



코로나19 COVID-19 Vaccine
백신안전성연구센터 Safety Research Center

www.kovasc.com

코로나19백신안전성연구센터 뉴스레터 제6호



국제협력 및
정책연구부 부장 이종구

Contents

- I. 세계보건기구 백신 안전성 공동 조사 연구의 필요성 확인 1
- II. 코로나19백신 안전성 국제동향6 4
- III. 코로나19백신 안전성 연구센터 동향 9
 - 1. 역학연구부
 - 2. 임상연구부
 - 3. 7차 포럼 결과요약

I. 세계보건기구 백신 안전성 공동 조사 연구의 필요성 확인

지난 2023년 6월 19일부터 23일까지 세계보건기구 서태평양지부(WHO/WPRO)에서는 코로나19 팬데믹 이후 처음으로 대규모 예방접종 기술자회의(Technical Advisory Group, TAG Meeting)를 개최하였다. 총 36개 회원국(대한민국 포함)에서 50명이 넘는 각국 대표들, 참가자들이 참석하였으며 코로나19백신에서부터 HPV, 뎅기열 등 신규 백신까지 다양한 주제로 현황 보고 및 토의가 이뤄졌다.

이 회의에 의학한림원 코로나19백신안전성연구센터 이종구 국제협력 및 정책연구부 부장은 자문위원(Technical Advisory Group) 일원으로 초대되어 참석하여 최근 코로나19백신의 폭넓은 도입에 따라 전 세계적인 이슈가 된 백신 안전성 문제에 대한 보고와 우리의 경험을 이야기할 기회가 있었다.

WHO의 내부 자료에 의하면 서태평양지역 36개 국가 및 지역에서 예방접종 후 이상반응 감시체계를 갖춘 곳은 26 곳(70.3%)으로 집계되고 있으며(부정확하다고 이야기 함) 코로나19로 인해서 여러 회원국에서 이상반응 관리체계와 피해보상제도 운영에 대한 관심을 가지게 되었다고 한다. 특히 국제공중보건위기상황(Public Health Emergency of International Concern, PHEIC) 종료에도 불구하고 백신 이상반응 및 안전성 관리는 지속되어야 한다고 강조되었고, 그 중에서도 코로나19백신 접종 후 발생하는 심근염-심막염에 따른 장기적 합병증(예: 부정맥)에 대한 모니터링이 라던지, 매우 드문 부작용 및 특정 하위인구군(예: 임산부)에 대한 모니터링이 중요하다고 언급되었다.



코로나19 COVID-19 Vaccine 백신안전성연구센터 Safety Research Center

www.kovasc.com

특히 코로나19 팬데믹 기간 동안 구축된 예방접종 체계기반을 유지하면서 백신 이상반응 감시 기능을 추가하는 것을 촉구하였고, 모든 예방접종에 대한 지속적인 모니터링, 보고, 조사 및 인과관계 평가를 할 것을 권고하였다. 만약 코로나19 팬데믹 이후 인력을 재배치하거나 예산을 축소하는 경우 이상반응 조사 능력이 상실되고, 잘못된 정보의 확산, 백신 신뢰도 저하, 그리고 접종률 감소에 따른 질병 발생률의 증가로 이어지는 잘못된 결과가 초래될 것을 우려하였다.

이와 같은 맥락 하에, 세계보건기구는 전체 국가 약물 감시체계 내에서 모든 예방접종에 대한 AEFI 감시 체계를 더욱 강화하기 위해 다음과 같은 조치를 취할 것을 권고하였다:

- ✓ 집중적인 COVID-19 예방접종 후 부작용 이벤트(AEFI) 모니터링에서 정기적이고 일관된 AEFI 모니터링으로 시스템 조정하기
- ✓ AEFI 위원회의 능력과 역할을 유지하여 인과관계 평가를 적시에 수행하기 (빈도는 적어도 줄어든 수 있음)
- ✓ 국가 약품규제기관(NRA)과 협력하여 데이터 조화화, 중복 방지, 안전 신호 확인하기

COVID-19 백신 이외의 예방접종을 주저하는 이유를 파악하고 다음과 같은 대상 위험 의사소통 활동을 수행하여 대응할 것을 권고하였다:

- ✓ 신뢰할 수 있는 출처(예: 의료진)를 통해 정확하고 적시에 백신/예방접종에 관한 메시지 전달하기
- ✓ 의료진을 강화하고 장려하여 자신들 사이의 백신 신뢰도를 높이고 기본 AEFI 감시와 그 중요성에 대한 교육 제공하기
- ✓ 백신 관련된 잘못된 정보/잘못된 정보의 해소에 대응하기

특히 회원국들에 다음과 같은 사항들을 지원받을 수 있도록 준비하고 있다:

- ✓ 전체 국가 약물감시체계 내에서 모든 예방접종에 대한 AEFI 감시체계를 더욱 강화하기
- ✓ COVID-19백신 이외의 백신 주저 원인을 사회/행동적 통찰력을 활용하여 파악하기
- ✓ 의료진들 사이에서 신뢰를 구축하고 유지할 수 있는 능력 강화를 위한 역량 구축 활동 실시하기
- ✓ 백신 관련된 잘못된 정보/잘못된 정보에 대응하기 위해 위험 의사소통 전략을 검토하거나 업데이트하기



코로나19 COVID-19 Vaccine 백신안전성연구센터 Safety Research Center

www.kovasc.com

최근 이뤄진 코로나19백신 접종에 따라 전세계적으로 성인 예방접종에 대한 경험이 축적되었고, 이와 함께 이상반응에 대한 행정적 부담 또한 증대되는 추세이다. 이에 따라 서태평양지역 여러 국가들에서도 이상반응 관리체계 및 피해보상 정책에 대해 관심을 갖기 시작하였고, 세계보건기구에서도 이를 지원하기 위한 준비를 하고 있다. 따라서 이러한 맥락 하에서 지난 2년 간 운영되었던 대한민국 의학한림원 코로나19백신안전성연구센터는 역학연구 결과, 소통 및 교육부에서의 대국민 소통 방법론 도출, 그리고 국제협력 및 정책연구부에서의 국가간 연구 결과가 잘 정리되어 있어, 이를 서태평양지역 회원국과 공유를 통한 지역내 협력을 도모할 수 있을 것으로 판단된다. 특히 이 문제를 맡고있는 담당관이 한국인이라 세계보건기구와 협력 연구를 통한 코로나19백신과 이상반응 간의 인과성 평가 및 장단기 연구를 공동으로 수행하고, 이를 서태평양지역 회원국의 백신정책에 활용한다면 질병관리청과 의학한림원은 한 차원 높은 국제보건에 기여할 수 있는 기회가 될 것으로 여겨진다.



