4	7	5.00	3.62	0.80	1.94	0.41	0.13	1.34
Yes	1	0	0.33	0.33	3.04	-	-	-	-

KD, Kawasaki Disease; MIS-C; Multisystem Inflammatory Syndrome in Children; CI, Confidence Interval; IR, Incidence Rate; IRR, Incidence Rate Ratio; LCI, Lower Confidence Interval; UCI, Upper Confidence Interval

(6) 민감도 분석(Sensitivity analysis)

- 위험발생 구간을 1~30일, 1~90일로 정의하여 민감도 분석을 수행하였을 때 소아다기관염증후군/가와사키병 발생위험은 위험발생 구간이 1~30일인 경우 IRR (95% CI)이 0.62 (0.16-2.36), 위험발생 구간이 1~90일인 경우 1.04 (0.37-2.92)로 본 분석과 유사한 경향을 나타냄.

표. Risk of KD/MIS-C following COVID-19 vaccination that varied the risk window length

	No. Event		Person-Years		IR		IRR (95% CI)		
	Risk	Control	Risk	Control	Risk	Control	IRR	LCI	UCI
<b>Sensitivity (30 days)</b>									
Overall	3	9	3.24	6.04	0.93	1.49	0.62	0.16	2.36
1st dose	2	9	1.35	6.04	1.48	1.49	0.99	0.21	4.75
2nd dose	1	9	1.64	5.60	0.61	1.61	0.38	0.05	2.85
3rd dose	0	2	0.25	0.30	-	6.76	-	-	-
4th dose	0	0	-	-	-	-	-	-	-
1st/2nd dose	3	9	2.99	6.04	1.00	1.49	0.67	0.18	2.50
<b>Sensitivity (90 days)</b>									
Overall	9	3	6.89	2.39	1.31	1.26	1.04	0.37	2.92
1st dose	2	3	1.74	2.39	1.15	1.26	0.92	0.20	4.12
2nd dose	5	3	4.62	2.34	1.08	1.28	0.85	0.26	2.79
3rd dose	2	0	0.53	0.01	3.77	-	-	-	-
4th dose	0	0	-	-	-	-	-	-	-
1st/2nd dose	7	3	6.36	2.39	1.10	1.26	0.88	0.29	2.65

KD, Kawasaki Disease; MIS-C; Multisystem Inflammatory Syndrome in Children; CI, Confidence Interval; IR, Incidence Rate; IRR, Incidence Rate Ratio; LCI, Lower Confidence Interval; UCI, Upper Confidence Interval

- 소아다기관염증후군/가와사키병에 대한 결과변수 정의를 관심질환 진단과 IVIG 투여 기록이 있는 경우, 관심질환 진단과 IVIG 또는 다른 치료약제 처방명세서가 있는 경우로 정의하여 민감도 분석을 수행한 결과 본 분석과 유사한 결과를 보였음.

㉞. Risk of KD/MIS-C by varying the case definition (1)

	No. Event		Person-Years		IR		IRR (95% CI)		
	Risk	Control	Risk	Control	Risk	Control	IRR	LCI	UCI
<b>(1) Restricting to cases with a prescription record for IVIG</b>									
Overall	4	4	3.23	1.92	1.24	2.09	0.59	0.15	2.31
1st dose	1	4	1.00	1.92	1.00	2.09	0.48	0.05	4.19
2nd dose	2	4	1.97	1.88	1.02	2.12	0.48	0.10	2.39
3rd dose	1	0	0.26	0.09	3.84	-	-	-	-
4th dose	0	0	-	-	-	-	-	-	-
1st/2nd dose	3	4	2.97	1.92	1.01	2.09	0.48	0.11	2.09
<b>(2) Restricting to cases with a prescription record for IVIG or other medications*</b>									
Overall	8	9	7.46	5.93	1.07	1.52	0.71	0.27	1.86
1st dose	3	9	2.39	5.93	1.26	1.52	0.83	0.23	2.93
2nd dose	4	9	4.64	5.40	0.86	1.67	0.52	0.16	1.63
3rd dose	1	1	0.42	0.12	2.36	8.49	0.28	0.01	10.34
4th dose	0	0	-	-	-	-	-	-	-
1st/2nd dose	7	9	7.03	5.93	1.00	1.52	0.66	0.24	1.78

KD, Kawasaki Disease; MIS-C; Multisystem Inflammatory Syndrome in Children; CI, Confidence Interval; IR, Incidence Rate; IRR, Incidence Rate Ratio; LCI, Lower Confidence Interval; UCI, Upper Confidence Interval; IVIG, intravenous immunoglobulin.

