



코로나19 COVID-19 Vaccine
백신안전성연구센터 Safety Research Center

www.kovasc.com

코로나19백신안전성연구센터 뉴스레터 제5호



역학연구부 간사
이화의대 예방의학교실 박혜숙

I. 예방접종 후 이상사례 관련성 규명을 위한 연구의 지속 필요성

들어가는글

세계보건기구(WHO)는 2020년 1월부터 약 3년 4개월 간 유지되어 온 신종 코로나바이러스 감염증(코로나19)에 대한 국제적 공중보건 비상사태(PHEIC, Public Health Emergency of International Concern) 선포를 2023년 5월 5일 해제하였다. 팬데믹(pandemic, 범유행) 기간 동안 이루어진 여러 의료대응에 있어서 변화가 있을 것이며, 5월 말에 열리는 세계보건총회에서 이에 대한 논의가 이루어질 예정이다. 또한 코로나19 백신과 치료제를 둘러싼 환경변화도 불가피한 상황이다. WHO는 주로 코로나19 접종을 정기백신접종으로 통합하는 계획을 마련하고, 고위험군에 대해서 접종을 독려하는 등 비상상황에서 벗어나 장기적인 관리체제로 전환할 시기로 판단하고 있다.

우리나라도 코로나19의 국내 현황과 국외 상황을 종합적으로 고려하여 지난 5월 11일 코로나19 감염병 위기경보를 '심각'에서 '경계'로 하향 조정함으로써('23.06.01.), 사실상 엔데믹(endemic, 일상적 유행)을 선언하였다. 코로나19 백신접종에 대해서도 우리나라 방역상황과 전 국민의 면역수준 등을 고려하여 연 1회 정기예방접종으로 전환하였으며, 면역 형성이 어렵고 지속기간이 짧은 면역저하자에 대해서만 연 2회 접종할 계획이다¹⁾.

이러한 예방접종 정책의 변화는 백신의 안전성에 대한 추적조사 및 연구에도 영향을 줄 것으로 생각된다. 미국 또한 우리나라와 비슷한 시기에 코로나19 PHEIC 선언을 종료함에 따라 예방접종의 정책과 이상사례 모니터링 체계의 변화가 있다.

Contents

- I. 예방접종 후 이상사례 관련성 규명을 위한 연구의 지속 필요성 — 1
- II. 코로나19백신 안전성 국제동향5 — 4
- III. 코로나19백신 안전성 연구센터 동향9
 - 1. 역학연구부 (정선영 교수)
 - 2. 임상연구부
 - 3. 국제협력 및 정책연구부
 - 4. 6차포럼 결과요약



코로나19 COVID-19 Vaccine
Safety Research Center
백신안전성연구센터

www.kovasc.com

미국은 기초접종을 완료한 사람을 대상으로 연 1회 추가접종을 권고하고 있으며, 면역저하자 등 고위험군은 연 2회의 접종을 검토 중이다. 백신 이상사례에 대한 감시체계는 그동안 접종 현황 보고를 포함한 약 15개의 감시체계가 가동되었으나, 일부는 보고 주기가 변경되거나 중단되었다¹⁾. 또한 미국 질병통제예방센터(CDC)는 기존의 VAERS(Vaccine Adverse Event Reporting System)를 통해 모니터링하는 것은 유지하고 있으나 코로나19 이후 개발된 능동감시체계인 V-Safe는 종료하였다²⁾.

코로나19가 엔데믹에 접어들면서 백신접종에 대한 정책변화가 있으며, 이는 백신접종 후 발생하는 이상사례에 대한 모니터링체계에도 변화가 있을 것으로 생각된다. 이러한 변화는 코로나19 백신 접종의 이상사례를 찾기 위한 인과성 연구 활동에도 영향을 줄 것이다. 그러나 코로나19 백신의 인과성 연구는 평가해야 할 이상사례의 종류도 많고, 잠재적인 위험에 대한 평가를 위해서는 장기간의 연구가 필요하다. 또한 엔데믹 하에서 안전한 접종을 위해서는 더 활발히 연구가 이루어져야 하는 영역으로 생각한다.

목글

코로나19백신의 이상사례는 백신개발의 임상시험단계에서 주사부위 통증, 오심, 발열, 두통, 근육통, 관절통 등이 확인되었고, 드물지만 아나필락시스 반응도 제기되어, 접종 전 계획에서 이러한 이상사례에 대한 대비를 하였다. 대규모 접종이 이루어지면서 아스트라제네카 및 얀센 백신과 같은 아데노바이러스 벡터 백신의 경우, 젊은 층에서 매우 드물게 혈전 발생 위험이 있어 접종권고 연령을 상향 조정하였다. WHO GACVS(Global Advisory Committee on Vaccine Safety)에서는 mRNA 코로나19백신 접종 후 주로 젊은 남성에서 심근염 및 심낭염 발생이 드물게 발생함을 발표하였으며, 이후 유럽의약품청(EMA) 약물감시위험평가위원회(PRAC)는 매우 드문 심근염, 심낭염 사례와 mRNA 백신과의 연관 가능성을 발표하였다³⁾. 이처럼 백신 접종 이후 실제 현장에서 특이적으로 증가하는 이상사례에 대해 인구집단 기반의 역학적 연구와 실험실적 기전연구가 필요하다. 국내에서도 코로나19백신안전성연구센터(이후 연구센터)를 운영하고 있으며, 이를 통해 인구집단을 대상으로 한 역학적 연구를 수행하고 있다. 이러한 연구 결과를 토대로 심근염과 심낭염이 백신접종과 인과적 연관성이 있는 질환으로 추가되었다.

연구센터의 연구 결과는 피해보상을 위한 인과성 기준을 설정하는데 중요한 근거로 활용되기 때문에, 연구 결과를 기대하면서 기다리는 한편, 연구의 분석설계에 대한 비평도 가하고 있다. 인과성 연구는 다른 연구와 마찬가지로, 한 번의 연구로는 결과를 확정하기 어려운 경우가 많다. 특히 코로나19백신의 경우, 팬데믹 상황에서 많은 인구가 접종을 받았기 때문에 비교 대상군이 없고, 정책적으로 우선순위에 의해 접종종류와 시기가 결정되었기 때문에 대상자의 선택편견의 가능성이 크다. 이로 인해 연구센터는 SCCS(Self-Controlled Case Series), SCRI(Self Controlled Risk Interval Study) 등의 방법론을 사용하여 연관성 분석을 진행하고 있다.



