

「2022년도 코로나19백신안전성및평가연구센터운영」
간질성 폐질환 분석 결과보고서

2023.04.27.



코로나19백신안전성연구센터

COVID-19 Vaccine Safety Research Center



대한민국 의학한림원

National Academy of Medicine of Korea

간질성 폐질환

■ Abstract

- ▶ 코로나19백신 접종 이후 간질성 폐질환 발병 사례와 기저 간질성 폐질환의 악화 사례가 국내, 일본 등에서 보고되어, 대규모 자료를 이용하여 백신 접종 후 간질성 폐질환에 대한 국내 근거를 도출해내는 것이 필요함.
- ▶ 코로나19백신과 간질성 폐질환 간의 연관성을 평가하기 위하여 간질성 폐질환 군의 국내 약 9년간의 발생추이를 확인하고, 코로나19백신 접종 후 간질성 폐질환 군의 예상 발생률과 실관측된 발생률을 비교함. 또한, 자기-대조 환자군 연구(Self-Controlled Case Series, SCCS) 설계를 이용하여 코로나19백신을 접종받은 사람에서 간질성 폐질환 발생 시 백신으로 인한 것이라 예상하는 ‘위험구간(접종 후 1-14일)’ 과 간질성 폐질환 발생 시 백신과 관련 없다고 예상하는 ‘대조구간(관찰기간 내 위험구간을 제외한 기간)’ 을 비교함.
- ▶ 연구결과 인구 10만명 당 조발생률은 2014년 23.24명부터 2022년 30.74명으로 증가하는 양상을 보여 왔음. 그러나 코로나19 감염자를 제외한 후 분석 결과, 발생률비가 0.981 (95% confidence interval (CI), 0.961-1.002)으로 유의한 차이를 보이지 않음. 즉 2021~2022년의 국내 간질성 폐질환 발생 증가는 코로나19감염에 따른 증가 추세가 기여한 것으로 파악됨
- ▶ SCCS 분석 결과 접종 후 14일 이내에 간질성 폐질환군 발생위험도는 0.81(95% CI, 0.77-0.86)로 유의미한 위험의 증가가 관찰되지 않음. 또한, 백신 차수별 분석, 민감도 분석, 소그룹분석에서 유의미가 위험의 증가가 관찰되지 않음.

Keywords: 코로나19백신, 간질성 폐질환, 자기-대조 환자군 연구

1. 간질성 폐질환 발생률 추이 분석

1) 분석방법

(1) 연구목적

- 코로나19백신 접종과 간질성 폐질환의 잠재적으로 가능성을 평가하기 위해 간질성 폐질환의 약 10년간 발생률 추세를 분석하여 2022년의 예상 발생률을 제시하고, 실 관측된 발생률과의 비교를 통해 백신 접종이 간질성 폐질환 발생에 영향을 주는지에 대해 확인하고자 함.

(2) 자료원

- 본 연구에서는 통계청에서 KOSIS (Korean Statistical Information Service)를 통해 제공되고 있는 연도별 주민등록연앙인구 자료와 국민건강보험공단의 청구데이터베이스(2013.01.01~2022.12.31) 자료를 활용하여 조사하였음.

(3) 연구대상

- 2014년 1월부터 2022년 12월까지 월별 건강보험 청구자료 내에서 주상병 또는 모든 부상병에 간질성 폐질환을 포함하여 입원한 경우로 정의하였음. 변경된 정의의 자세한 내용은 다음과 같음.

간질성 폐질환 발생 정의	
정의	주상병 또는 모든 부상병으로 간질성 폐질환을 진단명으로 입원한 환자
KCD-8 code	(J84) 기타 간질성 폐질환 (J70.2) 급성 약물유발 간질성 폐장애 (J70.3) 만성 약물유발 간질성 폐장애 (J70.4) 상세불명의 약물유발 간질성 폐장애 (J70.8) 기타 명시된 외부요인에 의한 호흡기병태 (J70.9) 상세불명의 외부요인에 의한 호흡기병태
서식구분코드	입원 (021, 071)
제외기준	확인된 간질성 폐질환 진단 1년 이전 간질성 폐질환을 주상병 또는 부상병으로 입원 또는 외래 청구 이력이 있는 환자

(4) 연구방법

- 월별/연도별 발생 수
 - 사례 정의에 따라 2014년 1월부터 2022년 12월까지 해당 질환으로 인한 입원 건수 등을 산출
- 조발생률 산출
 - 18세 이상 성인에서 간질성 폐질환의 연간 발생 수를 연도별 통계청 주민등록연앙인구로 나누어 인구 10만 명당 조발생률을 산출하였음.
- ARIMA 분석
 - 2014년 1월부터 2021년 2월까지의 월별 10만 명당 발생률을 측정 예측 모델을 구성하였고, 자기회귀통합이동평균(Autoregressive Integrated Moving average, ARIMA) 모델을 활용하여 관찰기간 내 예측 발생률과 95% 신뢰구간을 산출하였음.

2) 분석결과

○ 월별 간질성 폐질환 발생률 추이

· 간질성 폐질환 월별 발생 수는 2014년 1월 844명부터 2022년 12월 1,147명이며, 통계청 연앙인구는 2014년 41,465,551명부터 2022년 43,889,026명이었음. 관찰기간동안 100,000명 당 조발생률은 가장 낮은 2014년 9월 1.54명부터 가장 높은 2022년 4월 2.89명이었음.

○ 연도별 간질성 폐질환 조발생률

· 연도별 간질성 폐질환 조발생률은 2014년부터 지속적으로 증가하는 추세를 보였으며, 2022년에는 인구 10만명 당 30.74명으로 확인되었음.

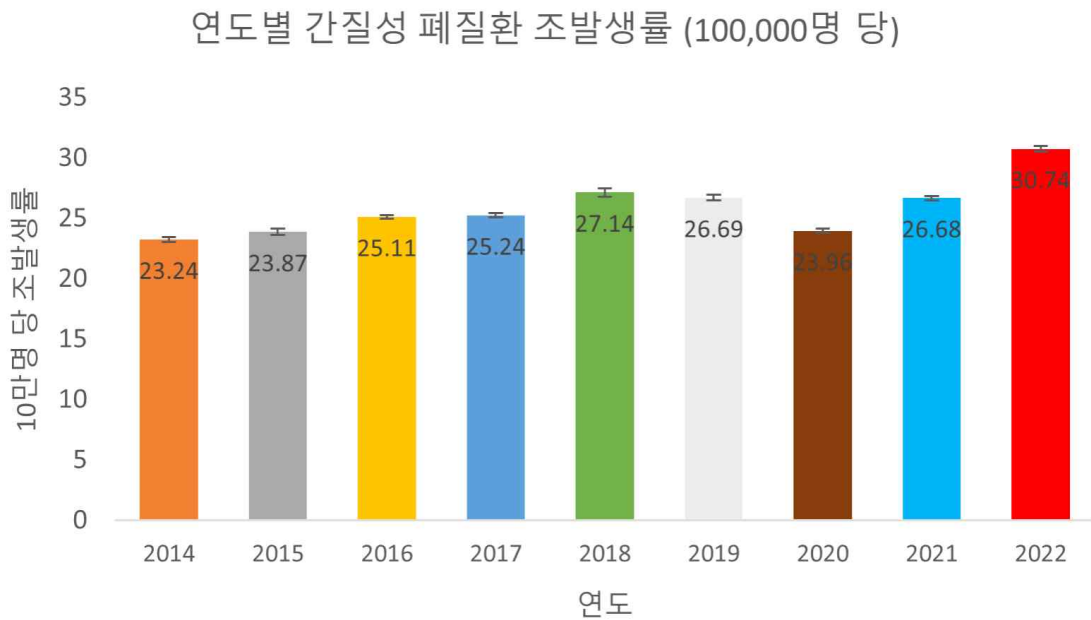


그림 연도별 간질성 폐질환 조발생률

표 2014년 1월부터 2022년 12월까지 간질성 폐질환 월별 발생 수, 조발생률

(단위: 명, 명/100,000명)

연도 (연앙인구, 명)		1월	2월	3월	4월	5월	6월	7월	8월	9월	10월	11월	12월	계
2014년 (41,465,551)	발생수	844	943	932	890	840	774	783	720	638	729	744	799	9,636
	조발생률	2.04	2.27	2.25	2.15	2.03	1.87	1.89	1.74	1.54	1.76	1.79	1.93	23.24
2015년 (41,888,603)	발생수	902	886	1,072	997	935	709	766	722	700	775	749	784	9,997
	조발생률	2.15	2.12	2.56	2.38	2.23	1.69	1.83	1.72	1.67	1.85	1.79	1.87	23.87
2016년 (42,275,441)	발생수	880	954	1,004	964	935	919	840	845	778	785	822	891	10,617
	조발생률	2.08	2.26	2.37	2.28	2.21	2.17	1.99	2.00	1.84	1.86	1.94	2.11	25.11
2017년 (42,633,715)	발생수	894	908	1,017	958	985	919	941	868	738	745	859	929	10,761
	조발생률	2.10	2.13	2.39	2.25	2.31	2.16	2.21	2.04	1.73	1.75	2.01	2.18	25.24
2018년 (42,983,146)	발생수	1,329	903	1,076	1,069	1,089	943	897	883	703	994	866	912	11,664
	조발생률	3.09	2.10	2.50	2.49	2.53	2.19	2.09	2.05	1.64	2.31	2.01	2.12	27.14
2019년 (43,294,927)	발생수	1,107	768	982	1,046	1,079	991	1,043	936	820	900	940	945	11,557
	조발생률	2.56	1.77	2.27	2.42	2.49	2.29	2.41	2.16	1.89	2.08	2.17	2.18	26.69
2020년 (43,538,942)	발생수	1,028	861	885	798	854	885	994	787	746	846	875	875	10,434
	조발생률	2.36	1.98	2.03	1.83	1.96	2.03	2.28	1.81	1.71	1.94	2.01	2.01	23.96
2021년 (43,744,537)	발생수	986	864	1,103	1,076	1,009	950	961	920	850	905	1,067	979	11,670
	조발생률	2.25	1.98	2.52	2.46	2.31	2.17	2.20	2.10	1.94	2.07	2.44	2.24	26.68
2022년 (43,889,026)	발생수	939	942	1,127	1,268	1,198	1,184	1,141	1,226	1,076	1,091	1,154	1,147	13,493
	조발생률	2.14	2.15	2.57	2.89	2.73	2.70	2.60	2.79	2.45	2.49	2.63	2.61	30.74