\*Other medications include aspirin, corticosteroid, anakinra, infliximab, tocilizumab, acetylsalicylic acid, enoxaparin, and warfarn.

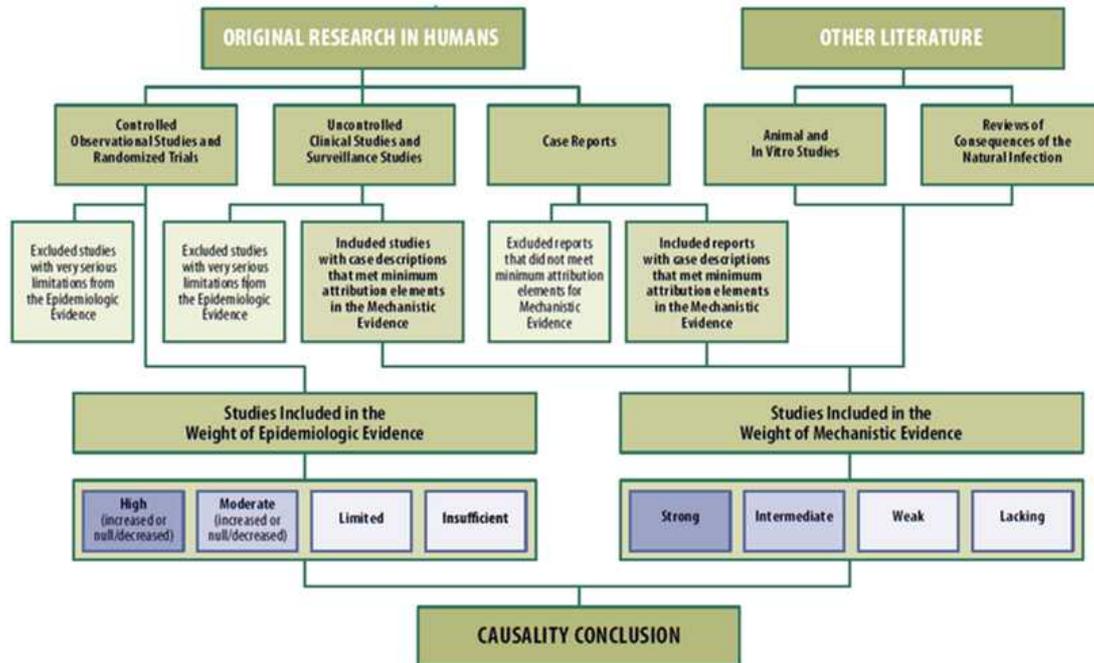
- 소아다기관염증증후군/가와사키병 발생 후 7일 이내 사망한 환자와 코로나19 백신 접종 이전 60일 동안 코로나19 감염 이력이 있는 환자, 소아다기관염증증후군/가와사키병 발생 이전 60일 동안 코로나19 감염 이력이 있는 환자를 제외한 민감도 분석, 세균성 패혈증, 독성쇼크증후군, 감염성 심근염이 소아다기관염증증후군/가와사키병과 동일일자에 함께 진단된 대상자를 제외한 민감도 분석 결과에서도 본 분석과 유사한 결과를 보여, 본 분석의 강건함을 보여줌.

⌘. Risk of KD/MIS-C by varying the case definition (2)