코로나19 COVID-19 Vaccine
백신안전성연구센터 Safety Research Center

www.kovasc.com

II. 코로나19백신안전성 국제동향6: 백신 안전성 관리를 통한 백신접종 망설임 해소

들어가는 글

백신 접종 망설임은 집단면역 달성을 저해하는 요소 중 하나이다. 이번 뉴스레터에서는 백신 접종 망설임에 대한 연구들을 살펴보고 백신 안전성 관리의 위치를 파악해보았다.

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

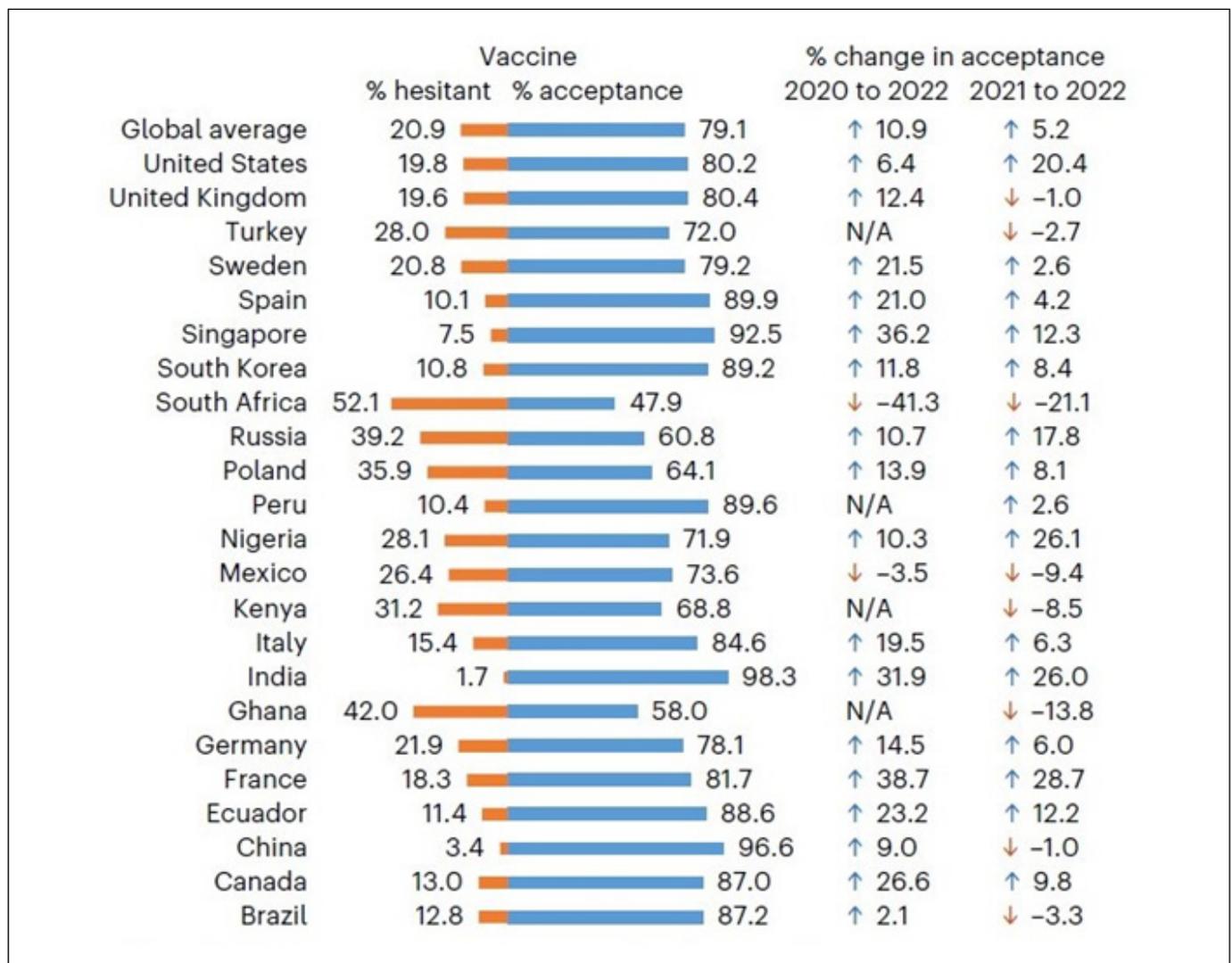
우선 백신접종 망설임의 전반적인 영향 요인을 살펴보았다. Truong 외¹⁾가 인플루엔자 A/H1N1 팬데믹과 에볼라 바이러스 확산 상황에서의 백신 망설임 혹은 백신 수용성에 영향을 미치는 요인들에 대한 체계적 문헌고찰을 시행하여, 백신 망설임 혹은 수용에 영향을 미치는 7개의 주요 요소를 발견하였다. 첫 번째는 백신접종에 영향을 주는 인구학적 정보들이다. 흑인 인구집단이 백신접종 의지가 더 약했고, 노인 인구집단은 더 백신접종을 하는 경향을 보였으며, 성별, 임신 여부, 교육 및 고용여부도 백신 접종 망설임 및 수용성에 영향을 미쳤다. 두 번째 주요 요인은 접근성과 비용이다. 캐나다 국민들 중 대기시간이 길지 않은 조건 하에, 일차 진료의를 통해, 또는 클리닉에서 쉽게 백신 접종이 가능할 때 백신 접종 의향이 높았다. 세 번째는 개인이 져야할 책임과 감염 위험성에 대한 인식정도로, 감염에 대해 어떻게 인지하고 있는지, 주변 사람 중 감염된 사람이 있었는지, 백신 자체에 대한 인식, 사회적 의무감 등으로 설명된다. 네 번째 관련 요인은 감염 방지를 위한 예방 조치 실행 여부이다. 백신 접종 전 예방 수칙을 준수한 사람일수록, 평소에 위생 실천을 잘하고 건강한 생활습관을 가진 사람일수록 백신 접종을 하는 경향이 있다. 다섯 번째는 보건당국 및 백신에 대한 신뢰이다. 보건 당국이 정확한 정보를 제공하면 신뢰도가 높아지고, 이는 백신 접종 여부에 영향을 주는 것으로 나타났고, 정부를 신뢰할수록 백신에 대한 긍정적 인식을 보였다. 의사나 백신 제조사를 신뢰하지 않아서 백신 접종을 꺼리기도 했다. 여섯 번째는 새로운 백신에 대한 안전성 및 효용성이다. 새로운 백신에 대한 염려 때문에, 충분히 임상시험이 진행되었는지, 얼마나 빠른 속도로 백신이 제조되었는지에 관심을 둔다. 마지막으로 정보부족 및 잘못된 정보가 백신 접종 여부에 영향을 주었다. 여러 연구들에서 백신에 대한 정보가 부족할수록, 여러 가지 매체를 통해 잘못된 정보를 접했을 때, 백신 접종에 대한 망설임을 보였다.