표 간질성 폐질환 진단 이전 코로나19 비감염 환자에서의 월별 발생 수, 조발생률

(단위: 명, 명/100,000명)

연도 (연앙인구, 명)		1월	2월	3월	4월	5월	6월	7월	8월	9월	10월	11월	12월	계
2020년 (43,538,942)	발생수	1,028	861	883	798	853	885	993	785	744	842	873	862	10,407
	조발생률	2.36	1.98	2.03	1.83	1.96	2.03	2.28	1.80	1.71	1.93	2.01	1.98	23.90
2021년 (43,744,537)	발생수	968	848	1,093	1,068	993	936	954	895	826	883	1,041	934	11,439
	조발생률	2.21	1.94	2.50	2.44	2.27	2.14	2.18	2.05	1.89	2.02	2.38	2.14	26.15
2022년 (43,889,026)	발생수	871	877	864	814	794	848	842	792	647	654	738	791	9,532
	조발생률	1.98	2.00	1.97	1.85	1.81	1.93	1.92	1.80	1.47	1.49	1.68	1.80	21.72

○ ARIMA 분석: 관찰발생률/기대발생률

· 예측된 모델에서 2021년 3월부터 2022년 12월까지 우리나라 전체 인구집단에서 간질성 폐질환 발생률은 2.07건/100,000명/월, 해당기간 실제발생률 관측치는 2.40건/100,000명/월이었음. 예측값 대비 실제 관찰값의 발생률비는 1.16 (95% CI 1.14-1.18)로 유의한 차이를 나타내었음 (p < 0.001).

- 간질성 폐질환 진단 이전 코로나19 감염있는 환자를 제외한 경우 (민감도분석)

· 예측된 모델에서 2021년 3월부터 2022년 12월까지 우리나라 전체 인구집단에서 간질성 폐질환 발생률은 2.05건/100,000명/월, 해당기간 실제발생률 관측치는 2.01건/100,000명/월이었음. 예측값 대비 실제 관찰값의 발생률비는 0.981 (95% CI 0.96-1.00)로 유의한 차이가 나타나지 않음 (p = 0.069).

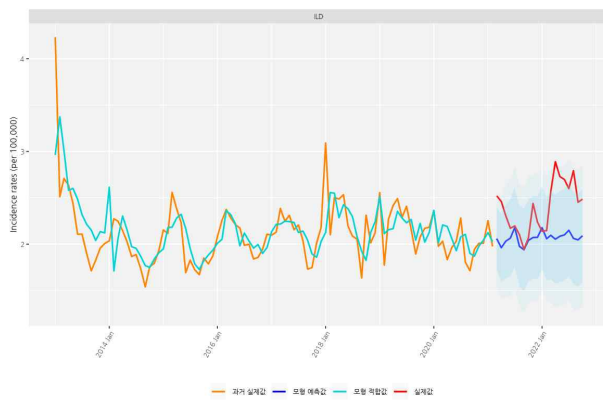


그림 2021년 3월-2022년 12월 간질성 폐질환의 기대발생률과 실제발생률

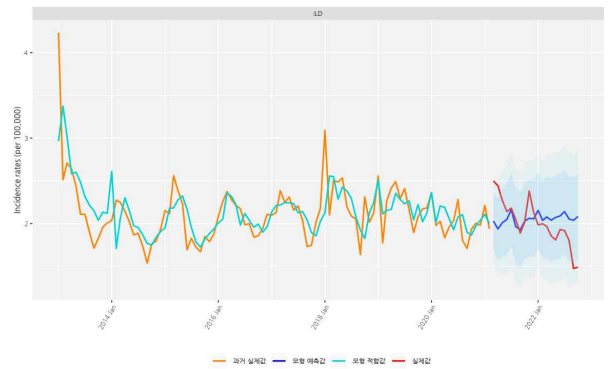


그림 2021년 3월-2022년 12월 간질성 폐질환 진단 이전 코로나19 비감염 환자의 기대발생률과 실제발생률

표 2021년 3월-2022년 12월 간질성 폐질환의 기대발생률과 실제발생률

환자정의	실제발생률*	기대발생률*	발생률비 (95% CI)	p-value
전체 간질성 폐질환	2.398	2.066	1.16 (1.138, 1.184)	< 0.001
간질성 폐질환 진단 이전 코로나19 비감염 환자	2.011	2.051	0.981 (0.961, 1.002)	0.069

*: 단위: (/100,000명/month)

· 전체 간질성 폐질환 환자의 성별, 연령별 세부군에서 남성 60-80세 이상, 여성 60-69세, 80세 이상 연령군에서 유의하게 기댓값 대비 높은 관측값이 나타났으며, 간질성 폐질환 진단 이전 코로나19비감염 환자에서 남성 60-69세, 여성 30-39세, 50-59세 연령군에서 기댓값 대비 유의하게 낮은 값, 남성 80세 이상, 여성 70세 이상 연령군에서 기댓값 대비 유의하게 높은 값이 관찰되었음.

표 2021년 3월-2022년 12월 간질성 폐질환의 기대발생률과 실제발생률 (성별, 연령별)

환자정의	실제발생률*	기대발생률*	발생률비 (95% CI)	p-value
전체 간질성 폐질환				
남성				
18-29	0.088	0.093	0.946 (0.672, 1.33)	0.803
30-39	0.197	0.162	1.214 (0.939, 1.574)	0.144
40-49	0.367	0.328	1.119 (0.946, 1.323)	0.195
50-59	1.140	1.060	1.075 (0.982, 1.178)	0.118
60-69	4.552	4.406	1.033 (0.983, 1.086)	0.204
70-79	13.873	11.665	1.189 (1.14, 1.241)	< 0.001
80+	26.828	19.444	1.38 (1.313, 1.45)	< 0.001
여성				
18-29	0.102	0.087	1.175 (0.828, 1.671)	0.393
30-39	0.190	0.230	0.826 (0.645, 1.055)	0.129
40-49	0.411	0.370	1.112 (0.947, 1.306)	0.2
50-59	0.890	0.916	0.972 (0.878, 1.076)	0.591
60-69	2.134	1.757	1.214 (1.126, 1.309)	< 0.001
70-79	5.059	4.825	1.048 (0.985, 1.116)	0.138
80+	10.917	8.601	1.269 (1.202, 1.34)	< 0.001
간질성 폐질환 진단 이전 코로나19 비감염 환자				
남성				
18-29	0.070	0.093	0.757 (0.525, 1.085)	0.136
30-39	0.156	0.162	0.964 (0.733, 1.267)	0.84
40-49	0.295	0.323	0.914 (0.765, 1.091)	0.329
50-59	0.965	1.032	0.935 (0.849, 1.029)	0.17
60-69	3.807	4.329	0.879 (0.834, 0.927)	< 0.001
70-79	11.758	11.662	1.008 (0.964, 1.054)	0.727
80+	22.759	19.345	1.176 (1.118, 1.238)	< 0.001
여성				
18-29	0.090	0.087	1.032 (0.718, 1.483)	0.93
30-39	0.147	0.230	0.638 (0.488, 0.83)	0.001
40-49	0.335	0.370	0.905 (0.764, 1.072)	0.255
50-59	0.741	0.906	0.817 (0.734, 0.91)	< 0.001
60-69	1.760	1.752	1.005 (0.929, 1.087)	0.921
70-79	4.229	3.707	1.141 (1.064, 1.223)	< 0.001
80+	9.117	8.370	1.089 (1.029, 1.153)	0.003

*: 단위: (/100,000명/month)

2. 연관성분석

1) 연구방법

(1) 연구목적 및 연구방법

- 우리나라 인구에서 코로나19백신 접종 후 간질성 폐질환 위험 평가를 위하여 자기-대조 환자군 연구(Self-Controlled Case Series, SCCS)를 수행하였음.

(2) 자료원

- 질병관리청 코로나19 접종 등록 정보(2021.02.26~2022.09.01)와 국민건강보험공단의 청구 데이터베이스 연계 자료원(2002.01.01~2022.12.31)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.

- 2021년 2월 26일부터 2022년 9월 1일 사이 코로나19백신 1차 이상 접종자
- 2021년 2월 27일부터 2022년 12월 31일 사이 간질성 폐질환을 진단명으로 입원한 환자

- 연구대상 가운데 다음 기준에 해당하는 사람은 제외하였음.