코로나19 COVID-19 Vaccine
Safety Research Center
백신안전성연구센터

www.kovasc.com

위험 구간을 설정하고, 접종자의 위험 구간과 그렇지 않은 구간에서의 발생률을 분석함으로써 선택 바이어스를 줄이고자 하였다. 그러나 코로나19백신의 경우, 1차 접종 후 90일 이내에 2차 접종이 이루어져, 위험 구간 설정에서 단기 위험만을 평가하는 문제가 제기되고 있어, 일부 질환 분석에서는 임상시험 모사(Target trial emulation) 방법론을 추가 활용하여 백신 종류나 플랫폼별로 분석하는 노력을 하고 있다.

부단한 노력에도 불구하고 이상사례와의 연관성을 평가하는 데는 여러 복잡한 요인들이 뒤섞여 있다. 코로나19 감염이 이상사례를 유발했는지, 인플루엔자와 같은 다른 백신과의 동시 접종이 문제를 일으키는 경우 등을 고려해야 한다. 또한 기초접종 외에도 여러 차례의 추가 접종이 이루어짐에 따라 오는 누적 노출의 문제, 단기적 위험이 아닌 장기 위험평가의 문제 등에 대해서도 풀어나가야 하는 부분이다. 또한 백신의 이상사례를 개별질환이 아닌 동일 기전으로 통합해서 분석해야 한다는 의견도 있다. 이 외에도 매우 드문 이상사례의 경우에는 역학적 연구로 해결하기 어려울 수 있어, 실험실적 연구를 통해 기전적인 설명으로만 평가해야 하는 부분도 있다.

이 모든 과정은 지난한 시간이 필요하며, 이러한 문제들을 해결하기 위해서는 더 많은 연구와 축적된 근거가 필요하다. 가슴기 살균제로 인한 건강피해와의 인과성 평가 연구는 2011년에 시작된 1차 피해조사 이후 현재까지도 필요한 근거를 확보하기 위해 역학적 분석이 이루어지고 있으며, 평가 방법론의 개선과 특별법 제정 등 다양한 자원이 뒷받침되고 있다. 이처럼 코로나19백신의 이상사례에 대한 인과성 평가 연구도 충분한 시간과 자원, 그리고 지속적인 노력이 필요하다.

맺는 글

최근 코로나19 팬데믹의 종식에 따라 백신과 관련된 많은 환경과 정책 등이 변화할 것이다. 그러나 엔데믹 상황에서 백신의 이상사례 연구의 근거는 안전한 접종을 하는데 있어, 더욱 필요로 하는 영역이다. 연구방법론에 대한 개선과 여러 비평에 대한 고찰을 통해 끊임없이 연구가 지속하여 코로나19백신으로 이상사례를 겪은 분들의 피해보상과 함께 앞으로의 안전한 예방접종의 근거가 마련되길 희망한다.

[참고문헌]

- 1) 질병관리청. 코로나19 백신, 1년에 한 번 접종으로 전환. 질병관리청 보도자료. 2023 03 22 [cited 2023 05 30] Available from: https://www.kdca.go.kr/gallery.es?mid=a20503010000&bid=0002&b_list=9&act=view&list_no=146057
- 2) CDC. COVID-19 Surveillance After Expiration of the Public Health Emergency Declaration — United States. Morbidity and Mortality Weekly Report(MMWR). 2023 05 11.
- 3) 질병관리청.한국보건 의료연구원. 코로나바이러스감염증-19(COVID-19) 예방접종 이상반응 모니터링. 2023 03 31.



코로나19 COVID-19 Vaccine
백신안전성연구센터 Safety Research Center

www.kovasc.com

II. 코로나19백신 안전성 국제동향5: 국내외 코로나19 예방접종 피해보상 체계

들어가는 글

전 세계에서 예방접종피해 국가보상제도를 운영하고 있는 국가는 27개국이다¹⁾. 또한 한국을 포함한 예방접종 의무화를 실시하고 있는 62개의 나라 중, 무과실 보상체계(No-fault vaccine injury compensation schemes)를 운영하고 있는 국가는 단 7개로; 프랑스, 헝가리, 이탈리아, 슬로베니아, 대한민국, 대만, 미국이 있다²⁾. 무과실 보상체계란, 백신 제조 과정이나 투약과정에서 과실이 없어도, 백신에 의한 상해나 사망이 일어날 경우, 이에 대한 보상을 하는 것이다. 이는 상해나 사망에 대한 과실 또는 법적 책임 입증의 어려움을 해결하고, 백신으로 인한 피해로부터 국민들을 보호 할 뿐 아니라, 국가 백신 프로그램의 효과를 증진시켜 공중보건에 기여하게 된다. 각 국가들은 각기 다른 보상체계를 운영하고 있고, 코로나19 팬데믹 국가위기상황에 대응하면서 보상체계의 적용 모습도 다양하게 나타나고 있다. 이번 뉴스레터에서는 국내외 코로나19 예방접종 피해보상 체계를 살펴보았다.