코로나19 COVID-19 Vaccine 백신안전성연구센터 Safety Research Center

www.kovasc.com

그렇다면, COVID-19 백신에 대한 망설임은 어느 정도일까? Lazarus 외²⁾는 23개국의 COVID-19 백신 수용성을 조사하였다. 2022년 6월 29일부터 2022년 7월 10일까지 설문조사한 결과, 2021년 6월에 조사된 백신 접종 의향보다 약 5.2% 높아진 79.1%를 보였다 <그림 1>. 특히 젊은 연령층에서, 낮은 교육수준 및 소득수준일수록, 정부에 대한 신뢰도가 낮고 코로나 감염에 대한 위험 인식도가 낮을수록, 백신에 대한 잘못된 인식을 가지고 있을수록 백신 접종 망설임을 보였다. 2022년 이 설문 당시에 새로운 변이 바이러스가 계속되는 상황이었지만, 이미 코로나19 정보에 대한 관심은 감소되어 있어, 국민들의 관심을 유지하고 되찾기 위한 효과적인 방안 촉구를 강조하였다.



<그림 1> 23개 국가의 COVID-19 백신 망설임과 수용도



코로나19 COVID-19 Vaccine
Safety Research Center
백신안전성연구센터

www.kovasc.com

국내 상황을 자세히 보고자 Kweon 외 문헌을 살펴보았다. Kweon외³⁾가 2021년 3월에 국내 백신 접종을 하지 않은 사람들을 대상으로 조사한 코로나19백신 망설임 정도와 관련된 요인을 파악하였다. 그 결과, 30세 이하에서 가장 망설임 비율이 높았고, 65세 이상은 가장 낮았다. 백신 접종 망설임 원인으로는 백신 효과와 안전성에 대한 불신이 가장 많았고, 백신 부작용에 대한 불안이 그 뒤를 이었다. 학생 집단이 보건의료계 종사자에 비해 높은 망설임을 보였고, 백신 부작용 경험, 특정 백신 제조사에 대한 기피가 백신 접종 망설임과 연관이 있었다.

국내에서 파악된 백신 망설임을 일으키는 주요 요인은 백신 효과와 안전성에 대한 불신인데, 효과에 대한 인식과 안전성에 대한 인식 중 어떤 것이 더 백신 접종 의향에 영향을 미칠까? 미국에서 2020년 하반기에 COVID-19백신에 대한 다양한 효과성 및 안전성 정보가 주어졌을 때, 사람들의 백신 수용도는 어떻게 달라지는지 살펴본 연구를 검토하였다⁴⁾. 연구 결과에 따르면 백신의 안전성 보다는 백신의 효과성이 더 크게 백신 접종 의향에 영향을 미쳤다. 백신의 효과로 코로나19에 감염될 확률의 감소가 백신 수용에 가장 중요한 요소였고, 예상되는 심각한 이상반응도 유의하게 영향을 미쳤으며, 경한 부작용은 통계적으로 유의한 영향을 미치지 않았다. 또한 백신의 이익과 위험성 간에 관계가 유의하지 않아, 사람들은 백신의 안전성과 백신의 효과성을 독립적으로 생각하는 경향이 있는 것으로 나타났다.

그렇다면, 백신 망설임 해소는 어떻게 접근해야 할까? Prem Singh 등이 발표한 체계적 문헌 고찰⁵⁾에서, 백신 접종 망설임을 해결하기 위한 중재로 크게 4가지 접근법 - 지역사회 기반 보건중재, 인센티브 기반 접근, 테크놀로지를 사용한 건강 문해력 해소 중재, 미디어 사용 접근 - 을 사용하였다. 대부분의 중재들이 효과를 보였지만, 개인의 특성마다 그 효과 정도가 다르게 나타났다. 예방접종 알람을 중재로 사용한 경우, 도시에 거주하는 부모들은 지방에 거주하는 부모보다 자녀의 백신 접종 시기 알람을 받기를 원했고, 문자나 이메일 등 테크놀로지 기반의 알람은 사용 기술에 익숙한 집단에게서만 효과적이었다. 미국의 30세 이상 부모들은 전화나 문자 메시지보다 이메일 알람을 선호했다. 본 체계적 문헌고찰에서는 어느 한 가지 중재가 우월하다고 결론 지을 수 없고, 백신 망설임 해소는 타겟 그룹별로 다르게 접근해야 하고, 그 효과도 더 많이 연구되어야 한다고 설명한다

백신 안전성에 대한 정확한 정보를 전달하기 위해서, 또한 백신 안전성에 대한 인식과 그로 인한 문제 해결은 상당히 복잡하기 때문에, 우선적으로 백신 안전성에 감시가 지속되어야 한다. 이는 향후 다른 백신 접종에도 영향을 미칠 것이다. 허가 이후 백신에 대한 안전성 감시는 다양한 정보체계를 사용하여 진행될 수 있다. BATTERY는 그의 논문⁶⁾에서 여러 가지 방법을 <표1>과 같이 제안하며, 각 방법들은 장단점을 가지고 있고, 타겟으로 하는 이상반응 혹은 집단이 다르기 때문에 다양한 방법으로 백신 안전성 감시를 할 것을 권하고 있다.