- 18세 미만 청소년
- 외국인
- 코로나19백신 임상시험 대상자
- 국외접종자 (한 번이라도 국외 접종인 경우)
- 코로나19백신 접종 정보 누락자 (e.g. 1차접종 누락(e.g. 국외접종자), 2차접종 정보만 존재)
- 코로나19백신 접종 권고사항과 큰 차이가 있는 경우(e.g. 1, 2차접종 일자 동일)
- 코로나19백신 1차접종 이전 90일 이내 코로나19감염 진단 기록있는 환자
- 코로나19백신 1차접종 이전 90일 이내 간질성 폐질환 상병명으로 입원 기록 있는 환자
- 코로나19백신 접종 후 간질성폐질환 이전 코로나19 감염

(4) Exposure

- 본 연구에서는 2021.02.26~2022.09.01 기간 내 1차접종을 실시한 환자들을 대상으로 기간 내 모든 코로나19백신 접종을 노출로 정의하였음.
- 이때 분석대상 백신의 종류 및 세부사항은 다음과 같음

제조회사	백신명
모더나(Moderna)	모더나, 모더나BA.1, 모더나BA.4/5
아스트라제네카(AstrAstraZeneca)	한국아스트라제네카 코비드19백신, 이부실드주
얀센(Janssen)	코비드-19백신얀센주
화이자-바이오엔테크(Pfizer-BioNTech)	코미나티주, 코미르나티, 화이자 BA.1, 화이자 BA.4/5
노바백스(Novavax)	뉴백소비드프리필드시린지
에스케이바이오사이언스(SK bioscience)	스카이코비원

(5) Outcome

- 본 연구에서는 코로나19백신 접종 후 간질성 폐질환 발생 환자를 건강보험 청구자료 내에서 주상병 또는 모든 부상병에 간질성 폐질환으로 입원한 경우로 정의하였음. 변경된 정의의 자세한 내용은 다음과 같음.

간질성 폐질환 발생 정의	
정의	주상병 또는 모든 부상병으로 간질성 폐질환을 진단명으로 입원한 환자
ICD-10 code	(J84) 기타 간질성 폐질환 (J70.2) 급성 약물유발 간질성 폐장애 (J70.3) 만성 약물유발 간질성 폐장애 (J70.4) 상세불명의 약물유발 간질성 폐장애 (J70.8) 기타 명시된 외부요인에 의한 호흡기병태 (J70.9) 상세불명의 외부요인에 의한 호흡기병태
서식구분코드	입원 (021, 071)

(6) 연구설계 및 분석방법

○ Self-Controlled Case Series Study (SCCS)

- 사전에 설정한 관찰기간 내에 특정 이상반응이 발생한 환자에서 코로나19백신 접종 후 위험구간에서의 특정 이상반응의 발생률과 관찰 기간에서 위험구간을 제외한 대조구간에서의 특정 이상반응의 발생률을 비교하는 연구설계
- 백신의 안전성 평가 시 적합한 방법으로 제안되고 있는 연구설계 방법

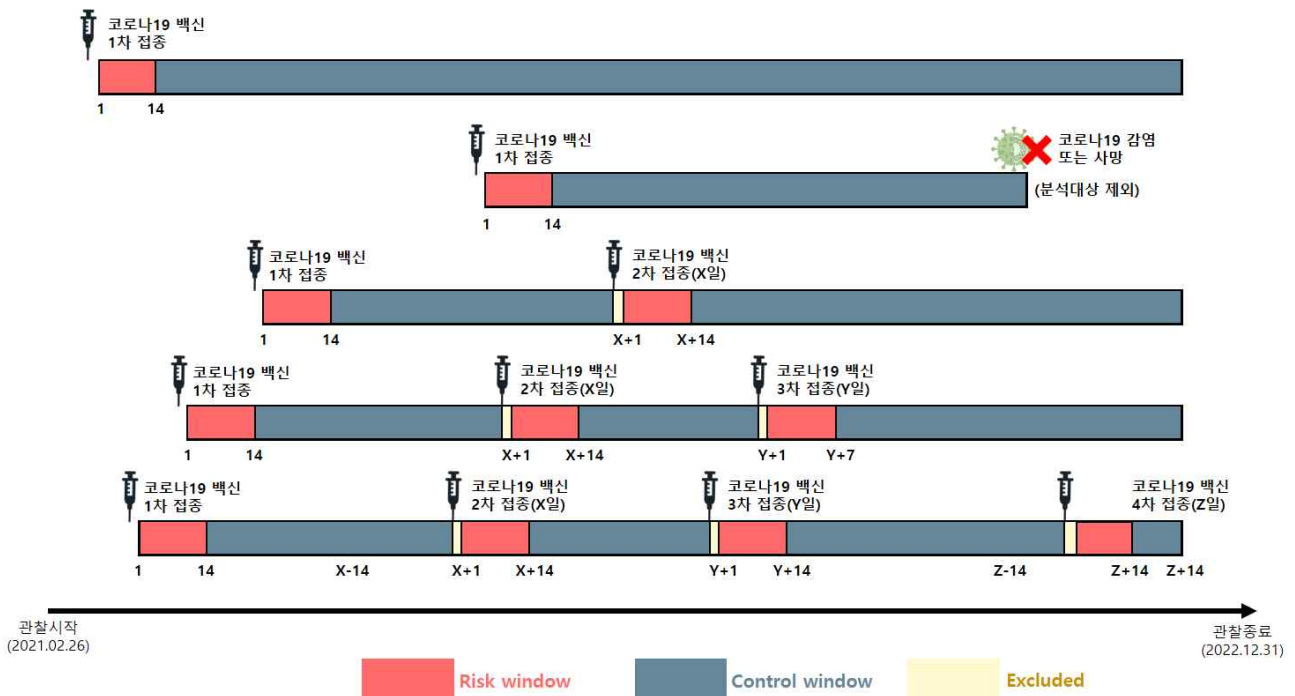
○ 기술분석

- 분석에 포함된 간질성 폐질환 진단 환자 연령, 성별, 기저질환 등 인구사회학적 특성에 따른 기술분석을 수행하였음.
- 관찰 기간 내(2021.2.26.~2022.12.31.) 간질성 폐질환 발생 환자 수 및 접종으로부터 발생까지의 기간에 대해 전체 간질성 폐질환 환자 패턴과 간질성 폐질환 진단 이전 코로나19 확진력 있는 경우를 제외한 분석을 각각 수행함.

- 관찰 기간 내(2021.2.26.~2022.12.31.) 코로나19백신 접종받은 사람들의 코로나19백신 접종 패턴 등 백신 접종 정보에 대해 분석하였음.
- 위험구간에 간질성 폐질환이 발생한 환자 집단과 대조구간에 간질성 폐질환이 발생한 환자 집단 간 비교를 위하여 연속형 변수는 t-test, 범주형 변수는 카이제곱검정 또는 피셔의 정확검정을 이용하여 검정하였음.

○ 일차 분석(Primary analysis)

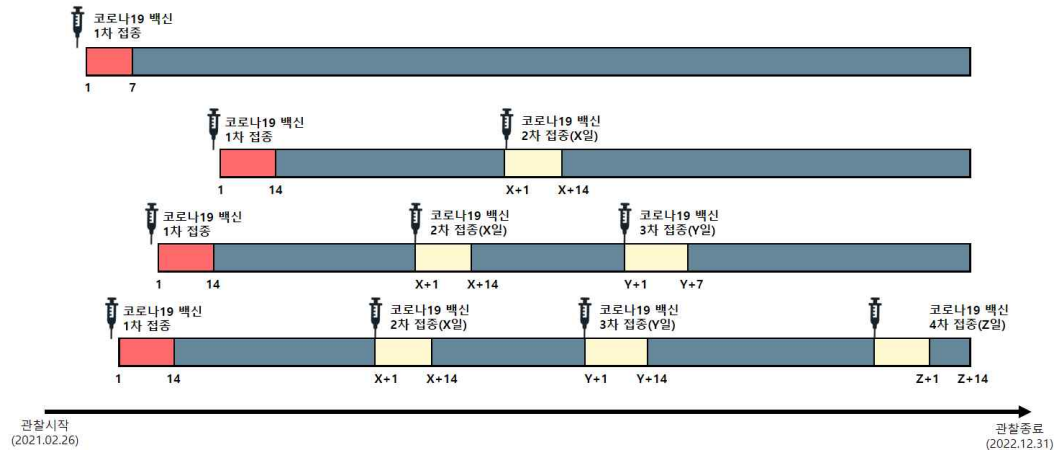
- SCCS 연구설계를 기반으로 조건부 포아송 회귀분석을 이용하여 코로나19백신 접종 후 위험구간에서 간질성 폐질환의 발생률을 관찰기간 내 대조구간에서의 간질성 폐질환의 발생률과 비교함으로써 발생률비(incidence rate ratio, IRR)를 산출하였음. 이때 위험구간은 모든 차수의 코로나19백신 접종 후 1~14일로 동일하게 설정하였으며, 대조구간은 위험구간 이후의 기간으로 설정하였음.
- 관찰기간 내 코로나19 감염, 사망, 또는 관찰기간 종료 시 해당 시점에 추적관찰을 종료하였으며, 분석대상에서 제외함.



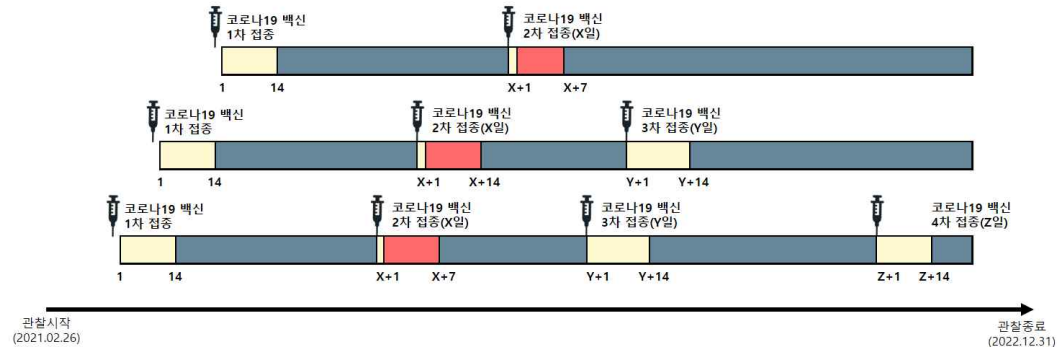
○ 이차 분석(Secondary analysis)

- 코로나19백신 접종 dose를 고려하여 아래와 같은 dose risk estimation을 적용한 간질성 폐질환 발생률을 분석하였음.