	No. Event		Person-Years		IR		IRR (95% CI)		
	Risk	Control	Risk	Control	Risk	Control	IRR	LCI	UCI
<b>(1) Excluding individuals with death recorded within 7 days from the date of outcome diagnosis</b>									
Overall	5	7	5.33	3.94	0.94	1.78	0.53	0.17	1.60
1st dose	2	7	1.63	3.94	1.23	1.78	0.69	0.16	3.08
2nd dose	2	7	3.28	3.78	0.61	1.85	0.33	0.07	1.45
3rd dose	1	1	0.42	0.12	2.36	8.49	0.28	0.01	10.34
4th dose	0	0	-	-	-	-	-	-	-
1st/2nd dose	4	7	4.91	3.94	0.81	1.78	0.46	0.14	1.49
<b>(2) Excluding individuals with COVID-19 within 60 days before vaccination</b>									
Overall	5	7	5.33	3.94	0.94	1.78	0.53	0.17	1.60
1st dose	2	7	1.63	3.94	1.23	1.78	0.69	0.16	3.08
2nd dose	2	7	3.28	3.78	0.61	1.85	0.33	0.07	1.45
3rd dose	1	1	0.42	0.12	2.36	8.49	0.28	0.01	10.34
4th dose	0	0	-	-	-	-	-	-	-
1st/2nd dose	4	7	4.91	3.94	0.81	1.78	0.46	0.14	1.49
<b>(3) Excluding individuals with COVID-19 within 60 days before outcome diagnosis</b>									
Overall	5	7	3.30	3.22	1.51	2.17	0.70	0.24	2.05
1st dose	2	7	1.00	3.22	1.99	2.17	0.92	0.23	3.73
2nd dose	2	7	1.97	3.07	1.01	2.28	0.45	0.11	1.89
3rd dose	1	1	0.33	0.12	3.04	8.49	0.36	0.01	12.82
4th dose	0	0	-	-	-	-	-	-	-
1st/2nd dose	4	7	2.98	3.22	1.34	2.17	0.62	0.20	1.93
<b>(4) Excluding individuals with diagnosis of bacterial sepsis, toxic shock syndrome, or infectious myocarditis on the same date of outcome diagnosis</b>									
Overall	5	7	5.33	3.94	0.94	1.78	0.53	0.17	1.60
1st dose	2	7	1.63	3.94	1.23	1.78	0.69	0.16	3.08
2nd dose	2	7	3.28	3.78	0.61	1.85	0.33	0.07	1.45
3rd dose	1	1	0.42	0.12	2.36	8.49	0.28	0.01	10.34
4th dose	0	0	-	-	-	-	-	-	-
1st/2nd dose	4	7	4.91	3.94	0.81	1.78	0.46	0.14	1.49

KD, Kawasaki Disease; MIS-C; Multisystem Inflammatory Syndrome in Children; CI, Confidence Interval; IR, Incidence Rate; IRR, Incidence Rate Ratio; LCI, Lower Confidence Interval; UCI, Upper Confidence Interval.

# 백신 유해사례 인과성 평가 프레임워크



EPIDEMIOLOGIC ASSESSMENT						MECHANISTIC ASSESSMENT					CAUSALITY CONCLUSION			
High (increased risk)	High (decreased risk or no effect)	Moderate (increased risk)	Moderate (decreased risk or no effect)	Limited	Insufficient	Strong	Intermediate	Low-Intermediate	Weak	Lacking	Inadequate to Accept or Reject	Favors Rejection	Favors Acceptance	Convincingly Supports
High (increased risk)														Convincingly Supports
						Strong								Convincingly Supports
		Moderate (increased risk)					Intermediate							Favors Acceptance
	High (decreased risk or no effect)*													Favors Rejection
			Moderate (decreased risk or no effect), Limited, or Insufficient**											Inadequate to Accept or Reject
								Low-Intermediate, Weak, or Lacking***						Inadequate to Accept or Reject

\* Causality conclusion is favors rejection only if mechanistic assessment is **not** strong or intermediate.  
 \*\* Causality conclusion is inadequate to accept or reject only if mechanistic assessment is **not** strong or intermediate.  
 \*\*\* Causality conclusion is inadequate to accept or reject only if epidemiologic assessment is **not** high (increased risk), high (decreased risk or no effect), or moderate (increased risk).

FIGURE 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	Patel H, et al (2023) <sup>1)</sup>	급성 MIS-C 혹은 코로나19백신 접종 이후 발생한 급성 심근염 환자에서, 심근 세포 결합 자가면역항체가 혈청에서 발견되지 않았으며, 이는 두 질환 모두 <b>심장 항체 매개 기전으로는 설명될 수 없음을 의미함.</b>	
2	Lee SJ, et al (2022) <sup>2)</sup>	65세 남성에서 BNT162b2 접종 후 해열제 복용에도 불구하고 5일간 지속되는 발열 및 혈청 C-reactive protein 상승으로 인해 F-FDG PET/CT 검사를 받았으며, 해당 환자는 COVID-19 vaccine-induced multisystem inflammatory syndrome (MIS) with polyserositis 진단 받음. 검사 결과, pericardium 및 peritoneum에서 hypermetabolic infiltration이 확인되었음. 이는 <b>COVID-19 백신에 의해 다기관 염증 증후군과 다발성 심낭염이 유발될 수 있음을 시사함.</b>	