Surveillance System	Methods	Coverage	Reporters	Subjects	Reactogenicity	Signal detection	Signal investigation	Cost	Comments
Spontaneous	Paper, web-based	Broad, national	HCW, industry, public	All	++	+++	+	++	Under-report, global Vigibase dataset
Hospital based	Admissions screening	Sentinel hospitals	HCW, industry, public	Inpatients	+	++	+++	+++	Severe selected AESI
Solicited	Paper, SMS, e-mail, app	Limited, can be targeted	Community	Community	+++	+		+++	Rapid reactogenicity profile, response fatigue
Syndromic	Near-real time databases	Up to national							
Syndromic ED	Triage/discharge dataset	Up to national	HCW	ED attendees	+	++	+	+	Coding or NLP reliant, no immunization status
Syndromic GP	Pooled de-identified records	Up to national	HCW	Patients	++	++	++	+	Milder AEFI, immunization status if given in clinic
Syndromic Health advice	Call/query record datasets	Up to national	HCW	Community seeking advice	+++	++		+	Nonspecific, high volume
Syndromic Social Media/News Media/internet searches	NLP including topic modeling	International	Community	Community	+++	?	?	+	Geomapping possible, also sentiment analysis
Datalinkage	Link immunization records with health outcome datasets/codes	Up to national	HCW	Community	+	++	+++	++	Source record validation sometimes possible, Rapid cycle analysis

Legend: ED – emergency department; GP – primary care physician/general practitioner; Health advice – Telephone or web-based consumer health advice services; SMS – short messaging service; app – dedicated web application; NLP – natural language processing; HCW – health care workers; AESI – adverse events of special interest; AEFI – adverse events following immunization; Rapid cycle analysis – repeated signal detection analyses for pre-specified AESI.

<표 1> 백신 안전성 감시 체계의 종류

맺는 글

위에서 세계 여러 국가들을 대상으로 한 연구들을 살펴보았다. 이 후 있을 팬데믹을 대비하기 위해 백신 망설임 해소 및 백신 수용성 향상을 위한 대책은 반드시 필요한 부분이다. 선행 연구에서 살펴본 바와 같이, 각 국가에 나타난 백신 접종 망설임의 동향과 원인을 세부적으로 파악하여, 타겟 그룹별로 다양한 중재 및 전략, 다양한 백신 안전성 감시를 통한 시기적절하고 정확한 중재가 핵심이 될 것이다. 특히 백신 안전성 연구를 위해 설립된 코로나19 백신 안전성 센터에서는 코로나19 팬데믹 비상사태 종결에 따라 관심이 줄어든다 할지라도, 국민의 과학 혹은 정부에 대한 신뢰를 향상시키기 위해, 그래서 결국 백신 접종 망설임이 감소되어 국가 보건 향상에 기여하고 다음 팬데믹에 대비하기 위해서, 다양한 데이터, 다양한 방식 및 접근을 통해 백신 안전성에 대한 연구를 지속해야 하겠다.



코로나19 COVID-19 Vaccine
백신안전성연구센터 Safety Research Center

www.kovasc.com

[참고문헌]

- 1) Truong J, Bakshi S, Wasim A, Ahmad M, Majid U. What factors promote vaccine hesitancy or acceptance during pandemics? A systematic review and thematic analysis. *Health Promot Int.* 2022;37(1):daab105. doi:10.1093/heapro/daab105
- 2) Lazarus JV, Wyka K, White TM, et al. A survey of COVID-19 vaccine acceptance across 23 countries in 2022. *Nat Med.* 2023;29(2):366-375. doi:10.1038/s41591-022-02185-4.
- 3) Kweon SS, Yun I, Choi C, Ryu SY, Cho JH, Shin MH. Factors Associated with COVID-19 Vaccine Hesitancy in Korea. *Chonnam Med J.* 2022;58(1):43-47. doi:10.4068/cmj.2022.58.1.43.
- 4) Kaplan RM, Milstein A. Influence of a COVID-19 vaccine's effectiveness and safety profile on vaccination acceptance. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2021;118(10):e2021726118. doi:10.1073/pnas.2021726118.
- 5) Singh P, Dhalaria P, Kashyap S, et al. Strategies to overcome vaccine hesitancy: a systematic review. *Syst Rev.* 2022;11(1):78. Published 2022 Apr 26. doi:10.1186/s13643-022-01941-4.
- 6) BATTERY JP, Clothier H. Information systems for vaccine safety surveillance. *Hum Vaccin Immunother.* 2022;18(6):2100173. doi:10.1080/21645515.2022.2100173.



**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 아나필락시스에 관한 역학적 분석 수행 과정을 소개하고자 한다.

먼저, 코로나19 예방접종 후 아나필락시스에 대한 환자 사례보고 및 인구기반 역학연구 등의 조사를 통해 임상적, 역학적, 기전적 근거들을 파악하고, 이전 관련 연구에서 적용한 아나필락시스 사례 정의 정보를 조사하였다. 소수의 기전적 문헌¹⁾, 역학적 인구기반 연구²⁾ 및 임상적 환자 사례보고가 파악되었다³⁾. 기존 문헌들을 기반으로 코로나19백신 접종으로부터 아나필락시스 발생까지의 기간, 백신접종차수, 환자 연령, 기저질환 등에 대한 정보를 정리하였다. 또한, 건강보험 청구자료를 이용하여 조작적 정의를 위해 국내 보건의로 빅데이터를 활용하여 아나필락시스 연구를 수행한 사례를 조사하여 조작적 정의를 수립하였으며, 입원 또는 응급실 방문 여부, 진단 코드 및 약물사용 등으로 아나필락시스 환자를 정의하는 것이 최선의 방안으로 고려되었고, 이를 임상 전문가 자문위원들과 논의하였다.

기존 문헌을 기반한 기초자료 조사 후 연구자료 분석을 위한 프로토콜을 작성하게 된다. 이번 분석에서는 자기대조환자군(Self-Controlled Case Series) 연구 분석을 수행하였는데, 약물역학 분야 연구방법론 원칙을 적용하되, 미국 FDA에서 공개한 코로나19백신 접종 후 안전성 분석을 위한 공통프로토콜의 권고를 참고하였다⁴⁾. 아나필락시스는 건강보험 청구자료를 이용한 사례정의에 타당성 문제가 제기될 수 있어 연구자가 활용한 조작적 정의를 달리한 다양한 민감도 분석(Sensitivity Analysis)을 추가 수행하였다. 분석 프로토콜 초안은 역학연구팀 및 임상 특별위원회 위원들의 검토를 거쳐 최종안을 마련하였다.