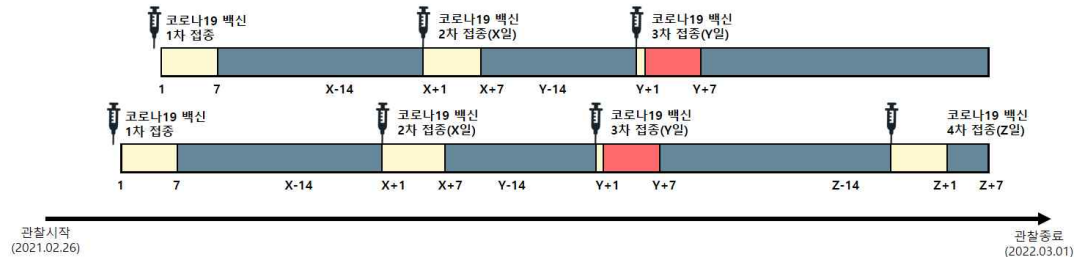
First dose risk estimation



Second dose risk estimation



Third dose risk estimation



○ 소그룹분석(Subgroup analysis)

- 간질성 폐질환 발생에 영향을 미칠 수 있는 특성에 따라 군을 나누어 소그룹분석 수행함. 이때 소그룹분석에 이용된 특성은 다음과 같음.

① 간질성 폐질환 발생일로부터 가장 최근에 접종받은 백신 종류

: 모더나, 한국아스트라제네카 코비드19백신, 이부실드주, 코비드-19백신얀센주, 코미나티주, 코미르나티, 뉴백소비드프리펠드시린지, 스카이코비원

② 접종한 백신 종류 (단일 제품 접종, combination 접종, mRNA 백신 유무 등)

③ 연령군 : 18-29세 / 30-39세 / 40-49세 / 50-59세 / 60-69세 / 70-79세 / 80세 이상

④ 성별 : 남성 / 여성

⑤ 사회경제학적 수준 : 건강보험 가입자 / 의료급여 대상자

⑥ 코로나19백신 접종일 당시 입원 유무

⑦ 동반상병지수 : 코로나19백신 접종 이전 1년 이내 동반상병 및

동반상병지수(Charlson comorbidity index) 5점 이상과 미만

<p>• Comorbidities (접종 이전 1년) Diabetes, Hypertension, Myocardial infarction, Congestive heart failure, Cerebrovascular disease, Chronic pulmonary disease, Chronic liver disease, Chronic kidney disease, Rheumatoid arthritis, AIDS/HIV, Malignancy, Metastatic solid tumor</p>
--

⑧ 코로나19백신 접종 이전 1년 간질성 폐질환 여부

⑨ 코로나19백신 접종 이전 1년 복용 약물

<p>• Anticancer drugs • Methotrexate</p>
--

○ 민감도분석(Sensitivity analysis)

- 위험구간, 연구대상자, 간질성 폐질환 정의에 따른 관찰기간에서 위험구간과 대조구간의 간질성 폐질환 발생률을 비교하여 발생률비를 산출하였음.

1) 위험구간 정의

일차 분석에서 위험구간의 길이를 접종 후 1~7일, 1~28일, 1~42일, 1~56일로 설정하여 코로나19백신 접종 후 위험구간에서 간질성 폐질환의 위험을 관찰기간 내 대조구간에서의 간질성 폐질환 발생률과 비교함으로써 발생률비를 산출하였음.

2) 연구대상자 정의

- ① 코로나19백신 접종 이전 코로나19 감염된 환자 제외
- ② 코로나19백신 접종 이전 healthy vaccine period 14일 제외
- ③ 코로나19백신 접종부터 간질성 폐질환 발생 사이 심혈관관련 질환 진단 환자 제외

심혈관관련 질환 종류	KCD-8
Myocarditis	I40, I40.0, I40.1, I40.8, I40.9, I41, I41.0, I41.1, I41.2, I41.8, I51.4, A36.8, A52.0, B26.8
Pericarditis	I30, I31.9, I32, I01.0
Myocardial infarction	I21, I22, I252
Congestive heart failure	I099, I110, I130, I132, I255, I420, I425, I426, I427, I428, I429, I43, I50, P290

3) 간질성 폐질환 정의

- ① 주상병 또는 모든 부상병으로 간질성 폐질환을 진단명으로 입원한 환자
 - : 동일명세서에 corticosteroid 사용한 환자
 - : 동일명세서에 산소치료 받은 환자
 - : 동일명세서에 중환자실 입원한 환자
- ② 주상병 또는 모든 부상병으로 간질성 폐질환 또는 급성호흡곤란증후군을 진단명으로 입원한 환자
 - : 동일명세서에 corticosteroid 사용한 환자
 - : 동일명세서에 산소치료 받은 환자
 - : 동일명세서에 중환자실 입원한 환자
- ③ 간질성 폐질환을 진단명으로 입원한 환자 중 connective tissue disease (CTD) 진단을 받은 환자를 제외한 경우
 - : CTD-unrelated 간질성 폐질환으로 입원한 환자
 - : 동일명세서에 corticosteroid 사용한 환자
 - : 동일명세서에 산소치료 받은 환자
 - : 동일명세서에 중환자실 입원한 환자
 - : CTD-unrelated 간질성 폐질환 환자에서 특발성 폐섬유화증(idiopathic pulmonary fibrosis, IPF) 또는 과민성폐렴(hypersensitivity pneumonitis)에 따른 분석
- ④ 주상병 또는 모든 부상병으로 간질성 폐질환(J84)을 진단명으로 입원한 환자
 - : 간질성 폐질환으로 입원한 환자
 - : 동일명세서에 corticosteroid 사용한 환자
 - : 동일명세서에 산소치료 받은 환자