1) Patel H, Sintou A, Chowdhury RA, Rothery S, Iacob AO, Prasad S, Rainer PP, Martínón-Torres F, Sancho-Shimizu V, Shimizu C, Dummer K, Tremoulet AH, Burns JC, Sattler S, Levin M; DIAMONDS consortium. Evaluation of Autoantibody Binding to Cardiac Tissue in Multisystem Inflammatory Syndrome in Children and COVID-19 Vaccination-Induced Myocarditis. JAMA Netw Open. 2023 May 1;6(5):e2314291.

2) Lee SJ, Park DW, Sohn JW, Yoon HJ, Kim SH. COVID-19 Vaccine-Induced Multisystem Inflammatory Syndrome With Polyserositis Detected by FDG PET/CT. Clin Nucl Med. 2022 May 1;47(5):e397-e398.

## 2. 역학적 근거(epidemiologic evidence) 문헌 평가

### 1) 소아다기관염증증후군

번호	저자, 발행연도	주요내용	백신 종류
1	Igor Rudan et al. (2022) <sup>1)</sup>	<ul style="list-style-type: none"> <li>스코틀랜드의 코로나19 팬데믹 초기 평가 및 감시 강화(EAVE II) 데이터베이스를 활용하여 <b>코로나19 예방 백신(화이자(BNT162b2)) 접종과 17개 결과변수의 연관성을 평가</b>하기 위하여 화이자 백신을 접종한 12-17세의 환자를 대상으로 SCCS 연구를 수행함. 17개 결과변수 중 ‘혈관염 및 염증성 질환’ 결과변수는 소아다기관염증증후군을 포함하도록 정의되었으며 위험구간은 1-42일이었음. 코로나19 백신 접종 후 재원기간은 22일 (1차), 11일 (2차)이었으나, SCCS 분석 결과 <b>코로나19 백신 접종 후 42일 이내 재원기간 간 유의한 연관성은 관찰되지 않음</b>. (1차: IRR 2.15, 95% CI 0.90-5.12, 2차: IRR 2.75, 95% CI 0.81-9.30)</li> </ul>	BNT162b2
2	Ulrikka Nygaard et al. (2022) <sup>2)</sup>	<ul style="list-style-type: none"> <li>덴마크의 24시간 응급의료서비스가 가능한 18개 소아과에서 REDCap 데이터베이스를 통해 수집된 자료를 이용하여 코로나19 예방 백신 접종 후 MIS-C 발생에 대한 분석을 수행함. 백신 미접종자 및 백신 접종자의 MIS-C 발생률은 100만 인-년 당 각각 183, 11으로 <b>백신 미접종자 대비 접종자의 MIS-C 발생의 유의한 감소</b>가 관찰되었으며 (IRR 0.063, 95% CI 0.009-0.453), <b>백신 유효성 추정치는 94%</b> (95% CI 55-99; p=0.0061)이었음.</li> </ul>	BNT162b2
3	Michael Levy et al. (2022) <sup>3)</sup>	<ul style="list-style-type: none"> <li>프랑스의 소아 ICU 병동에 입원한 MIS-C 진단 환자와 프랑스 공중보건국에 보고된 자료원을 통해 코로나19 예방 백신 접종 후 MIS-C 발생 위험성을 평가하기 위한 연구를 수행함. 콕스 비례위험 모형을 통해 백신 접종과 MIS-C 발생의 위험비를 산출하였으며, <b>첫 번째 백신 접종 후 MIS-C 발생 위험이 유의하게 감소</b>하였음 (HR 0.09, 95% CI 0.04-0.21; P&lt;.001).</li> </ul>	BNT162b2 mRNA-1273 other
4	Laura D Zambrano et al. (2022) <sup>4)</sup>	<ul style="list-style-type: none"> <li>미국 20개 주의 24개 소아 병원에 입원한 12-18세 환자와 주별 예방접종 정보 시스템 자료원을 활용하여 코로나19 예방 백신(화이자(BNT162b2))을 2회 접종 후 MIS-C 발생에 대한 백신 유효성을 평가하기 위한 연구를 수행함. 다변량 로지스틱 모형을 통해 백신 접종과 MIS-C 발생 위험의 오즈비로부터 산출한 <b>MIS-C에 대한 백신 유효성 추정치는 91% (95% CI, 78-97)</b>이었음.</li> </ul>	BNT162b2
5	Anna R Yousaf et al. (2022) <sup>5)</sup>	<ul style="list-style-type: none"> <li>미국 질병통제예방센터(CDC)의 MIS-C 국가 감시 시스템, 백신 이상사례 보고시스템 (VAERS), 임상 예방접종 안전성 평가 프로젝트 데이터 내 기록된 보고 건을 이용하여 코로나19 예방 백신 접종 후 MIS-C 정의에 부합하는 21명의 환자(12-20세)를 대상으로 분석을 수행함. <b>코로나19 예방 백신 접종 후 MIS-C의 보고율은 백신 접종자 100만명 당 1.0명</b>이었으며, 코로나19 감염의 증거가 없는 사람들에서는 100만명 당 0.3명이었음.</li> </ul>	BNT162b2 mRNA-1273 Ad26.COVS.S