모든 자료 분석은 담당 연구진이 국민건강보험공단의 빅데이터분석실에 방문하여 원자료 중 연구대상자 정의에 적합한 연구용 자료원을 추출하고, 연구설계에 적합한 분석을 수행하였다. 자기대조환자군연구에 포함된 최종 연구대상자는 2021년 2월부터 2022년 10월까지 코로나19 백신을 1차 이상 접종한 4천4백만명 중 2,756명으로, 해당 환자들은 입원 또는 응급실에서 아나필락시스를 주상병으로 진단 받고 동일 명세서 내 에피네프린 처방을 받은 환자들이다. 연구대상자들에 대하여 연령과 성별, 기저질환 등 여러 기저특성을 파악하였으며, 자기대조환자군 연구설계를 적용하여 역학적 지표인 발생률과 발생률비를 산출하는 분석을 수행하였다. 추가로, 본 분석에서는 위험구간을 코로나19백신 접종 후 0~1일로 정의하였는데 연구의 강건함을 평가하기 위하여 해당 위험구간의 길이를 접종 후 0~2일, 0~4일 그리고 0~7일로 설정하여 민감도 분석을 수행하였다.



코로나19 COVID-19 Vaccine 백신안전성연구센터 Safety Research Center

www.kovasc.com

총 코로나19백신 접종 129,956,027건 중 백신 접종 후 0~1일에 발생한 아나필락시스 발생건 수는 188건으로, 100만 접종건 당 아나필락시스 발생률은 1.45건이었으며 2013년부터 2022년까지 감소하는 추세를 보였다. 자기대조환자군 연구설계를 적용한 결과, 위험구간을 코로나19백신 접종 후 0~1일로 설정하였을 때의 아나필락시스 발생위험은 대조구간에 비해 3.15배(95% 신뢰구간 2.71-3.66)로 나타났으며, 통계적으로 유의하였다. 또한, 수행되었던 모든 민감도 분석 결과에서도 코로나19백신 접종 후 아나필락시스 발생위험의 증가는 관찰되었으며, 성별, 연령, 발생 이전 최근에 접종받은 백신의 종류, 동반질환점수에 따른 소그룹분석 결과에서도 코로나19백신 접종 후 아나필락시스 발생 위험에 대한 통계적 유의성이 나타났었다.

연구진의 분석 결과는 연구센터 전체 연구진 회의와 인과성종합평가독립위원회 회의를 통해 내부 검토한 후에 최종 분석결과 보고서는 포럼발표를 통해 대국민 공개 발표하고 코로나19백신안전성 연구센터 홈페이지를 통해 공개하고 있다. 정리하면, 코로나19백신 접종과 아나필락시스 발생에 대하여 기전적 및 역학적 평가를 수행한 기존 문헌 등을 검토한 결과, 기전적 선행 연구들에서 코로나19백신과 아나필락시스 간에 관련성이 있다는 결과가 일관되게 나타나고 있으며 역학적 평가가 수행된 사례는 본 연구를 제외한 다른 연구에서도 확인되었다. 이를 종합적으로 고려하여 판단하였을 때 현재로서는 코로나19백신과 아나필락시스의 인과성을 근거가 인과관계의 수용을 선호하는 수준으로 평가되었다.

역학연구부 연구 간략한 수행과정 및 아나필락시스 발생 간의 연관성에 대한 본 원고의 소개가 코로나19백신 접종 후 이상사례에 대한 국내자료 분석의 과정을 이해하는 데에 도움이 되었기를 바라며, 역학연구부 각 팀에서는 앞으로도 임상적으로 유의미하고 과학적 타당성이 확보된 근거를 최대한 신속하게 생성하고자 최선을 다할 계획이다.

[참고문헌]

- 1) Cabanillas B, Akdis CA, Novak N. Allergic reactions to the first COVID-19 vaccine: A potential role of polyethylene glycol? *Allergy*. 2021;76:1617-1618.
- 2) Wong CKH, Lau KTK, Xiong X, et al. Adverse events of special interest and mortality following vaccination with mRNA (BNT162b2) and inactivated (CoronaVac) SARS-CoV-2 vaccines in Hong Kong: A retrospective study. *PLOS Medicine*. 2022;19:e1004018.
- 3) Shavit R, Maoz-Segal R, Iancovici-Kidon M, et al. Prevalence of Allergic Reactions After Pfizer-BioNTech COVID-19 Vaccination Among Adults With High Allergy Risk. *JAMA Network Open*.
- 4) Tworowski E, Wong HL, Zhou CK, et al. 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).



코로나19 COVID-19 Vaccine
Safety Research Center
백신안전성연구센터

www.kovasc.com

2. 임상연구부

코로나19백신안전성연구센터(이하 연구센터) 임상연구부는 코로나19 예방접종 후 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 6월 1일에 있었던 임상연구부 제 11차 정례회의에서는 혈액·종양팀의 도영록 교수(계명대 혈액종양내과)가 '코로나19백신 이상반응질환별 리뷰: 림프종'을 주제로 문헌고찰 결과를 발표하였다. 발표 내용은 아래와 같이 요약하였다.