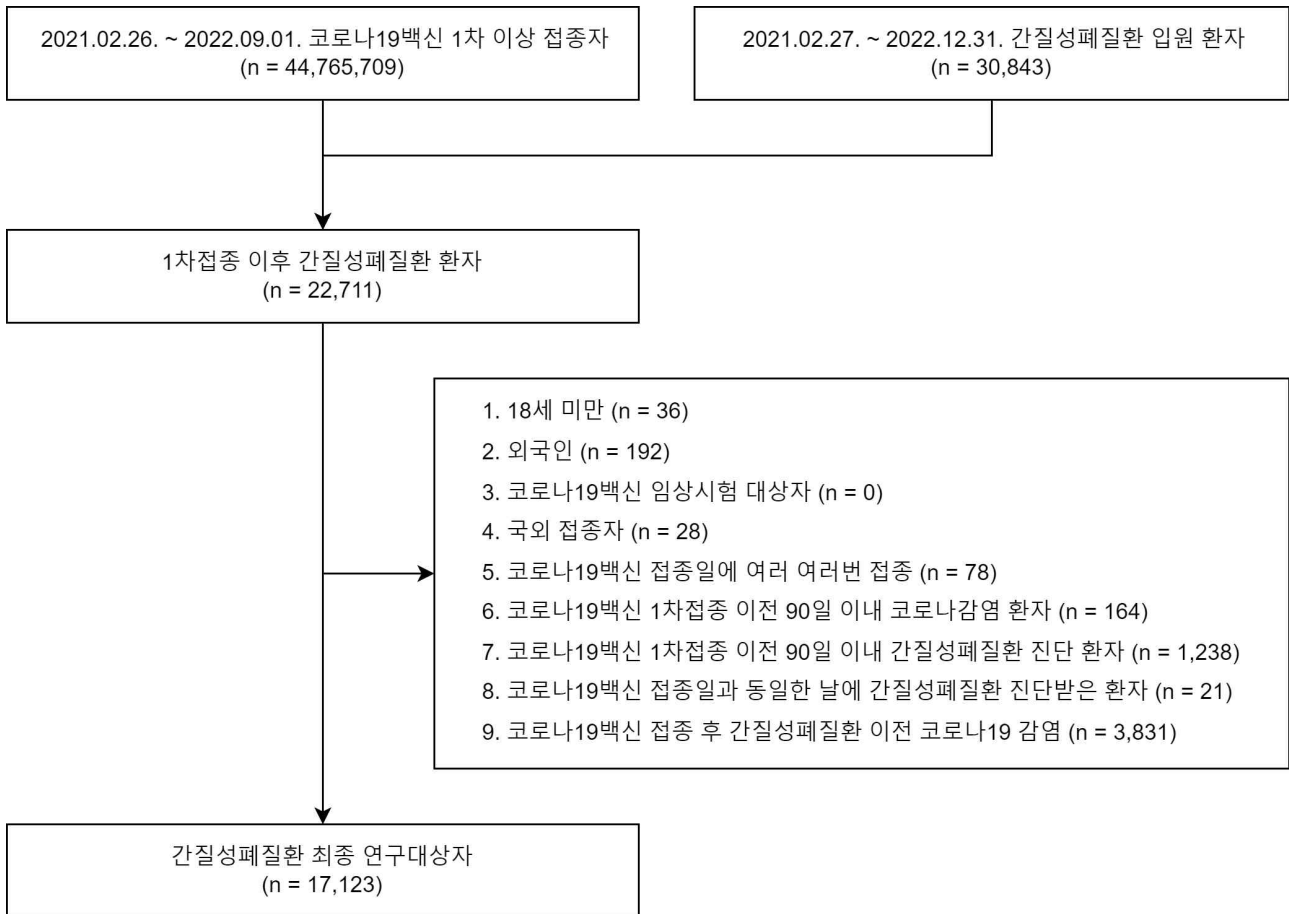
: 동일명세서에 중환자실 입원한 환자

정의	KCD-8/수가코드/약물코드
산소치료	Mechanical ventilation (M5850) 인공호흡[기관내삽관료 별도]-3시간까지 (M5857) 인공호흡[기관내삽관료 별도]-3시간을 초과하여 8시간까지 (M5858) 인공호흡[기관내삽관료별도]-8시간을 초과하여 12시간까지 (M5859) 기관내삽관술
	Extracorporeal membrane oxygenation (ECMO) (O1901) 부분체외순환 (O1902) 부분체외순환10시간초과의일부터[1일당] (O1903) 체외순환막형산화요법-시술당일 (O1904) 체외순환막형산화요법-익일 이후 [1일당]-10시간 초과 계속 사용
	High flow nasal cannula (M0046) 가온가습고유량비강캐놀라요법
	중환자실
	AJ100, AJ110-190, AJ200, AJ210-290, AJ300, AJ310-390, AJ500, AJ510-590
	po: 140801ATB, 141901ATB, 141903ATB, 141904ATB, 116401ATB, 116501ATB, 296900ATB, 170906ATB, 170901ATB, 170905ATB, 193304ATB, 193302ATB, 193301ATB, 193305ATB, 217003ASY, 217004ASY, 217034ASY, 217030ASY, 217035ASY, 217001ATB, 243201ATB, 243202ATB, 243203ATB, 160201ATB
	iv: dexamethasone 4mg (142001BIJ, 142030BIJ, 142202BIJ, 142230BIJ), dexamethasone 5mg (142201BIJ, 142232BIJ), dexamethasone 20mg (142233BIJ), betamethasone 4mg (116502BIJ, 116530BIJ), hydrocortisone 100mg (171201BIJ), hydrocortisone 250mg (171202BIJ), methylprednisolone 40mg (193502BIJ, 193530BIJ, 193603BIJ), methylprednisolone 200mg (193501BIJ, 193531BIJ), methylprednisolone 125mg (193601BIJ), methylprednisolone 500mg (193604BIJ), methylprednisolone 250mg (193602BIJ), prednisolone 250mg (217302BIJ), triamcinolone 50mg (243305BIJ, 243336BIJ), triamcinolone 200mg (243301BIJ, 243337BIJ), triamcinolone 40mg (243303BIJ, 243335BIJ)
	Corticosteroid
	connective tissue disease M05, M06, M31.5, M32, M33, M34, M35.1, M35.3, M36.0
	idiopathic pulmonary fibrosis J84.1, J84.18
hypersensitivity pneumonitis J67	

3) 분석결과

(1) 연구대상자 산출

- 2021년 2월 26일부터 2022년 9월 1일 사이 코로나19백신 1차접종 인구 중 2021년 2월 27일부터 2022년 12월 31일 사이에 간질성 폐질환을 진단명으로 입원한 환자는 22,711명이었음.
- 제외기준에 해당하는 사람들을 제외한 관심 연구대상자인 코로나19백신 접종 후 간질성 폐질환 발생 환자는 17,123명이었음.



(2) 기술분석

- 연구대상자 17,123명을 기반으로 코로나19백신 접종 후 위험구간에서 간질성 폐질환 발생한 환자(events in risk interval)와 대조구간(events in control interval)에서 발생한 환자에 대한 연령, 성별 등 인구사회학적 특성에 따른 기술분석을 수행함.
- 간질성 폐질환 발생인원 17,123명의 평균연령은 73.1세이며, 남성의 비율이 63.4%를 차지하였음. 백신 접종 날짜 기준 입원한 인원은 672명(3.9%)으로 확인되었음.
- 위험구간에 간질성 폐질환이 발생한 1,423명의 경우 평균나이 73.3세였으며, 대조구간에 발생한 15,700명의 경우는 73.0세였음.
- 간질성 폐질환 발생인원 17,123명 중 코로나19백신 접종 이전 1년 이내 동반질환에서 Chronic pulmonary disease (63.8%)이 높은 빈도로 나타났으며, 코로나19백신 접종 이전 1년 이내 기저질환에서는 Bronchitis (51.4%), Acute upper respiratory disease (50.2%), 코로나19백신 접종 이전 1년 이내 시술에서는 Conventional oxygen therapy (57.0%)이 높은 빈도로 확인됨.
- 1차 접종한 백신 종류는 Pfizer-BioNTech 백신 55.2%, AstraZeneca 백신 40.1% 순으로 나타났으며, 2차접종 역시 Pfizer-BioNTech 백신 55.6%, AstraZeneca 백신 36.7% 순으로 확인됨. 3차접종의 경우 Pfizer-BioNTech 백신 56.4%, Novavax 23.5%, 4차접종의 경우 백신 미접종, Pfizer-BioNTech 백신 35.5%, 5차접종의 경우 백신 미접종(85.9%), Pfizer-BioNTech 백신(7.0%), 6차접종의 경우 백신 미접종(100.0%)로 확인되었음.

표 간질성 폐질환 발생환자에서 위험구간(접종 후 1-14일) 내에 발생한 경우와 대조구간 내에 발생한 경우의 인구학적 특성

	Total		Risk interval		Control interval		p-value
	N	(%)	N	(%)	N	(%)	
	17,123	(100)	1,423	(100)	15,700	(100)	
Age							
mean ± SD	73.06 ± 11.32		73.26 ± 11.31		73.04 ± 11.32		0.4926
median (IQR)	75 (66-81)		75 (66-81)		75 (66-81)		
18-29	71	(0.4)	6	(0.4)	65	(0.4)	0.9790
30-39	143	(0.8)	9	(0.6)	134	(0.9)	
40-49	366	(2.1)	31	(2.2)	335	(2.1)	
50-59	1,242	(7.3)	99	(7.0)	1,143	(7.3)	
60-69	3,903	(22.8)	327	(23.0)	3,576	(22.8)	
70-79	6,061	(35.4)	500	(35.1)	5,561	(35.4)	
80+	5,337	(31.2)	451	(31.7)	4,886	(31.1)	
Sex							
Male	10,851	(63.4)	896	(63.0)	9,955	(63.4)	0.7403
Female	6,272	(36.6)	527	(37.0)	5,745	(36.6)	
Insurance type							
Health insurance	15,756	(92.0)	1,301	(91.4)	14,455	(92.1)	0.3911
Medicaid aid	1,367	(8.0)	122	(8.6)	1,245	(7.9)	
입원 유무(코로나19백신 1차 접종일)							
Yes	672	(3.9)	102	(7.2)	570	(3.6)	<.0001
No	16,451	(96.1)	1,321	(92.8)	15,130	(96.4)	
Comorbidities (접종 이전 1년)							
Charlson Comorbidity Index							
mean ± SD	3.98 ± 2.73		3.89 ± 2.67		3.87 ± 2.78		0.7969
median (IQR)	3 (2-5)		3 (2-5)		3 (2-5)		
< 5	11,319	(66.1)	943	(66.3)	10,376	(66.1)	0.8912

≥ 5	5,804	(33.9)	480	(33.7)	5,324	(33.9)	
Myocardial infarction	729	(4.3)	64	(4.5)	665	(4.2)	0.6394
Congestive heart failure	3,325	(19.4)	274	(19.3)	3,051	(19.4)	0.8709
Peripheral vascular disorders	4,644	(27.1)	389	(27.3)	4,255	(27.1)	0.8488
Cerebrovascular disease	3,741	(21.8)	317	(22.3)	3,424	(21.8)	0.6825
Dementia	3,277	(19.1)	276	(19.4)	3,001	(19.1)	0.7964
Chronic pulmonary disease	10,930	(63.8)	915	(64.3)	10,015	(63.8)	0.7009
Rheumatic disease	2,509	(14.7)	192	(13.5)	2,317	(14.8)	0.1962
Peptic ulcer disease	5,266	(30.8)	444	(31.2)	4,822	(30.7)	0.7023
Mild liver disease	5,723	(33.4)	462	(32.5)	5,261	(33.5)	0.4245
Diabetes without chronic complication	7,320	(42.7)	621	(43.6)	6,699	(42.7)	0.4782
Diabetes with chronic complication	2,507	(14.6)	221	(15.5)	2,286	(14.6)	0.3216
Hemiplegia or paraplegia	335	(2.0)	29	(2.0)	306	(1.9)	0.8166
Renal disease	1,722	(10.1)	144	(10.1)	1,578	(10.1)	0.9344
Any malignancy	3,129	(18.3)	257	(18.1)	2,872	(18.3)	0.8279
Moderate or severe liver disease	145	(0.8)	16	(1.1)	129	(0.8)	0.2327
Metastatic solid tumor	504	(2.9)	38	(2.7)	466	(3.0)	0.5246
AIDS/HIV	5	(0.0)	1	(0.1)	4	(0.0)	0.3436
Autoimmune	4,914	(28.7)	389	(27.3)	4,525	(28.8)	0.2357
Acute respiratory failure	431	(2.5)	35	(2.5)	396	(2.5)	0.8850
Acute upper respiratory disease	8,603	(50.2)	690	(48.5)	7,913	(50.4)	0.1672
Bronchitis	8,795	(51.4)	689	(48.4)	8,106	(51.6)	0.0203
Pneumonia	4,895	(28.6)	370	(26.0)	4,525	(28.8)	0.0242
COPD	4,429	(25.9)	372	(26.1)	4,057	(25.8)	0.8038
Asthma	5,616	(32.8)	463	(32.5)	5,153	(32.8)	0.8266
Hypersensitivity pneumonitis	62	(0.4)	6	(0.4)	56	(0.4)	0.6961
Interstitial lung disease	8,345	(48.7)	723	(50.8)	7,622	(48.5)	0.1024
Medication use (접종 이전 1년)							
Methotrexate	510	(3.0)	51	(3.6)	459	(2.9)	0.1605
Anticancer drugs	1,506	(8.8)	165	(11.6)	1,341	(8.5)	<.0001

Abbreviation: IRR, Incidence Rate Ratio; AIDS/HIV, Acquired Immune Deficiency Syndrome/Human Immunodeficiency Virus; COPD, Chronic Obstructive Pulmonary Disease; ECMO, Extracorporeal membrane oxygenation