국제 동향1 : 세계 코로나19백신 접종 동향 및 백신 안전성 관리

국제 동향2 : 국내외 백신 도입 과정

국제 동향3 : 국내외 코로나19백신 안전성 감시체계

국제 동향4 : 국내외 예방접종 후 이상사례 인과성 평가체계

국제 동향5: 국내외 코로나19 예방접종 피해보상 체계

국제 동향6 : 백신 안전성 관리를 통한 백신접종 망설임 해소

국제 동향7 : 국내외 백신 안전성 국제적 동향 고찰에서의 시사점

목글

1. COVAX 피해보상 프로그램³⁾

코로나19예방접종 피해보상을 위한 국제적인 노력으로는, COVAX compensation 프로그램이 있다. COVAX는 코로나19 백신 개발을 지원하고 중저소득국가에 백신 제공을 위해 만들어진 프로그램으로, 세계보건기구(WHO), 세계백신면역연합(Gavi), 감염병예방혁신연합(CEPI), 유엔아동기금(UNICEF)이 공동운영하고 있다. COVAX는 그 취지와 목표를 달성하기 위해, 이 프로그램 내에서 무과실 보상 프로그램(No-fault vaccine injury compensation)을 운영하여, 자격이 되는 92개의 중저소득 국가에서 코로나19백신 예방접종 후 심각한 이상반응(예. 장애 혹은 사망 등)을 경험한 경우, 백신 접종일로부터 5년 내에 피해 보상을 신청할 수 있다. 신청서를 검토하여 COVAX 백신 접종이 가장 가능성 있는 원인이라고 판단이 될 경우, 보상을 받게 된다. - 참고: <https://covaxclaims.com/program-protocol/#definitions>



COVAX 피해보상 프로그램이 성공적으로 운영된다면, 코로나19 팬데믹 반응의 일환으로써의 위험률 감소를 보다 평등하게 누리게 된다. 더 나아가서 향후 새로운 팬데믹에 대한 준비로, 전 세계에서 사용 가능한 예방접종 피해보상 모델로 자리매김 할 수도 있을 것이다.

2) 각 국가별 예방접종 피해보상 체계^{2),5)-6)}

코로나19 백신 접종이 시작되기 전부터, 기존 예방접종에 대해서 법을 근거로 피해보상 체계를 운영해오고 있는 국가도 있고, 그렇지 않은 국가도 있다. 현재 여러 국가들이 시행하고 있는 코로나19 백신 피해보상 프로그램을 살펴보면, 근거법, 신청기간, 접수기관이나 신청 후 과정 및 소요시간, 신청대상 및 보상금 정도가 상이하다<표1>.

<표1> 국가별 코로나19 예방접종 피해보상 체계

국가	근거법	주도	재원	신청기간	접수기관	인과성 평가	소요기간	신청대상	사망 보상금 등
미국	공중보건 비상사태 대비법	정부	국비	백신 접종일로부터 1년 이내	보건자원 서비스국	행정청인 보건자원 서비스국	6개월	입원치료 중인 중증질환 또는 사망	사망시 5억6천만원 자기부담 치료비 소득손실 장애 보상비
캐나다	공중보건 보호법	국가지정 위탁기관	국비	피해발생 일로부터 3년 이내	정부가 정한 위탁기관	독립된 전문가위원회	-	입원치료 중인 중증질환 또는 사망	사망보상금, 상해치료비, 소득보상, 자기부담금
영국	백신포해 보상법	정부	국비	피해발생 일로부터 6년 이내	보건사회 보장부	인체의약품 위원회 및 전문가 자문위원회	6개월	입원치료 중인 중증질환 또는 사망, 정신적 장애	상해액 약 1억9천 400만원
독일	감염병 예방법	국비	국비	제한없음	행정청	예방접종 전문기관 (파울-에 클리히연 구원)	9개월	입원치료 중인 중증질환 또는 사망	상해정도에 따라 정액 연금지급, 장애정도는 총 8단계 구성 소득손실 약2천 25만유로
호주	생물보안법, 재정기본법	정부	국비	피해발생 일로부터 2년 이내	관할 보건당국	백신포해 여부에 대한 의사소견서와 증거자료를 바탕으로 독립적인 전문가 자문단	6개월	중증 및 사망, 하한액 1천달러	사망시 약 5억7천만원 최소 1천2백만원 이상



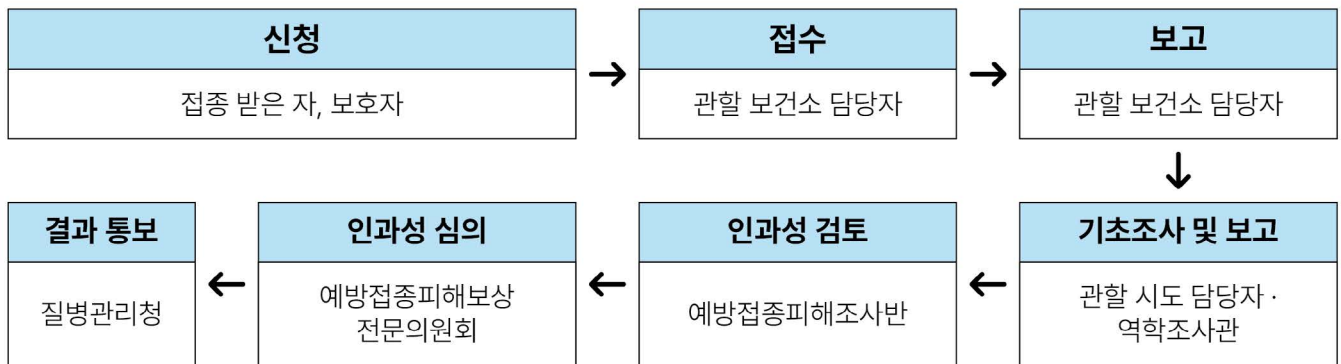
국가	근거법	주도	재원	신청기간	접수기관	인과성 평가	소요기간	신청대상	사망 보상금 등
일본	예방접종법	정부	국비	-	시정촌장	질병장애 인정심사회	-	백신으로 인한 모든 질환, 장애, 사망	사망시 약 4억6천만원
홍콩	질병예방 및 통제법	국가지정 위탁기관	국비	-	-	전문가 위원회	10개월	입원치료중인 중증질환 또는 사망	사망시 약 3억3천만원
싱가포르	보건제품법	정부	국비	3년 이내	-	독립된 패널	-	입원치료를 요하는 중증질환 또는 사망	사망, 장애시 약2억2천5백 만원 중환자 약1천만원, 입원 약2백만원
한국	감염병 예방법	정부	국비	피해발생 일로부터 5년 이내	관할보건소	피해보상 전문위원회	3개월	금액 하한선 없애고 경중까지 보상 인과성 불충분 사례도 가능	사망, 장애시 약 4억6천만원

위의 표에서 보는 바와 같이, 한국은 다른 국가들과 비교했을 때, 상대적으로 포괄적인 대상자들에게 보상을 하고 있으며, 신청 후 결과를 얻기까지 소요되는 시간도 짧다. 하지만 위의 국가들 중, 보상신청 현황과 보상결과 정보를 공개하는 국가는 캐나다와 호주뿐이고, 다른 국가는 기본적으로 정보공개를 안하는 것을 원칙으로 하고 있다. 한국은 예방접종으로 인한 이상반응이 발생한 경우, '감염병의 예방 및 관리에 관한 법률'에 의거하여 예방접종 피해에 대한 국가 보상을 실시하고 있으며, 코로나19백신 피해보상 신청 및 심사과정을 요약하면 다음과 같다.