"림프절은 전신에 퍼져있는 림프관의 중간에 위치하는 결절 모양의 주머니이며, 면역 작용을 하는 림프구를 만들어 림프관에 침입한 세균 같은 이물질을 제거하여 신체를 방어하는 역할을 한다. 림프절이 특히 많이 모여있는 곳은 목, 겨드랑이 등인데, 림프절에서는 면역 반응이 일어난다. 림프절에 염증이 발생하는 림프절염은 림프절이 붓고 열이 나며, 통증이 동반되는 경우가 많다. 코로나19 백신 접종은 일반적인 백신 접종과 유사하게 상완에 주사하게 되므로 림프절염이 발생할 수 있다. 림프종은 림프계 세포에서 기원한 혈액암의 일종으로 주로 림프절(Lymph node)에서 기원하지만 림프 관련 조직이면 어디서든지 발생할 수 있다. 대표적인 증상으로는 림프절 종대, 야간 발한, 열, 체중 감소, 피곤함 등이 있다. 커진 림프절은 통증이 없는데, 이를 통해 감염에 의한 림프절 종대와 구분된다. 림프종을 진단하기 위해서는 커진 림프절 생검이 필수적이며, 생검을 통해 획득한 조직에서 특수 염색 등으로 정확한 진단을 내리게 된다. 또한, CT나 PET 등의 영상 검사를 통해 림프절의 침범 정도를 확인하여 병기를 설정하게 된다. 현재 사용 중인 코로나19 백신 접종 이후 발생한 림프종에 대한 증례보고는 8건 정도가 있으며, 주로 B 림프구에서 유래한 세포형태가 6건으로 더 흔하며, T림프구에서 유래한 형태도 2건이 보고되었다. 치료는 일반적인 림프종의 치료와 유사하게 항암치료가 주로 진행되었고 방사선 치료를 병행한 경우도 있었으며, 환자의 선택에 따라 치료를 하지 않은 사례도 1건 보고되었다. 보고된 사례들이 코로나19 백신 접종 이후에 림프절이 커지고 이후에도 림프절염이 지속되어 생검을 통해 진단된 사례들이기는 하나, 현재 코로나19 백신 접종으로 인해 림프절이 발생되었다고 인과 관계를 증명할 만한 근거는 없는 상황이다. 결론적으로 현시점에서 코로나19 백신과 림프종의 인과 관계를 입증하기는 어려우며, 코로나19 백신 접종으로 림프절염이 오는 경우는 가능하지만 림프절 종대가 지속되는 환자의 경우는 일반적인 림프종의 가능성을 염두에 두고 추적하면서 생검을 통해 림프종의 가능성을 확인하는 것이 현 시점의 접근 방법으로 생각된다."

한편, 신경계 팀의 변정익 교수(경희대 신경과)는 6월 1일 제 11차 정례회의에서 '코로나19 백신과 뇌염/뇌증, 뇌수막염'에 대해 발표하였다. 아래는 발표 내용을 요약한 것이다.



코로나19 COVID-19 Vaccine 백신안전성연구센터 Safety Research Center

www.kovasc.com

“뇌염(encephalitis)은 뇌실질(brain parenchyma)을 침범하는 염증질환으로 의식장애, 혼란, 경련 등 증상이 나타날 수 있으며, 수막염(meningitis)은 뇌실질을 싸고 있는 수막(meninges)을 침범하는 염증질환으로 두통, 경부강직, 의식장애 등 증상이 나타날 수 있다. 수막염 또는 뇌염은 다양한 염증을 유발하는 질환으로 인하여 나타날 수 있다. 크게 감염뇌염과 자가면역성 뇌염을 포함하는 비감염뇌염으로 분류할 수 있으며, 때때로 감염에 대한 면역반응으로 비감염뇌염이 나타나는 경우도 있다. 뇌염과 수막염의 진단과 원인 규명을 위해 일반적으로 뇌영상검사(CT 또는 MRI)와 척수천자(spinal tapping) 검사를 진행한다.

국내외에서 COVID-19 예방접종 도입 후 뇌염이 발생한 여러 사례들이 보고되었으나 아직까지 백신투여에 따른 인과성은 명확하지 않다. 2021년 보고에서 COVID-19 백신 투여 후 뇌염 발생률은 ChAdOx1 nCov-19 (아스트라제네카, AZD1222) 백신 1,000만건 중 8건, BNT162b2 (바이오엔텍, 화이자) 백신 1,000만건 중 2건으로 보고하였다. 최근 연구에서 2022년 10월까지 65건의 뇌염사례를 모아 메타분석결과가 발표되었으며 백신투여 후 평균 10일 후 증상 발생하였고 2/3에서 처음 백신접종 후, 1/3은 2번째 백신접종 후 발생하였다. 수막염에 대한 사례보고도 있으나 이런 사례보고가 무작위로 발생하는 수막염 사례에 대한 보고 증가인지, 백신에 의한 증가인지 알 수 없다. 발생기전은 대부분 뇌염 환자에서 스테로이드를 포함한 면역치료 후 임상적 호전이 관찰되었기 때문에 자가면역성 기전으로 인한 비감염성뇌염으로 추정하고 있다. 구체적으로 1) 백신투여에 따른 염증반응과 사이토카인(cytokine)증가에 따른 면역반응과 2) 백신투여로 발현되는 COVID-19 바이러스의 스파이크 단백(spike protein)과 혈액뇌장벽(blood brain barrier)을 구성하는 단백질 간 교차 면역반응이 발생기전으로 제시되었다. 또한 COVID-19 백신접종 이후 항NMDA수용체 또는 항 LGI1 뇌염과 같은 항체가 발견되는 자가면역뇌염이 발생하였다는 사례 보고가 있으며, 바이러스성 뇌염이 발생하였다는 사례보고도 있다.

뇌염과 수막염은 진단이 비교적 명확하여 COVID-19 백신, 진단명, 뇌척수액 검사, 약제사용이 보험으로 청구되는 건강보험제도로 인하여 COVID-19 백신 접종력과 뇌염 또는 수막염 진단에 대한 체계적인 파악이 가능하다. 건강보험자료를 기반으로 한 연구는 COVID-19 백신과 뇌염 또는 뇌수막염 발생의 연관성을 밝히는데 가치 있는 연구가 될 것이다.”



코로나19 COVID-19 Vaccine
Safety Research Center
백신안전성연구센터

www.kovasc.com

4. 7차포럼 결과요약

코로나19백신안전성연구센터는 코로나19백신과 부작용 의심질환간 인과성 평가결과를 발표하는 포럼을 작년 12월부터 매월 개최하고 있다. 2023년 6월 21일 개최되는 제7차포럼의 첫 세션의 진행은 우준희 임상연구부 부장이 진행해 주었다. 혈소판감소성혈전증에 대한 인과성 평가결과를 역학연구부2팀장 서울의대 이종엽 교수와 임상전문위원 동아의대 김성현 교수가 함께 발표하고, 뇌염, 뇌증 및 뇌수막염에 대한 인과성 평가결과를 역학연구부5팀장인 성균관약대 신주영 교수와 임상전문위원 경희의대 변정익 교수가 함께 발표하였다. 두 번째 세션은 한희철 소통교육부 부장께서 좌장을 맡고, 서울대학교 보건대학원 유명순 교수가 일반인과 직접 코로나19백신을 접종한 의사들을 대상으로 코로나19백신에 대한 인식과 경험에 대한 설문조사의 결과를 발표하였다.