표 간질성 폐질환 발생환자에서 위험구간(접종 후 1-14일) 내에 발생한 경우와 대조구간 내에 발생한 경우의 코로나19백신 접종 특성

	Total		Risk interval		Control interval		p-value
	N	(%)	N	(%)	N	(%)	
	17,123	(100)	1,423	(100)	15,700	(100)	
Type of first dose							0.0035
Pfizer-BioNTech	9,452	(55.2)	767	(53.9)	8,685	(55.3)	
AstraZeneca	6,866	(40.1)	587	(41.3)	6,279	(40.0)	
Moderna	650	(3.8)	52	(3.7)	598	(3.8)	
Janssen	114	(0.7)	7	(0.5)	107	(0.7)	
Novavax	41	(0.2)	10	(0.7)	31	(0.2)	
Type of second dose							<.0001
Pfizer-BioNTech	9,526	(55.6)	734	(51.6)	8,792	(56.0)	
1차 Pfizer-BioNTech	9,214	(96.7)	707	(96.3)	8,507	(96.8)	
1차 AstraZeneca	287	(3.0)	23	(3.1)	264	(3.0)	
1차 Janssen	23	(0.2)	4	(0.5)	19	(0.2)	
1차 Moderna	2	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.0)	
AstraZeneca	6,292	(36.7)	512	(36.0)	5,780	(36.8)	
1차 AstraZeneca	6,292	(100.0)	512	(100.0)	5,780	(100.0)	
Moderna	692	(4.0)	53	(3.7)	639	(4.1)	
1차 Moderna	620	(89.6)	49	(92.5)	571	(89.4)	
1차 Janssen	69	(10.0)	3	(5.7)	66	(10.3)	
1차 AstraZeneca	3	(0.4)	1	(1.9)	2	(0.3)	
Novavax	37	(0.2)	10	(0.7)	27	(0.2)	
1차 Novavax	30	(81.1)	9	(90.0)	21	(77.8)	
1차 AstraZeneca	4	(10.8)	0	(0.0)	4	(14.8)	
1차 Pfizer-BioNTech	2	(5.4)	1	(10.0)	1	(3.7)	
1차 Janssen	1	(2.7)	0	(0.0)	1	(3.7)	
Not vaccinated	571	(3.3)	114	(8.0)	457	(2.9)	
1차 AstraZeneca	280	(49.0)	51	(44.7)	229	(50.1)	
1차 Pfizer-BioNTech	236	(41.3)	59	(51.8)	177	(38.7)	
1차 Moderna	28	(4.9)	3	(2.6)	25	(5.5)	
1차 Janssen	16	(2.8)	0	(0.0)	16	(3.5)	
1차 Novavax	11	(1.9)	1	(0.9)	10	(2.2)	
Type of third dose							<.0001
Pfizer-BioNTech	9,652	(56.4)	758	(53.3)	8,894	(56.6)	
2차 Pfizer-BioNTech	7,623	(79.0)	590	(77.8)	7,033	(79.1)	
2차 AstraZeneca	1,983	(20.5)	165	(21.8)	1,818	(20.4)	
2차 Moderna	44	(0.5)	2	(0.3)	42	(0.5)	
2차 Janssen	1	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	
2차 Novavax	1	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	
Moderna	45	(0.3)	9	(0.6)	36	(0.2)	
2차 AstraZeneca	15	(33.3)	0	(0.0)	15	(41.7)	
2차 Moderna	14	(31.1)	3	(33.3)	11	(30.6)	
2차 Pfizer-BioNTech	14	(31.1)	6	(66.7)	8	(22.2)	
2차 Janssen	2	(4.4)	0	(0.0)	2	(5.6)	
Novavax	4,032	(23.5)	317	(22.3)	3,715	(23.7)	
2차 AstraZeneca	3,568	(88.5)	282	(89.0)	3,286	(88.5)	
2차 Pfizer-BioNTech	419	(10.4)	32	(10.1)	387	(10.4)	
2차 Novavax	44	(1.1)	3	(0.9)	41	(1.1)	
2차 Moderna	1	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	
AstraZeneca	10	(0.1)	0	(0.0)	10	(0.1)	
2차 Pfizer-BioNTech	4	(40.0)	0	(0.0)	4	(40.0)	
2차 AstraZeneca	3	(30.0)	0	(0.0)	3	(30.0)	
2차 Moderna	3	(30.0)	0	(0.0)	3	(30.0)	
Not vaccinated	3,384	(19.8)	339	(23.8)	3,045	(19.4)	

2차 AstraZeneca	1,841	(54.4)	138	(40.7)	1,703	(55.9)	
2차 Pfizer-BioNTech	723	(21.4)	65	(19.2)	658	(21.6)	
2차 Moderna	224	(6.6)	19	(5.6)	205	(6.7)	
2차 Janssen	22	(0.7)	3	(0.9)	19	(0.6)	
2차 Novavax	3	(0.1)	0	(0.0)	3	(0.1)	
2차 Not vaccinated	571	(16.9)	114	(33.6)	457	(15.0)	
Type of fourth dose							0.0002
Pfizer-BioNTech	6,087	(35.5)	549	(38.6)	5,538	(35.3)	
3차 Pfizer-BioNTech	4,847	(79.6)	439	(80.0)	4,408	(72.4)	
3차 Moderna	1,236	(20.3)	108	(19.7)	1,128	(18.5)	
3차 Novavax	4	(0.1)	2	(0.4)	2	(0.0)	
Moderna	828	(4.8)	73	(5.1)	755	(4.8)	
3차 Moderna	663	(80.1)	63	(86.3)	600	(79.5)	
3차 Pfizer-BioNTech	165	(19.9)	10	(13.7)	155	(20.5)	
Novavax	362	(2.1)	43	(3.0)	319	(2.0)	
3차 Pfizer-BioNTech	208	(57.5)	24	(55.8)	184	(57.7)	
3차 Moderna	148	(40.9)	18	(41.9)	130	(40.8)	
3차 Novavax	6	(1.7)	1	(2.3)	5	(1.6)	
AstraZeneca	8	(0.0)	3	(0.2)	5	(0.0)	
3차 Pfizer-BioNTech	5	(62.5)	1	(33.3)	4	(80.0)	
3차 Moderna	3	(37.5)	2	(66.7)	1	(20.0)	
SK-bioscience	1	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	
3차 Pfizer-BioNTech	1	(100.0)	0	(0.0)	1	(100.0)	
Not vaccinated	9,837	(57.4)	755	(53.1)	9,082	(57.8)	
3차 Pfizer-BioNTech	4,426	(45.0)	284	(37.6)	4,142	(45.6)	
3차 Moderna	1,982	(20.1)	126	(16.7)	1,856	(20.4)	
3차 Novavax	35	(0.4)	6	(0.8)	29	(0.3)	
3차 AstraZeneca	10	(0.1)	0	(0.0)	10	(0.1)	
3차 Not vaccinated	3,384	(34.4)	339	(44.9)	3,045	(33.5)	
Type of fifth dose							
Pfizer-BioNTech	1,204	(7.0)	125	(8.8)	1,079	(6.9)	
4차 Pfizer-BioNTech	1,093	(90.8)	113	(90.4)	980	(90.8)	
4차 Novavax	65	(5.4)	8	(6.4)	57	(5.3)	
4차 Moderna	46	(3.8)	4	(3.2)	42	(3.9)	
Moderna	1,182	(6.9)	136	(9.6)	1,046	(6.7)	
4차 Pfizer-BioNTech	991	(83.8)	112	(82.4)	879	(84.0)	
4차 Moderna	133	(11.3)	17	(12.5)	116	(11.1)	
4차 Novavax	58	(4.9)	7	(5.1)	51	(4.9)	
Novavax	25	(0.1)	3	(0.2)	22	(0.1)	
4차 Pfizer-BioNTech	12	(48.0)	0	(0.0)	12	(54.5)	
4차 Novavax	9	(36.0)	2	(66.7)	7	(31.8)	
4차 Moderna	4	(16.0)	1	(33.3)	3	(13.6)	
AstraZeneca	2	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.0)	
4차 Pfizer-BioNTech	2	(100.0)	0	(0.0)	2	(100.0)	
SK-bioscience	2	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.0)	
4차 Moderna	1	(50.0)	0	(0.0)	1	(50.0)	
4차 Pfizer-BioNTech	1	(50.0)	0	(0.0)	1	(50.0)	
Not vaccinated	14,708	(85.9)	1,159	(81.4)	13,549	(86.3)	
4차 Pfizer-BioNTech	3,988	(27.1)	324	(28.0)	3,664	(27.0)	
4차 Moderna	644	(4.4)	51	(4.4)	593	(4.4)	
4차 Novavax	230	(1.6)	26	(2.2)	204	(1.5)	
4차 AstraZeneca	8	(0.1)	3	(0.3)	5	(0.0)	
4차 SK-bioscience	1	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	
4차 Not vaccinated	9,837	(66.9)	755	(65.1)	9,082	(67.0)	
Type of sixth dose							0.7972
Pfizer-BioNTech	4	(0.0)	0	(0.0)	4	(0.0)	

5차 Pfizer-BioNTech	4	(100.0)	0	(0.0)	4	(100.0)
Novavax	1	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
5차 Novavax	1	(100.0)	0	(0.0)	1	(100.0)
Not vaccinated	17,118	(100.0)	1,423	(100.0)	15,695	(100.0)
4차 Pfizer-BioNTech	1,200	(7.0)	125	(8.8)	1,075	(6.8)
4차 Moderna	1,182	(6.9)	136	(9.6)	1,046	(6.7)
4차 Novavax	24	(0.1)	3	(0.2)	21	(0.1)
4차 AstraZeneca	2	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.0)
4차 SK-bioscience	2	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.0)
4차 Not vaccinated	14,708	(85.9)	1,159	(81.4)	13,549	(86.3)

(3) 일차 분석(Primary analysis)

- 코로나19백신 접종 이후 위험구간과 대조구간에서의 간질성 폐질환 발생률을 비교하는 분석을 수행하였음.
- 코로나19백신 접종 이후 14일 위험구간에서 대조구간 대비 IRR (95% CI)은 0.81 (0.77-0.86)로 나타났음.