## 2) 가와사키병

번호	저자, 발행연도	주요내용	백신 종류
1	Xue Li et al. (2022) <sup>6)</sup>	<ul style="list-style-type: none"> <li>홍콩에서 코로나19 백신을 접종한 1,100만명의 대규모 자료를 통해 코로나19 백신 1차 또는 2차 접종 후 28일 내 발생하는 16가지 면역매개질환 발생에 대한 분석을 수행함. <b>코로나19 백신 2차 접종 후 28일 이내에 발생한 가와사키병의 누적발생률은 100,000인 당 0.29건으로 매우 드물게 나타남.</b></li> </ul>	BNT162b2 CoronaVac
2	A.L. Peralta-Amaro et al. (2022) <sup>7)</sup>	<ul style="list-style-type: none"> <li>멕시코에서 <b>코로나19 백신(Vaxzevria, 아스트라제네카) 접종 후 18세 남성에게 가와사키병이 발생한 사례</b>가 있어 <b>증례보고</b>되었음. 이 남성은 2021년 7월 31일 코로나19 백신 1차 접종 후 22일째 되는 날 38.5도 이상 발열, 두통, 설사, 흉부와 손에 피부병변이 나타나 Acetylsalicylic acid와 naproxen을 처방받고 일부 호전되었으나, 29일째 되는 날 급성 통증, 청색증, 저림증상으로 입원하였으며 입술의 균열 및 흉반, 딸기혀의 징후를 보임. 이후 IVIG, ASA 등으로 치료 시작한 지 5일 경과 후 점진적으로 회복됨.</li> </ul>	Vaxzevria
3	J Stowe et al. (2020) <sup>8)</sup>	<ul style="list-style-type: none"> <li>영국의 국가보건서비스(National Health Service) 병원의 입원 자료를 담고 있는 Hospital Episodes Statistics(HES) 자료를 활용하여 <b>PCV (Pneumococcal conjugate vaccine, 폐렴구균 백신)과 MenB (Meningococcal B vaccine, B형 수막구균 백신) 접종 후 28일 이내 가와사키병과의 연관성을 평가</b>하기 위하여 SCCS 연구를 수행함. <b>폐렴구균 백신 3차 접종 이후 28일 이내 가와사키병의 발생 위험은 유의하게 감소</b>하였으며 (1,2차 접종: RI(Relative incidence) 0.62, 95% CI 0.38-1.00, 3차 접종: RI 0.30, 95% CI 0.11-0.77), B형 수막구균 백신 접종 이후 28일 이내 가와사키병 발생의 유의한 연관성은 관찰되지 않아 (1,2차 접종: RI 1.03, 95% CI 0.51-2.05, 3차 접종: RI 0.64, 95% CI 0.08-5.26), <b>두 백신 접종과 가와사키병 발생위험 증가의 관련성은 없는 것으로 나타남.</b></li> </ul>	PCV (폐렴구균 백신) MenB (B형 수막구균 백신)