지정토론의 세션은 한희철 소통교육부 부장이 진행하였고, 지정토론자로 역학연구부 간사 이대의대 박혜숙 교수와 임상전문위원 가톨릭관동의대 안상준 교수 및 조선의대 최효선 교수가 참여 해주었다.

1) 혈소판감소성혈전증

- ▶ 코로나19백신 접종과 혈소판감소성혈전증 간의 연관성을 평가하기 위하여 청구자료에 기반한 조작적 정의를 개발하였으며, 진단타당도 검토 결과 혈소판감소성혈전증을 적절하게 식별하기 어려운 것으로 판단하여 분석 질환을 '혈소판감소증과 혈전증 동반상태'로 규정하였다.
- ▶ 혈소판감소증과 혈전증 동반상태의 코로나19백신 접종 시행 이전 11년 간의 발생추이로 접종 시행 이후 10개월간의 예상발생률을 계산하고, 실제 관찰된 발생률과 비교하였다.
- ▶ 관심질환이 발생한 환자에서 백신 접종이 지연되거나 중단되어 발생하는 비뿔림의 가능성과, 관심질환 발생 직후 사망이 관찰기간에 미치는 영향을 고려하기 위해 modified Self-Controlled Case Series 설계를 이용한 분석을 수행하였다. 이를 통해 코로나19백신 접종 후 1-42일 위험구간에서의 관심질환 발생위험이 대조구간에 비하여 더 높은지를 확인하였으며, 백신 접종과의 선후관계를 확인하기 어려운 접종 당일의 경우는 별도의 위험구간으로 두어 확인하였다. 기초특성 및 접종 경과 시점에 따른 소그룹분석과 위험구간을 조정된 민감도분석을 수행하였으며, 이와 함께 국내 혈소판감소성혈전증 진단 가이드라인에 PF4 ELISA 검사 의뢰가 도입된 시기인 2021년 5월 30일을 기준으로 전후 시기별 층화 분석을 수행하였다.
- ▶ 예측발생률 대비 관찰발생률비를 산출한 결과 2021년 3-12월 동안 발생률비는 1.308 (95% CI, 1.212-1.411)로 코로나19백신 접종 시행 이후 기간 동안 전반적인 관심질환 발생의 유의한 증가가 관찰되었다. 성별·연령군별 소그룹분석 결과 여성의 경우 0-17세와 40-49세를 제외한 모든 연령군에서, 남성의 경우 30-39세, 50-64세, 75세 이상 연령군에서 유의한 발생률의 증가가 나타났으며, 전반적으로 18세 미만 소아·청소년을 제외하면 젊은 연령에서 발생률비의 크기가 큰 양상을 보였다.



- ▶ mSCCS 연구설계를 이용한 연관성 분석 결과 코로나19백신 접종 후 대조구간 대비 위험구간 (1-42일)에서의 관심질환 발생위험이 1·2·3차 접종을 통합하여 확인하였을 때 IRR 1.20 (95% CI, 1.02-1.40)로 유의한 위험증가가 관찰되었다. 접종차수별로 보았을 때는 1차접종과 2차접종 이후 상대위험도가 각각 1.32배(95% CI, 1.07-1.63), 1.26배(95% CI, 1.04-1.53)로 유의하게 높았으며 3차접종에서는 유의한 위험증가가 없었다.
- ▶ 기저특성에 따라 분석한 소그룹분석 결과 30-39세 연령군(IRR, 2.09; 95% CI, 1.13-3.86), 여성(IRR, 1.36; 95% CI, 1.08-1.71) 등에서 위험구간 내 관심질환 발생위험이 유의하게 증가하였다. 42일 위험구간을 총화하여 보았을 때 접종 후 8-14일 기간 내 상대위험도가 대조구간 대비 1.42배(95% CI, 1.11-1.81)로 유의하게 높았으며, 다른 구간에서는 위험증가가 유의하지 않았다.
- ▶ 위험구간의 길이를 조정하면서 수행한 민감도분석에서는 위험구간을 35일, 42일, 49일로 설정하였을 때 통계적으로 유의한 위험의 증가가 나타났으며, 이외에 다른 위험구간에서는 유의한 관련성을 보이지 않았다.
- ▶ PF4 ELISA 검사 도입 시기에 따른 총화분석 결과, 2021년 5월 30일까지의 백신 접종 건에 대해서는 전체 백신을 통합하여 보았을 때 대조구간 대비 위험구간 내 발생위험이 1.84배(95% CI, 1.21-2.80)로 증가하였으며, 백신 종류별로 보았을 때 화이자백신 접종군에서 발생위험이 2.28배(95% CI, 1.22-4.28) 증가하였다. 2021년 5월 30일 이후의 백신 접종 건에 대해서는 전체 백신을 통합하여 보았을 때 대조구간 대비 위험구간 내 발생위험이 1.41배(95% CI, 1.16-1.72)로 증가하였으며, 백신 종류별로 보았을 때 아스트라제네카백신 접종군에서 발생위험이 1.76배 (95% CI, 1.26-2.46)로 증가하였다. 기준 시점을 4월 30일로 하였을 때는 4월 30일까지의 접종 건에 대해서는 전체 백신을 통합한 결과와 백신 종류별 결과 모두에서 유의한 위험증가가 없었으나, 4월 30일 이후 접종 건에 대해서는 전체 백신을 통합한 결과와 아스트라제네카백신 접종군에서 상대위험이 유의하게 증가하였다.