표 코로나19백신 접종 후 간질성 폐질환 발생위험에 대한 일차 분석(Primary analysis) 결과

Risk interval term	No. of cases		Person years		Incidence rate / person year		IRR (95% CI)
	risk interval	control interval	risk interval	control interval	risk interval	control interval	
14 days	1,423	15,700	2,121.28	19,026.02	0.67	0.83	0.81 (0.77-0.86)

Abbreviation: IRR, incidence rate ratio

(4) 이차 분석(Secondary analysis)

- 코로나19백신 접종 dose 별 간질성 폐질환의 발생위험도를 분석하였음.
- 코로나19백신 1차, 2차, 3차, 4차, 5차접종 이후 14일의 위험구간에서 IRR (95% CI)은 각각 0.84 (0.76-0.92), 0.85 (0.77-0.93), 0.68 (0.60-0.76), 0.67 (0.57-0.79), 0.75 (0.55-1.02) 이었음.

표 코로나19백신 접종 후 간질성 폐질환 발생위험에 대한 이차 분석(secondary analysis) 결과

Risk interval term (7 days)	No. of cases		Person years		Incidence rate / person year		IRR (95% CI)
	risk interval	control interval	risk interval	control interval	risk interval	control interval	
1st dose	453	15,700	656.22	19,026.02	0.69	0.83	0.84 (0.76-0.92)
2nd dose	449	14,347	634.07	17,168.13	0.71	0.84	0.85 (0.77-0.93)
3rd dose	314	9,048	522.32	10,174.59	0.60	0.89	0.68 (0.60-0.76)
4th dose	156	2,722	237.77	2,787.48	0.66	0.98	0.67 (0.57-0.79)
5th dose	51	176	70.79	183.1	0.72	0.96	0.75 (0.55-1.02)

Abbreviation: IRR, incidence rate ratio

(5) 소그룹분석(Subgroup analysis)

- 사전에 정의된 간질성 폐질환 발생에 영향을 미칠 수 있는 특성인 성별, 연령군, 사회적경제학적 수준, 코로나19백신 접종일 당시 입원 유무 등에 대해 코로나19백신 접종 이후 위험구간 14일에 대해 대조구간에 대비 간질성 폐질환 발생률을 비교하였음.
- 연령, 성별, 약물사용여부, 동반질환에 따라 코로나19백신 접종 이후 간질성 폐질환 발생위험이 유의하게 증가하는 양상 나타나지 않았음.
- 코로나19백신 접종 차수별 입원상태에 따른 간질성 폐질환 발생률 결과 1, 2차 접종 시 입원상태의 경우 간질성 폐질환 발생위험이 증가함(1차 접종시 입원: 1.47 (95% CI, 1.19-1.81), 2차 접종 시 입원: 1.63 (95% CI, 1.38-1.93)).

표 코로나19백신 접종 후 간질성 폐질환 발생위험에 대한 소그룹분석(subgroup analysis) 결과 (1)

	No. of cases		Person years		Incidence rate / person year		IRR (95% CI)
	risk interval	control interval	risk interval	control interval	risk interval	control interval	
Sex							
male	896	9,955	1,355.80	11,972.39	0.66	0.83	0.79 (0.74-0.85)
female	527	5,745	765.48	7,053.63	0.69	0.81	0.85 (0.77-0.92)
Age							
18-29	6	65	7.13	68.9	0.84	0.94	0.89 (0.40-2.01)
30-39	9	134	13.61	154.07	0.66	0.87	0.76 (0.39-1.49)
40-49	31	335	37.51	382.57	0.83	0.88	0.94 (0.65-1.36)
50-59	99	1,143	139.31	1,350.56	0.71	0.85	0.84 (0.68-1.03)
60-69	327	3,576	487.5	4,510.73	0.67	0.79	0.85 (0.76-0.95)
70-79	500	5,561	776.44	6,789.47	0.64	0.82	0.79 (0.72-0.86)
80+	451	4,886	659.79	5,769.71	0.68	0.85	0.81 (0.73-0.89)
Insurance type							
Health insurance	1,301	14,455	1,950.42	17,537.17	0.67	0.82	0.81 (0.76-0.86)
Medicaid aid	122	1,245	170.87	1,488.85	0.71	0.84	0.85 (0.71-1.03)
입원 유무(코로나19백신 1차 접종일)							
Yes	102	570	76.15	622.26	1.34	0.92	1.46 (1.19-1.80)
No	1,321	15,130	2,045.14	18,403.76	0.65	0.82	0.79 (0.74-0.83)
Vaccine type							
백신 종류별 1회이상							
Pfizer-BioNTech	1,081	12,020	1,693.17	14,736.13	0.64	0.82	0.78 (0.74-0.83)
AstraZeneca	589	6,291	869.66	7,867.74	0.68	0.80	0.85 (0.78-0.92)
Moderna	437	4,847	739.58	6,417.45	0.59	0.76	0.78 (0.71-0.86)
Janssen	7	107	9.17	132.34	0.76	0.81	0.94 (0.44-2.01)
Novavax	57	394	67.21	531.99	0.85	0.74	1.15 (0.87-1.51)
SK-bioscience	0	3	0.50	3.65	0.00	0.82	-
백신 종류별 2회이상							
Pfizer-BioNTech	850	9,809	1,384.52	11,966.61	0.61	0.82	0.75 (0.70-0.80)
AstraZeneca	512	5,782	822.05	7,313.45	0.62	0.79	0.79 (0.72-0.86)
Moderna	144	1,344	210.41	1,732.81	0.68	0.78	0.88 (0.74-1.05)
Janssen	0	5	0.46	6.15	0.00	0.81	-
Novavax	11	35	5.29	38.33	2.08	0.91	2.28 (1.20-4.32)
백신 종류별 3회이상							
Pfizer-BioNTech	602	7,104	1,071.01	9,273.38	0.56	0.77	0.73 (0.68-0.80)
AstraZeneca	1	3	0.42	4.51	2.37	0.67	3.56 (0.47-27.22)
Moderna	47	491	74.55	606.83	0.63	0.81	0.78 (0.58-1.05)
Novavax	6	7	1.72	10.61	3.48	0.66	5.26 (1.94-14.30)

Comorbidities							
Charlson Comorbidity Index							
< 5	943	10,376	1,403.43	12,788.73	0.67	0.81	0.83 (0.78–0.89)
≥ 5	480	5,324	717.86	6,237.29	0.67	0.85	0.78 (0.71–0.86)
Myocardial infarction							
Yes	64	665	92.08	806.53	0.70	0.82	0.84 (0.65–1.09)
No	1,359	15,035	2,029.20	18,219.49	0.67	0.83	0.81 (0.77–0.86)
Congestive heart failure							
Yes	274	3,051	407.29	3,585.99	0.67	0.85	0.79 (0.70–0.89)
No	1,149	12,649	1,713.99	15,440.02	0.67	0.82	0.82 (0.77–0.87)
Peripheral vascular disorders							
Yes	389	4,255	591.92	5,211.18	0.66	0.82	0.80 (0.73–0.89)
No	1,034	11,445	1,529.36	13,814.84	0.68	0.83	0.82 (0.77–0.87)
Cerebrovascular disease							
Yes	317	3,424	471.91	4,117.08	0.67	0.83	0.81 (0.72–0.91)
No	1,106	12,276	1,649.37	14,908.94	0.67	0.82	0.81 (0.77–0.87)
Dementia							
Yes	276	3,001	407.23	3,501.80	0.68	0.86	0.79 (0.70–0.89)
No	1,147	12,699	1,714.05	15,524.21	0.67	0.82	0.82 (0.77–0.87)
Chronic pulmonary disease							
Yes	915	10,015	1,352.48	11,974.94	0.68	0.84	0.81 (0.76–0.87)
No	508	5,685	768.8	7,051.08	0.66	0.81	0.82 (0.75–0.90)
Rheumatic disease							
Yes	192	2,317	306.71	2,739.53	0.63	0.85	0.74 (0.64–0.86)
No	1,231	13,383	1,814.57	16,286.49	0.68	0.82	0.83 (0.78–0.88)
Peptic ulcer disease							
Yes	444	4,822	656.56	5,771.31	0.68	0.84	0.81 (0.73–0.89)
No	979	10,878	1,464.73	13,254.71	0.67	0.82	0.81 (0.76–0.87)
Mild liver disease							
Yes	462	5,261	712.48	6,327.65	0.65	0.83	0.78 (0.71–0.86)
No	961	10,439	1,408.80	12,698.37	0.68	0.82	0.83 (0.78–0.89)
Diabetes without chronic complication							
Yes	621	6,699	920.45	8,122.82	0.67	0.82	0.82 (0.75–0.89)
No	802	9,001	1,200.83	10,903.20	0.67	0.83	0.81 (0.75–0.87)
Diabetes with chronic complication							
Yes	221	2,286	316.3	2,736.94	0.70	0.84	0.84 (0.73–0.96)
No	1,202	13,414	1,804.98	16,289.08	0.67	0.82	0.81 (0.76–0.86)
Hemiplegia or paraplegia							
Yes	29	306	39.65	332.77	0.73	0.92	0.80 (0.55–1.16)
No	1,394	15,394	2,081.63	18,693.25	0.67	0.82	0.81 (0.77–0.86)
Renal disease							
Yes	144	1,578	208.39	1,823.08	0.69	0.87	0.80 (0.67–0.95)
No	1,279	14,122	1,912.89	17,202.94	0.67	0.82	0.81 (0.77–0.86)
Any malignancy							
Yes	257	2,872	377.42	3,300.58	0.68	0.87	0.78 (0.69–0.89)
No	1,166	12,828	1,743.86	15,725.43	0.67	0.82	0.82 (0.77–0.87)
Moderate or severe liver disease							
Yes	16	129	17.21	152.33	0.93	0.85	1.10 (0.66–1.83)
No	1,407	15,571	2,104.07	18,873.69	0.67	0.83	0.81 (0.77–0.86)
Metastatic solid tumor							
Yes	38	466	54.58	480.19	0.70	0.97	0.72 (0.52–1.00)
No	1,385	15,234	2,066.70	18,545.83	0.67	0.82	0.82 (0.77–0.86)
AIDS/HIV							
Yes	1	4	0.73	5.75	1.37	0.70	1.97 (0.23–16.66)
No	1,422	15,696	2,120.56	19,020.27	0.67	0.83	0.81 (0.77–0.86)
Autoimmune							