코로나19 COVID-19 Vaccine
백신안전성연구센터 Safety Research Center

www.kovasc.com



<예방접종피해보상절차>

·(신청기준) 국가예방접종 후 피해보상신청 기준에 제한없음

* (변경 전) 본인부담금 30만원 이상만 신청 가능 → (변경 후) 제한 없음

·(신청절차)

- (본인부담금 30만원 미만 경우)*

①(접종받은 자 또는 보호자) 이상반응 피해보상 신청 → ②(보건소) 보상신청자 구비서류,
소액절차 요건 충족 확인서를 시·도에 제출 → ③ (시·도) 인과성 심의 및 결과 통지 →

④(질병관리청) 피해보상금 지급

* 당월 지자체 자체 심의 현황 및 결과는 익월 10일까지 질병관리청으로 제출

- (본인부담금 30만원 이상 경우)

①(접종 받은 자 또는 보호자) 이상반응 피해보상 신청 → ②(보건소/시·도) 보상관련 구비서류,
기초조사 → ③ (질병관리청) 예방접종피해조사반 → ④ (질병관리청) 예방접종피해보상 전문위원회 심의
→ ⑤ (질병관리청) 결과 통지 및 피해 보상금 지급

·(보상)

- 진료비 및 간병비 : 진료비는 본인부담금, 간병비는 1일당 5만원

- 장애인일시보상금 : 경증은 사망일시보상금의 100분의 55, 중증은 100분의 100 지급

- 사망일시보상금 및 장제비 : 사망 당시의 「최저임금법」에 따른 월 최저임금액에 240을 곱한
금액에 상당하는 금액, 장제비 30만원



코로나19 COVID-19 Vaccine
Safety Research Center
백신안전성연구센터

www.kovasc.com

맺는 글

예방접종피해 국가보상의 목적은 (1) 예방접종피해 국가보상을 통해 이상반응에 따른 예방접종 기피현상을 방지함으로써, 면역인구의 감소를 막고, (2) 전 국민이 예방접종을 안전하게 받고, 불가피하게 발생하는 이상반응에 대해 국가가 안전을 보장하는 차원에서 사회적 보호를 하기 위함이다. 우리나라는 코로나19 예방접종 보상범위를 중증에서 경증까지 확대하고, 소액심의 신설 및 구비서류를 간소화했으며 심사주기를 분기1회에서 월2회로 단축하여 신속한 피해보상을 진행하는 등 국가의 책임을 강화하였다. 현재 운영 중인 보상제도가 그의 목적을 달성하는 효과를 발휘했는지에 대한 정책 평가를 할 필요가 있다. 이와 더불어 백신에 대한 국민들의 신뢰를 유지하기 위해서 효과적 의사소통, 규제 및 의사결정의 투명성, 빠르고 적절한 피해보상에 대한 정보 전달 등이 중요하다. 다른 국가와 비교했을 때 폭넓은 피해보상 제도를 시행하고 있는 우리나라는, 투명하고 효과적인 국민들과의 소통을 통하여, 백신에 대한 국민의 신뢰를 얻어, 백신 망설임이 감소되는 결과를 얻을 수 있기를 기대한다.

[참고문헌]

- 1) Crum T, Mooney K, Tiwari BR. Current situation of vaccine injury compensation program and a future perspective in light of COVID-19 and emerging viral diseases. *F1000Res* 2021;10:652.
- 2) Attwell K, Drislane S, Leask J. Mandatory vaccination and no fault vaccine injury compensation schemes: An identification of country-level policies. *Vaccine*. 2019;37(21):2843-2848. doi:10.1016/j.vaccine.2019.03.065.
- 3) Mazur A, Benitez S, Chuffart-Finsterwald S, La Rotta R, Hampton LM. COVAX no fault compensation program for COVID-19 vaccine injuries in 92 low and middle income countries. *Vaccine*. 2021;39(49):7128-7130. doi:10.1016/j.vaccine.2021.10.047.
- 4) Beccia F, Rossi MF, Amantea C, et al. COVID-19 Vaccination and Medical Liability: An International Perspective in 18 Countries. *Vaccines (Basel)*. 2022;10(8):1275. doi:10.3390/vaccines10081275.
- 5) 김종희 외. 국내외 코로나바이러스감염증-19 예방접종피해국가보상제도 운영 현황 비교. *PHWR*. 2022;15(39):2653.
- 6) 질병관리청. 예방접종 후 이상반응 관리지침 2022. 청주: 질병관리청; 2022.



코로나19 COVID-19 Vaccine
백신안전성연구센터 Safety Research Center

www.kovasc.com

III. 코로나19백신 안전성 연구센터 동향

1. 역학연구부

코로나19백신안전성연구센터(이하 연구센터) 역학연구부는 코로나19 예방접종 후 이상사례에 대한 국내 인구기반의 데이터베이스 분석을 통한 근거 생성을 수행 중이다. 최근 수행한 간질성폐질 환과 급성호흡곤란증후군에 관한 역학적 분석 수행 과정을 소개하고자 한다.