Keywords: 코로나19백신, 혈소판감소성혈전증, 자기-대조 환자군 연구, 관찰/기대발생율 비, 인과성 평가



코로나19 COVID-19 Vaccine
백신안전성연구센터 Safety Research Center

www.kovasc.com

2) 뇌염/뇌증

- ▶ 코로나19백신 접종 이후 뇌염/뇌증 발병 사례가 보고됨에 따라, 역학적 분석을 통해 백신 차수와 백신 종류에 따른 백신 안전성에 대한 결과를 도출해내는 것이 필요하여 질병관리청과 국민건강보험공단 자료를 결합한 데이터베이스를 활용하였다.
- ▶ 코로나19 백신과 뇌염/뇌증 간의 연관성을 평가하기 위하여 자기-대조 환자군 연구(Self-Controlled Case Series, SCCS) 설계를 이용하여 코로나19 백신을 접종받은 사람에서 뇌염/뇌증 발생 시 백신으로 인한 것이라 예상하는 '위험구간(접종 익일로부터 28일 이내)' 과 뇌염/뇌증 발생 시 백신과 관련 없다고 예상하는 '대조구간(관찰기간 내 위험구간을 제외한 기간)'을 비교하였다.
- ▶ SCCS 분석 결과 코로나19백신 접종 익일로부터 28일 이내에 뇌염/뇌증 발생비는 1.26 (95% CI, 1.08-1.47)으로 코로나19 백신 접종 후 뇌염/뇌증에 대해 유의한 결과를 보였다.
- ▶ 성별, 보험 종별, 지역 소그룹 분석 및 민감도 분석에서도 전반적으로 본 분석과 동일한 연구결과를 보였다.

3) 뇌수막염

- ▶ 코로나19백신 접종 이후 뇌수막염 발병 사례가 보고됨에 따라, 역학적 분석을 통해 백신 차수와 백신 종류에 따른 백신 안전성에 대한 결과를 도출해내는 것이 필요하여 질병관리청과 국민건강보험공단 자료를 결합한 데이터베이스를 활용하였다.
- ▶ 코로나19백신과 뇌수막염 간의 연관성을 평가하기 위하여 자기-대조 환자군 연구(Self-Controlled Case Series, SCCS) 설계를 이용하여 코로나19백신을 접종받은 사람에서 뇌수막염 발생 시 백신으로 인한 것이라 예상하는 '위험구간(접종 익일로부터 28일 이내)' 과 뇌수막염 발생 시 백신과 관련 없다고 예상하는 '대조구간(관찰기간 내 위험구간을 제외한 기간)'을 비교하였다.
- ▶ SCCS 분석 결과 코로나19백신 접종 익일로부터 28일 이내에 뇌수막염 발생비는 1.03 (95% CI, 0.91-1.16)으로 코로나19 백신 접종 후 뇌수막염에 대해 유의한 결과를 관찰할 수 없었다.
- ▶ 접종 차수·성별·보험 종별·지역 소그룹 분석 및 민감도 분석에서 전반적으로 본 분석과 동일한 연구결과를 보였다.



4) 코로나19 예방접종 국민소통 전략연구

- ▶ 코로나19 팬데믹 대응의 전주기에 걸쳐 '효과적인 소통' 이 강조되었으며, 효과적인 소통은 위험/대응 정보의 신속, 정확, 그리고 투명한 제공으로 공중의 행동 변화에 기여했다. 코로나19 예방접종 소통의 현실은 공중의 심리적, 행위적 반응과 이에 영향을 미치는 주관적 위험, 정책 신뢰 등에 대한 이해를 요구한다.
- ▶ 이에 본 연구는 코로나19 백신 경험과 인식에 관한 기초 자료 확보를 목표로 조사 연구 기획하고 실행하였다. 예방접종의 주요 주체인 일반인-의사를 설문 참여자로 선정하고 코로나19 백신 예방접종 경험, 인식, 정보와 소통 니즈 등을 조사하였다.
- ▶ 온라인 설문조사를 통하여 일반국민 1,013명, 의사 447명의 자료를 수집하고 분석하였으며, 다음과 같은 주요 결과를 도출하였다.
- ▶ 일반국민의 절반은 의사의 코로나19 예방접종 권고가 접종의향에 영향을 미친다고 하였고, 특히 코로나19 예방접종 대상자인 65세 이상 연령군에서 의사의 권고를 수용하는 수준이 높았다. 그러나 의사의 응답에서 예방접종 권고수준은 '보통'수준으로, 이를 제고하기 위한 교육소통 및 정보의 제공 필요성이 확인되었다.
- ▶ 일반국민의 코로나19 백신 정보이해력을 높일 필요성이 확인되었으며, 이를 위한 방안으로 '쉬운 말 요약 (Plain Language Summary)'에 대한 국민과 의사 모두 필요성을 높다고 동의하였다. PLS 개발 시, 코로나19 백신정보의 영문 의학용어나 통계 수치의 의미 풀이 등 개발의 주안점이 도출되었다.
- ▶ 코로나19 예방접종 이상반응 대응책에 대한 인식을 확인한 결과, 일반국민과 의사 모두 피해보상지원이 확대되는 방향으로 나아가야 한다고 인식하였으며, 특히, 현재 정책에 대한 일반국민의 낮은 인지도는 시급한 개선이 필요한 수준임이 확인되었다. 일반국민의 예방접종 이후 발생한 이상반응 대응이 대부분 집에서 이루어진다는 점에서 효과적인 대처를 지원할 방안이 마련되어야 할 것이다.
- ▶ 코로나19백신 안전성 및 이상반응 연구의 최신지견에 대한 의사의 높은 요구도가 확인되었으며, 의사 응답자의 81%수준에서 백신관련 소통교육의 필요성이 확인되었다. 코로나19 백신안전성연구센터의 연구활동을 보다 적극적으로 알리고 새로운 지식을 전파할 수 있는 방안 모색이 필요하며, 소통 교육 활동 전략의 개발이 필요함을 확인할 수 있었다.



코로나19 COVID-19 Vaccine 백신안전성연구센터 Safety Research Center

www.kovasc.com

대한민국의학한림원은 백신안전성위원회를 구성하여 2021년 11월 1차년도 인과성평가사업을 추진하였고, 2022년 9월 질병관리청으로부터 백신안전성연구센터로 지정받아 2차년도 연구 사업을 수행하면서 매월 말에 연구결과를 발표해왔다.

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 부작용 의심질환간의 연관성을 통계적으로 분석한다. 그 결과에 기반한 역학적 기전과 기존 연구들에서 밝혀진 기전적 기전을 종합하여 인과성종합평가독립위원회에서 최종적으로 인과성을 평가한다. 백신 접종과 부작용 의심질환간 인과성에 관한 최종결론을 국민과 의료진 및 질병관리청에 제공하고 있고, 앞으로도 여러 질환에 대한 지속적인 연구를 통해 과학적으로 인과성을 밝히고, 연구결과를 국민들과 의료진에게 더욱 쉽고 효과적으로 홍보할 수 있는 시스템을 구축하도록 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 제6호

|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