### 3. 인과성 평가 (causality assessment)

구분	평가 결과					
	Strong	Inter-mediate	Low-Intermediate	Weak	Lacking	
기전적 평가	코로나19백신과 다기관염증증후군, 가와사키병에 대한 유발 기전에 대해서는 현재까지 알려진 바 없으며, 기존 연구는 대부분 코로나19 감염과의 연관성에 대해 제시함.					
역학적 평가	High (increased risk)	High (decreased risk or no effect)	Moderate (increased risk)	Moderate (decreased risk or no effect)	Limited	Insufficient
	코로나19백신 접종 이후 발생한 다기관염증증후군, 가와사키병에 대한 case reports들이 존재하나, 코로나19 감염자를 배제하고 수행한 SCCS 연구들에서는 유의한 위험이 관찰되지 않음. 오히려 미국 VAERS 기반 약물 감시 연구에서는 백신 미접종자 대비 백신 접종자에서 더 낮은 보고율을 보임. 또한, 본 연구에서도 코로나19백신 접종에 대해 유의하지 않은 결과를 보여, 코로나19 백신과 다기관염증증후군, 가와사키병 발생 간의 역학적 근거가 불충분하다고 판단함. (Insufficient)					
인과성 평가	(CS) Evidence convincingly supports a causal relationship 근거가 인과관계를 설득력 있게 뒷받침함					
	(FA) Evidence favors acceptance of a causal relationship 근거가 인과관계의 수용을 선호함					
	<b>(I) Evidence is inadequate to accept or reject a causal relationship</b> 근거가 인과관계를 인정하거나 거부하기에 부적절함					
	(FR) Evidence favors rejection of a causal relationship 근거가 인과관계의 거부를 선호함					
	현재까지 코로나19백신과 다기관염증증후군, 가와사키병의 인과관계를 확실하게 구명하는 연구결과나 근거는 미미하며, 오히려 해당 질환의 예방 효과가 있음을 시사하는 연구들이 존재함. 따라서 현재로서는 관련성이 근거가 인과관계를 인정하거나 거부하기에 부적절함(Evidence is inadequate to accept or reject a causal relationship)으로 평가할 수 있음.					

- 1) Igor Rudan, Tristan Millington, Karen Antal et al. BNT162b2 COVID-19 vaccination uptake, safety, effectiveness and waning in children and young people aged 12-17 years in Scotland. Lancet Reg Health Eur. 2022 Sep 28;23:100513.
- 2) Ulrikka Nygaard, Mette Holm, Ulla Birgitte Hartling et al. Incidence and clinical phenotype of multisystem inflammatory syndrome in children after infection with the SARS-CoV-2 delta variant by vaccination status: a Danish nationwide prospective cohort study. Lancet Child Adolesc Health. 2022 Jul;6(7):459-465.
- 3) Michael Levy, Morgan Recher, Herve Hubert et al. Multisystem Inflammatory Syndrome in Children by COVID-19 Vaccination Status of Adolescents in France. JAMA. 2022 Jan 18; 327(3): 281-283.
- 4) Laura D Zambrano, Margaret M Newhams, Samantha M Olson et al. Effectiveness of BNT162b2 (Pfizer-BioNTech) mRNA Vaccination Against Multisystem Inflammatory Syndrome in Children Among

Persons Aged 12-18 Years - United States, July-December 2021. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2022 Jan 14;71(2):52-58.

- 5) Anna R Yousaf, Margaret M Cortese, Allan W Taylor et al. Reported cases of multisystem inflammatory syndrome in children aged 12-20 years in the USA who received a COVID-19 vaccine, December, 2020, through August, 2021: a surveillance investigation. Lancet Child Adolesc Health. 2022 May;6(5):303-312.
- 6) Xue Li, Le Gao, Xinning Tong et al. Autoimmune conditions following mRNA (BNT162b2) and inactivated (CoronaVac) COVID-19 vaccination: A descriptive cohort study among 1.1 million vaccinated people in Hong Kong. J Autoimmun. 2022 Jun;130:102830.
- 7) A.L. Peralta-Amaro, M.I. Tejada-Ruiz, K.L. Rivera-Alvarado et al. Atypical Kawasaki Disease after COVID-19 Vaccination: A New Form of Adverse Event Following Immunization. Vaccines (Basel). 2022 Jan 16;10(1):126.
- 8) J Stowe, N J Andrews, P J Turner et al. The risk of Kawasaki disease after pneumococcal conjugate & meningococcal B vaccine in England: A self-controlled case-series analysis. Vaccine. 2020 Jul 6;38(32):4935-4939.