먼저, 연구 프로토콜 수립 단계이다. 코로나19 예방접종 후 간질성폐질 환과 급성호흡곤란증후군에 대한 환자 사례보고 및 인구기반 역학연구 등을 조사하고, 이전 관련 연구에서 적용한 사례 정의 정보를 조사하였다. 간질성폐질 환과 급성호흡곤란증후군의 경우 환자 사례보고 및 환자군 연구가 있었고, 코로나19 예방접종과 관련한 인구집단 기반 역학연구 논문은 파악되지 않았다¹⁾⁻²⁾. 따라서 환자 사례보고를 기반으로 보고된 사례에서 백신 접종으로부터 사례 발생까지의 기간, 백신접종차수, 환자의 연령, 기저질환 등에 대한 정보를 정리하였으며, 건강보험청구자료를 이용하여 조작적 정의하기 위하여 국내 보건 의료 빅데이터를 활용하여 간질성폐질 환 또는 급성호흡곤란증후군 연구를 수행한 사례를 조사하여 조작적 정의를 수립하였다. 건강보험청구자료에는 환자의 영상검사, 폐기능검사 또는 혈액검사 등의 수치가 기록되지 않으므로, 입원 여부, 진단코드 및 약물사용 등으로 환자를 정의하는 것이 최선의 방안으로 고려되었고, 이를 임상 전문가 자문위원들과 논의하였다. 이러한 조작적 정의의 방식은 국외에서도 유사하게 활용되고 있으며, 예를 들어 유럽의약품기구(European Medicines Agency) 프로젝트로서 유럽의 10개 보건 의료 데이터베이스 네트워크에서 수행한 ACCESS 연구에서 급성호흡곤란증후군을 포함한 주요관심이상사례(Adverse Events of Special Interest, AESI)의 코드정의 및 배경 발생률 정보를 제공하고 있다³⁾.

기초자료 조사 후에는 연구자료 분석을 위한 프로토콜을 작성하게 된다. 이번 분석에서는 관찰 값/기대 값 비교분석과 자기대조환자군 연구 분석을 수행하였는데, 약물역학 분야 연구방법론 원칙을 적용하되, 미국 FDA에서 공개한 코로나19백신 접종 후 안전성분석을 위한 공통프로토콜의 권고를 참고하였다⁴⁾. 간질성폐질 환과 급성호흡곤란증후군은 건강보험청구정보를 이용한 사례 정의에 타당성 문제가 제기될 수 있어 다양한 민감도 분석(sensitivity analysis)을 수행하도록 계획하였다. 분석 프로토콜 초안은 역학연구팀 및 임상 특별위원회 위원들의 검토를 거쳐 최종안을 마련하였다. 다음 순서로는 분석을 담당하는 연구진이 국민건강보험공단의 빅데이터 분석실에 방문하여 연구대상자 정의에 적합한 연구용 데이터베이스를 추출하고, 연구설계에 적합한 분석을 수행하였다. 자기대조환자군 연구에 포함되는 최종 연구대상자는 간질성폐질 환의 경우 17,123명, 급성호흡곤란증후군의 경우 2,231명이지만, 2021년 2월부터 2022년 12월까지 코로나19백신을 1차 이상 접종한 4천4백만명의 전체 자료를 스크리닝하여야 하고, 관찰발생률/기대발생률 분석을 위해서 2013년부터 2022년까지의 전 국민 데이터에서 간질성폐질 환 또는 급성호흡곤란증후군 관련 진단명이 있는 입원환자 청구를 추출하여야 하므로 데이터 추출을 위한 시간이 상당히 소요되는 과정이다. 연구용 데이터베이스를 추출하면, 연구대상자의 연령과



코로나19 COVID-19 Vaccine
Safety Research Center
백신안전성연구센터

www.kovasc.com

성별, 기저질환 등 특성을 먼저 파악하여 이것이 이전에 보고된 간질성폐질환/급성호흡곤란증후군 환자들의 특성과 현저한 차이가 있지는 않은지 검토하여, 자료가 적절히 추출되었는지를 검토한다. 자료 추출의 타당성이 확인되면 비로소 분석프로토콜에 따른 연구설계를 적용하여 발생률 및 발생률비와 같은 역학적 지표를 산출하는 분석을 수행하게 된다. 분석용 데이터베이스는 건강보험공단 서버에서만 저장되고, 결과표와 그림만 외부로 반출되기 때문에 연구진 간 검토를 위한 회의, 보고서 및 발표자료 작성은 결과표와 그림만이 사용된다. 반출 받은 연구결과를 토대로 역학연구팀 내부 및 임상 특별위원회 위원님들과의 검토 후에 추가 분석을 진행한다. 예를 들어 처음 분석 시에 코로나19백신 접종이 시작된 이후 간질성폐질환이나 급성호흡곤란증후군으로 인한 입원 환자 수가 증가하는 양상이 나타났는데, 이 환자들 중에서 코로나19 감염이 확인된 경우를 제외하는 추가 분석을 실시하여, 2021년 ~2022년의 환자 수 증가는 코로나19 감염에 따른 폐질환 증가가 기여한 것을 파악하게 되었다. 최종 연구분석 결과, 비교구간 대비 위험구간에서 낮은 발생률비를 관찰하였으며, 본 연구 이외에 아직 인구집단 단위의 연관성 평가연구는 없는 것으로 파악하였다. 연구진의 분석 결과는 연구센터 전체 연구진 회의와 인과성종합평가독립위원회 회의를 통해 내부 검토한 후에 최종 분석결과 보고서는 포럼발표를 통해 대국민 공개 발표하고 코로나19백신안전성연구센터 홈페이지를 통해 공개하고 있다.

역학연구부 연구 수행과정에 대한 본 원고의 소개가 코로나19백신 접종 후 이상사례에 대한 국내자료 분석의 과정을 이해하는 데에 도움이 되었기를 바라며, 역학연구부 각 팀에서는 앞으로도 임상적으로 의미하고 과학적 타당성이 확보된 근거를 최대한 신속하게 생성하고자 최선을 다할 계획이다.

[참고문헌]

- 1) Park JY, Kim JH, Lee IJ, Kim HI, Park S, Hwang YI, Jang SH, Jung KS. COVID-19 vaccine-related interstitial lung disease: a case study. *Thorax* 2022;77(1):102-4.
- 2) Yoo H, Kim SY, Park MS, Jeong SH, Park SW, Lee HL, Lee HK, Yang SH, Jegal Y, Yoo JW, Lee J, Kang HK, Choi SM, Park J, Kim YW, Song JW, Park JH, Choi WI, Choi HS, Park C, Park JW, Chung MP. COVID-19 Vaccine-Associated Pneumonitis in the Republic of Korea: A Nationwide Multicenter Survey Study. *Journal of Korean Medical Science* 2023;38:14.
- 3) Willame C, Dodd C, Durán CE, Elbers RJHJ, Gini R, Bartolini C, Paoletti O, Wang L, Ehrenstein V, Kahlert J, Haug U, Schink T, Diez-Domingo J, Mira-Iglesias A, Carreras JJ, Vergara-Hernández C, Giaquinto C, Barbieri E, Stona L, Huerta C, Martín-Pérez M, García-Poza P, de Burgos A, Martínez-González M, Bryant V, Villalobos F, Pallejà-Millán M, Aragón M, Carreras JJ, Souverein P, Thurin NH, Weibel D, Klungel OH, Sturkenboom MCJM. Background rates of 41 adverse events of special interest for COVID-19 vaccines in 10 European healthcare databases - an ACCESS cohort study. *Vaccine* 2023;41:251-62.



코로나19 COVID-19 Vaccine
Safety Research Center
백신안전성연구센터

www.kovasc.com

4) Tworowski E, Wong HL, Zhou CK, Lufkin B, Dimova R, Ngaiza M, Thompson D, Turetzky T, Lo AC, Shangguan S, Hu M, Chillarige Y, Choradia N, Feinberg L, Forshee R, Anderson SA. Master Protocol: Assessment of Risk of Safety Outcomes Following COVID-19 Vaccination. Office of Biostatistics and Epidemiology, Center for Biologics Evaluation and Research, US FDA (March 23, 2021).

2. 임상연구부

코로나19백신안전성연구센터(이하 연구센터) 임상연구부는 코로나19백신의 이상반응에 대한 인과성 검토를 위한 관련 국내·외 동향 파악 및 문헌고찰을 수행 중이다. 이를 위해 연구센터 임상연구부는 2주 간격의 정례회의를 개최하여 코로나19 예방접종 후 이상반응 질환에 대한 문헌고찰 결과 발표와 임상연구부 활동에 대한 보고 및 논의가 이루어진다. 지난 4월 20일에 있었던 임상연구부 제 8차 정례회의에서는 혈액·종양팀의 신동엽 교수(서울의대 혈액종양내과)가 '코로나19백신 이상반응질환별 리뷰: 백혈병'을 주제로 문헌고찰 결과를 발표하였다. 발표 내용은 아래와 같이 요약하였다.

“백혈병은 다양한 발암물질 노출 및 노화, 유전성 소인 등이 복합적으로 작용하여 혈액줄기/전구세포에 돌연변이를 일으킴으로써 발생하는 혈액암의 일종이다. MLL 유전자 재배열의 경우에서처럼 일부에서는 한 가지 유전자 변이만으로도 백혈병이 유발될 수 있는 것이 알려져 있으나, 대부분의 경우에는 복수의 유전자 변이가 축적되어 발생하게 된다. 백혈병 유발 유전자 변이는 최초 발생하는 유전자 군이 DNMT3A, ASXL1, TET2와 같은 후성 유전체 발현을 조절하는 유전자 군에서 일어나며, 이후 세포신호전달경로와 전사인자를 발현하는 유전자 군에서의 추가적인 유전자 돌연변이가 더해지면서 일어나는 것으로 알려져 있다. 가장 대표적이고 치명적인 백혈병의 아형인 급성골수성백혈병의 경우, 굉장히 이질적인 유전자 변이 군의 조합으로 발생하며, 환자마다 서로 다른 유전자 변이를 가지고 발생하는 특징이 있다. 최근 들어 COVID-19 예방접종 도입 후 백혈병이 발생한 사례들이 보고되었으나, 대부분의 사례가 예방접종 후 수 일 내에 급성골수성백혈병으로 진단된 사례들인데, 급성골수성백혈병의 경우 발암원인으로부터 실제 발병까지의 기간이 보통 수 년(최소 수 개월)으로 잘 알려져 있기 때문에 지금까지 보고된 사례들로는 COVID-19 예방접종과 백혈병 발병간에 인과관계를 상정하기 어려워 보인다. 그 보다는 COVID-19 예방접종 후 빈번하게 일어나는 발열반응으로 인해 병원을 찾게 되고, COVID-19 예방접종 전보다 더 잦은 검사로 인해 백혈병이 조기 발견되는 효과가 있을 수 있겠고, 한편으로는 급성골수성백혈병이 호발하는 연령군과 COVID-19 감염의 고위험 군으로 예방접종의 권유되는 연령 군이 겹치는 상황이 이런 착시현상을 불러일으키는 요소들로 보인다. COVID-19 예방접종 후 백혈병 발생의 인과관계가 있는지 여부를 따져보기 위해서는 예방접종이 이루어지고 수 년이 지난 시점에서의 발생률 증가를 역학적으로 확인해 보는 것이 백혈병과 COVID-19 백신의 연관성을 밝힐 수 있는 연구가 될 것으로 생각된다.”



코로나19 COVID-19 Vaccine
백신안전성연구센터 Safety Research Center

www.kovasc.com

3. 국제협력 및 정책연구부

Global Vaccine Data Network (GVDN)과 MOU 체결

대한민국의학한림원 코로나19백신안전성센터와 Global Vaccine Data Network (GVDN)가 Memorandum of Understanding (MOU)을 체결하였다. GVDN은 글로벌 협업을 통해 데이터 분석을 가능케 하고, 데이터 인프라가 부족한 국가의 기량을 향상시키며, 연구에 대한 표준과 공통 데이터 프로토콜을 공유함으로써 백신 사용과 안전성에 대한 논의와 과학적 근거 생산을 촉진시키는 것을 목적으로 만들어진 국제 협력 네트워크이다. 현재 전 세계의 백신 관련 전문가, 글로벌 보건기관 및 기타 비영리 단체 등 총 27개국에 위치한 31개의 기관이 회원으로 구성되어 있다.

코로나19백신안전성센터와 GVDN은 이번 MOU를 통해서, 백신안전성 모니터링 강화를 위한 활동, 대규모 임상 데이터를 사용한 백신안전성 및 효과성 평가 연구, 적절한 보건조치 증진, 백신 안전성과 관련된 국가적 및 국제적 대응 도모를 위해 협력할 예정이다.

MOU를 기념하기 위한 서명 세레모니와 국제심포지움은 5월19일(금요일)에 서울대학교 암연구소 이건희홀에서 열렸다. 질병관리청 지영미 청장님과 서울의대 김정은 학장께서 직접 참석하여 축사를 해주시는 것을 대단히 영광스럽게 생각하면서 진심으로 감사드리고, 멀리 미국에서 오늘 행사에 참석해주신 GVDN의 공동대표자이신 Steve Black 박사님께도 진심으로 감사드린다.



의학한림원 백신안전성연구센터와 GVDN 간의 협약(MOU)을 체결하는 서명식을 가진 후, 주제 발표에 들어가서 이종구 역학연구부장이 연구센터에 대한 소개와 함께 지금까지 추진해온 백신안전성평가연구들을 소개하고, Steve Black박사가 GVDN에 대한 소개와 추진하고 있는 백신안전성평가연구들을 소개해주었다. 두 연자의 발표에 이어 패널토의가 진행되었는데, 토의자로는 정승은 소통교육부 차장과 박혜숙 역학연구부 간사 및 최원석 전문가자문단 자문위원이 참여하였다. 연구센터에서 수행해온 백신접종 후 안전성 평가연구는 백신접종과 부작용으로 의심되는 질병간의 인과성을 과학적으로 평가하기 위하여 세계보건기구, 미국 FDA, 및 유럽 EMA에서 추천하는 연구 방법들을 적용하고 있다. 국제심포지움을 통하여 GVDN의 연구경험들을 배우면서 우리 연구센터의 연구역량을 높이고, MOU 체결을 통하여 향후 공동연구의 활발한 추진으로 더욱 신속하고 철저한 백신안전성평가를 수행하고, 국제적인 수준에서의 연구와 협업을 강화하기 위해 노력하겠다.



코로나19 COVID-19 Vaccine
백신안전성연구센터 Safety Research Center

www.kovasc.com

4. 6차포럼 결과요약

코로나19백신안전성연구센터는 코로나19백신과 부작용 의심질환간 인과성 평가결과를 발표하는 포럼을 작년 12월부터 매월 개최하고 있다. 2023년 5월 25일 개최되는 제6차 포럼에서 연구결과 세션의 진행은 이종구 역학연구부 부장과 신영식 임상연구부 차장이 진행해 주었다.

경련/발작에 대한 인과성 평가결과를 역학연구부 5팀장 성균관 약대 신주영 교수와 임상전문위원 경희의대 신원철 교수가 함께 발표하고, **안면마비**에 대한 인과성 평가결과를 역학연구부 5팀장인 성균관대 신주영 교수와 임상전문위원 동아의대 윤별아 교수가 함께 발표하였다. **루푸스**에 대한 인과성 평가결과를 역학연구부 1팀장인 가천의대 정재훈 교수와 임상전문위원 순천향의대 이경언 교수가 발표해주었다. 지정토론의 세션은 한희철 소통교육부 부장이 진행하였고, 지정토론자로 역학연구부 간사 이대의대 박혜숙 교수와 임상전문위원 전남의대 박동진 교수 및 서울 YMCA 이웃분쟁조정센터 주건일 센터장이 참여해주었다.

1) 경련/발작

- ▶ 코로나19백신 접종 이후 경련/발작 발병 사례가 보고됨에 따라, 역학적 분석을 통해 백신 차수와 백신 종류에 따른 백신 안전성에 대한 결과를 도출해내는 것이 필요하여 질병관리청과 국민건강보험공단 자료를 결합한 K-COV-N 데이터베이스를 활용하였다.
- ▶ 코로나19백신과 경련/발작 간의 연관성을 평가하기 위하여 자기-대조 환자군 연구(Self-Controlled Case Series, SCCS) 설계를 이용하여 코로나19백신을 접종받은 사람에서 경련/발작 발생 시 백신으로 인한 것이라 예상하는 '위험구간(접종 익일로부터 28일 이내)'과 경련/발작 발생 시 백신과 관련 없다고 예상하는 '대조구간(관찰기간 내 위험구간을 제외한 기간)'을 비교하였다.
- ▶ SCCS 분석 결과 코로나19백신 접종 익일로부터 28일 이내에 경련/발작 발생비는 0.99(95% CI, 0.93-1.05)로 코로나19 접종 후 경련/발작에 대해 유의한 결과를 관찰할 수 없었다.
- ▶ 접종 차수.성별.보험 종별.지역 소그룹 분석 및 민감도 분석에서 본 분석과 동일한 연구결과를 보였다. .



2) 안면마비

- ▶ 코로나19백신 접종 이후 안면마비 발병 사례가 보고됨에 따라, 역학적 분석을 통해 백신 차수와 백신 종류에 따른 백신 안전성에 대한 결과를 도출해내는 것이 필요하여 질병관리청과 국민건강보험공단 자료를 결합한 K-COV-N 데이터베이스를 활용하였다.
- ▶ 코로나19백신과 안면마비 간의 연관성을 평가하기 위하여 자기-대조 환자군 연구(Self-Controlled Case Series, SCCS) 설계를 이용하여 코로나19백신을 접종받은 사람에서 안면마비 발생 시 백신으로 인한 것이라 예상하는 '위험구간(접종 익일로부터 28일 이내)'과 안면마비 발생 시 백신과 관련 없다고 예상하는 '대조구간(관찰기간 내 위험구간을 제외한 기간)'을 비교 하였다.
- ▶ SCCS 분석 결과 코로나19백신 접종 익일로부터 28일 이내에 안면마비 발생비는 1.12(95% CI, 1.09-1.16)로 유의미한 위험의 증가가 관찰되었다.
- ▶ 접종 차수.연령.성별 소그룹 분석 및 위험발생 구간을 변경한 민감도 분석에서도 본 분석과 동일한 유의미한 위험의 증가가 관찰되었다.
- ▶ 다만, 일부 소그룹 분석에서 유의하지 않은 증가가 관찰하였고, 기존 연구결과도 일관성을 보이지 않음에 따라 추가적인 고찰이 필요하다.

3) 루푸스

- ▶ 건강보험 청구자료를 활용한 백신 1회 접종자의 루푸스 발생 위험 증가를 1) 자기대조군 위험기간 연구설계와 2) 대상임상시험 모사를 통한 바이러스 전달체 백신과 mRNA 백신 플랫폼 사이 발생률 비교를 통해 측정하였다.
- ▶ 위험 기간 42일을 기준으로한 자기대조군 위험기간 연구에서 접종 후 대조기간 대비 위험기간의 발생률은 0.81(95%신뢰구간 0.62-1.05)로 발생률의 차이는 통계적으로 유의하지 않았다.
- ▶ 대상임상시험 모사에서 각각 1,767,539명의 바이러스 전달체 백신 접종자와 mRNA 플랫폼 백신 접종자 중 새롭게 루푸스가 발생한 사람의 수는 바이러스 전달체 백신 525명, mRNA 플랫폼 743명으로 Hazard ratio는 mRNA 백신 대비 바이러스 전달체 백신 0.38(95% 신뢰구간 0.17-0.82)로 바이러스 전달체 백신에서 통계적으로 유의하게 발생률이 낮았다.



4) 지정토론

- ▶ 코로나19백신 접종후 안면마비의 연구결과가 전체적으로 유의한 연관성을 보였으나, 위험도의 크기가 1.12, 1차와 2차 동일 백신의 경우도 1.08 크기를 보였다. 지금 역학적 연구에서 다른 나라에서 수행된 역학 연구들이 일관적인 결과를 보이고 있지 않아서, 해석에 있어서 제한적으로 고려하고 더 연구가 필요하다라는 결론이 적절하다 생각한다. 안면마비뿐만 아니라 다른 일반적인 백신의 이상사례와의 구별을 위해서는 이런 예방접종력에 대한 것들이 코로나19만이 아닌 타 예방접종에 대한 정보가 같이 보강이 되는 인프라가 필요하다라고 생각한다.
- ▶ 일반적으로 코로나 백신 이전에도 루푸스가 진단되기까지는 3~6개월까지 걸리고 또한 류마티스내과 진료가 되지 못하면 진단이 몇 년까지 걸리는 경우가 있기때문에 코로나19백신 인과성 평가 연구기간도 백신접종 이후에 1년이나 2년까지 길게 잡고 봐야 어느 정도 트렌드를 볼 수 있지 않을까 한다. 실제 루푸스가 코로나19백신 접종이후에 발생하였다도 임상양상만으로 인과관계를 파악하기 굉장히 어렵다고 생각한다.
- ▶ 질병관리청과 의학한림원이 2021년부터 꾸준히 백신안전성 인과성 연구를 지속하고 계신 것에 대해서는 시민 한 사람으로서 상당히 고맙다는 말을 드리고 싶다. 이런 활동이 지속적이고 보다 활발하게 추진될 수 있도록 정부정책이나 예산이 잘 뒷받침되면 좋겠다는 생각을 갖고 있다. 우리 연구가 아직은 역시 아직은 어떤 명확한 결론에 도달하기에는 좀 백신 임상 시간도 짧고 그리고 다방면의 데이터도 좀 부족하기 때문에 여전히 이 백신 접종과 그 인과성에 대한 국민 불안과 불신이 큰 분위기 안에서 연구를 지속해야 하는 상황 속에 있다고 생각된다. 이런 연구들이 이제 빛을 보려면 시민들과의 소통이 더 강화되어야 되겠다라는 측면에서 두 가지 정도 제안한다. 용어나 내용이 쉽게 정리된 발표문이나 그리고 Q&A 내용 요약 등이 나와야 된다고 생각된다. 한국 실정에 맞는 쉬운 자료들은 정부, 의학계뿐만 아니라 소비자, 시민, 소비자들의 다양한 참여가 핵심이다 이렇게 본다. 두 번째는 이제 백신 접종 후에 경험한 여러 가지 몸의 반응에 대해서 적극적인 상담 소통 채널을 소비자 단체들과 함께 만드는 것이 필요하다는 제안을 한다. 명확하지 않은 정보들이 노출되다 보니까 정보 격차도 커지고 또 정보를 해석하는 소위 리터러시도 차이가 있어서 이런 정보 격차를 좀 해소할 필요가 본다. 이제 시민들이 적극적으로 자신의 문제를 상담하고 해소하기 위한 채널이 필요하다고 생각한다.





코로나19 COVID-19 Vaccine
백신안전성연구센터 Safety Research Center

www.kovasc.com

코로나19백신안전성연구센터는 세계보건기구, 미국 FDA 및 유럽 EMA에서 권장하고 있는 인과성 평가방법들을 질병관리청의 코로나19백신접종자료와 이상반응신고자료 및 건강보험공단의 보험청구자료 등 한국인에서 얻어진 자료에 적용하여 인구집단에서의 백신 접종과 부작용의 심질환간의 연관성을 통계적으로 분석한다. 그 결과에 기반한 역학적 기전과 기존 연구들에서 밝혀진 임상적 기전을 종합하여 인과성종합평가독립위원회에서 최종적으로 인과성을 평가한다. 그 결과로 얻은 인과성에 관한 정보를 국민과 의료진 및 질병관리청에 제공하고 있고, 앞으로도 여러 질환에 대한 지속적인 연구를 통해 과학적 인과성을 밝히기 위하여 계속 노력할 것이다.

저희 연구진들은 코로나19백신 접종 후 발생한 예기치 않았던 부작용으로 인하여 고통받는 분들의 아픔과 답답함에 깊이 공감하며 조속한 쾌유를 기원드리고, 특히 사망하신 분들과 그 유족 분들께 마음 속 깊은 위로를 드립니다.

코로나19백신안전성연구센터 뉴스레터 제5호

|발행처| (06654) 서울특별시 서초구 반포대로14길 54 (서초동), 신성오피스텔 A동 205호
54 Banpo-daero 14-gil 205, Seocho-gu, Seoul, Republic of Korea

Tel. 02-598-4030 **Fax.** 02-598-4033

|발행인| 박병주 **|편집인|** 이종구 우준희 한희철 최남경 김동현 신형식 정승은 박혜숙 오상훈 최영준
|부편집인| 문지현 김두영 박선희 **|인쇄|** 더착한콘텐츠