Yes	389	4,525	608.25	5,406.72	0.64	0.84	0.76 (0.69–0.85)
No	1,034	11,175	1,513.04	13,619.30	0.68	0.82	0.83 (0.78–0.89)
Acute respiratory failure							
Yes	35	396	49.19	436.88	0.71	0.91	0.79 (0.56–1.11)
No	1,388	15,304	2,072.10	18,589.14	0.67	0.82	0.81 (0.77–0.86)
Acute upper respiratory disease							
Yes	690	7,913	1,080.64	9,679.50	0.64	0.82	0.78 (0.72–0.84)
No	733	7,787	1,040.64	9,346.52	0.70	0.83	0.85 (0.78–0.91)
Bronchitis							
Yes	689	8,106	1,099.21	9,795.20	0.63	0.83	0.76 (0.70–0.82)
No	734	7,594	1,022.07	9,230.82	0.72	0.82	0.87 (0.81–0.94)
Pneumonia							
Yes	370	4,525	584.46	5,196.22	0.63	0.87	0.73 (0.65–0.81)
No	1,053	11,175	1,536.83	13,829.80	0.69	0.81	0.85 (0.80–0.90)
COPD							
Yes	372	4,057	552.04	4,816.16	0.67	0.84	0.80 (0.72–0.89)
No	1,051	11,643	1,569.24	14,209.86	0.67	0.82	0.82 (0.77–0.87)
Asthma							
Yes	463	5,153	698.14	6,118.02	0.66	0.84	0.79 (0.72–0.87)
No	960	10,547	1,423.14	12,908.00	0.67	0.82	0.83 (0.77–0.88)
Hypersensitivity pneumonitis							
Yes	6	56	7.78	70.53	0.77	0.79	0.97 (0.42–2.27)
No	1,417	15,644	2,113.50	18,955.49	0.67	0.83	0.81 (0.77–0.86)
Interstitial lung disease							
Yes	723	7,622	1,038.00	9,179.01	0.70	0.83	0.84 (0.78–0.91)
No	700	8,078	1,083.28	9,847.01	0.65	0.82	0.79 (0.73–0.85)
Medication use							
Methotrexate							
Yes	51	459	61.79	536.76	0.83	0.86	0.97 (0.72–1.29)
No	1,372	15,241	2,059.50	18,489.25	0.67	0.82	0.81 (0.76–0.85)
Anticancer drugs							
Yes	165	1,341	174.19	1,472.96	0.95	0.91	1.04 (0.89–1.22)
No	1,258	14,359	1,947.10	17,553.05	0.65	0.82	0.79 (0.75–0.84)

Abbreviation: IRR, Incidence Rate Ratio; AIDS/HIV, Acquired Immune Deficiency Syndrome/Human Immunodeficiency Virus; COPD, Chronic Obstructive Pulmonary Disease; ECMO, Extracorporeal membrane oxygenation

표 코로나19백신 접종 후 간질성 폐질환 발생위험에 대한 소그룹분석(subgroup analysis) 결과 (2)

	No. of cases		Person years		Incidence rate / person year		IRR (95% CI)
	risk interval	control interval	risk interval	control interval	risk interval	control interval	
코로나19백신 1차 접종 시 입원 상태							
No	1,321	15,133	2,045.41	18,406.95	0.65	0.82	0.79 (0.74-0.83)
Yes	102	567	75.88	619.89	1.34	0.91	1.47 (1.19-1.81)
1st dose	42	567	25.59	619.89	1.64	0.91	1.79 (1.32-2.44)
2nd dose	39	464	23.55	524.05	1.66	0.89	1.87 (1.35-2.58)
3rd dose	13	233	17.63	284.61	0.74	0.82	0.90 (0.52-1.57)
4th dose	6	69	7.08	84.48	0.85	0.82	1.04 (0.45-2.41)
5th dose	2	1	2.03	4.93	0.98	0.20	4.86 (0.44-53.2)
코로나19백신 2차 접종 시 입원 상태							
No	1,260	14,882	2,002.72	18,055.83	0.63	0.82	0.76 (0.72-0.81)
Yes	163	818	118.57	971.01	1.37	0.84	1.63 (1.38-1.93)
1st dose	112	818	37.56	971.01	2.98	0.84	3.54 (2.90-4.32)
2nd dose	34	511	37.52	850.83	0.91	0.60	1.51 (1.07-2.13)
3rd dose	13	248	27.83	473.53	0.47	0.52	0.89 (0.51-1.56)
4th dose	4	77	12.08	140.99	0.33	0.55	0.61 (0.22-1.65)
5th dose	0	7	3.56	9.47	0.00	0.74	0.61 (0.22-1.65)
코로나19백신 3차 접종 시 입원 상태							
No	1,331	14,705	1,977.02	17,859.51	0.67	0.82	0.82 (0.77-0.86)
Yes	92	995	144.27	1,167.33	0.64	0.85	0.75 (0.60-0.93)
1st dose	35	995	41.66	1,167.33	0.84	0.85	0.99 (0.70-1.38)
2nd dose	30	922	41.66	1,060.63	0.72	0.87	0.83 (0.58-1.19)
3rd dose	21	307	40.56	624.31	0.52	0.49	1.05 (0.68-1.64)
4th dose	4	86	15.78	183.65	0.25	0.47	0.54 (0.20-1.48)
5th dose	2	8	4.60	11.67	0.43	0.69	0.63 (0.14-2.94)
코로나19백신 4차 접종 시 입원 상태							
No	1,388	15,191	2,039.91	18,399.06	0.68	0.83	0.82 (0.78-0.87)
Yes	35	509	81.37	627.78	0.43	0.81	0.53 (0.38-0.75)
1st dose	10	509	20.85	627.78	0.48	0.81	0.59 (0.32-1.11)
2nd dose	10	478	20.85	576.87	0.48	0.83	0.58 (0.31-1.08)
3rd dose	10	325	20.58	365.57	0.49	0.89	0.55 (0.29-1.03)
4th dose	2	77	15.25	153.89	0.13	0.50	0.26 (0.06-1.07)
5th dose	3	4	3.83	9.33	0.78	0.43	1.83 (0.41-8.11)
코로나19백신 5차 접종 시 입원 상태							
No	1,409	15,544	2,092.31	18,820.82	0.67	0.83	0.82 (0.77-0.86)
Yes	14	156	28.97	206.02	0.48	0.76	0.64 (0.37-1.10)
1st dose	5	156	6.52	206.02	0.77	0.76	1.01 (0.42-2.47)
2nd dose	2	145	6.52	189.95	0.31	0.76	0.40 (0.10-1.62)
3rd dose	2	102	6.52	124.03	0.31	0.82	0.37 (0.09-1.51)
4th dose	1	69	5.21	65.14	0.19	1.06	0.18 (0.03-1.31)
5th dose	4	3	4.18	8.90	0.96	0.34	2.84 (0.64-12.51)

Abbreviation: IRR, incidence rate ratio

(6) 민감도분석(Sensitivity analysis)

가. 민감도분석(1): 위험구간 정의

- 코로나19백신 접종 이후 위험구간의 길이를 다르게 한 민감도분석을 수행하였음. 일차 분석(14일)과 달리 위험구간의 길이를 접종 후 1~7일, 1~28일, 1~42일, 1~56일로 설정하여 코로나19백신 접종 후 위험구간에서 간질성 폐질환의 위험을 관찰기간 내 대조구간에서의 간질성 폐질환 발생률과 비교함으로써 발생률을 산출하였음.
- 코로나19백신 접종 이후 7일, 28일, 42일, 56일의 위험구간에서 대조구간 대비 IRR은 7일: 0.73 (0.67-0.79); 28일: 0.80 (0.77-0.84); 42일: 0.84 (0.81-0.87); 56일: 0.83 (0.80-0.85)이었음.

표 코로나19백신 접종 후 간질성 폐질환 발생위험에 대한 일차 분석 - 민감도분석(1)

Risk interval term	No. of cases		Person years		Incidence rate / person year		IRR (95% CI)
	risk interval	control interval	risk interval	control interval	risk interval	control interval	
7 days	632	16,491	1,061.28	20,085.98	0.60	0.82	0.73 (0.67-0.79)
28 days	2,796	16,588	4,062.13	19,356.46	0.69	0.86	0.80 (0.77-0.84)
42 days	4,217	15,314	5,820.53	17,793.15	0.72	0.86	0.84 (0.81-0.87)
56 days	5,433	14,284	7,494.01	16,310.74	0.72	0.88	0.83 (0.80-0.85)

Abbreviation: IRR, incidence rate ratio

- Dose risk estimation을 적용한 이차 분석에 대하여 위험구간의 길이를 다르게 한(7일, 28일, 42일, 56일) 민감도분석을 수행하였음.
- 설정된 위험구간에 영향을 받지 않고 14일로 정의한 primary 분석결과와 동일하게 모든 구간에서 코로나19백신 접종 이후 간질성 폐질환의 위험성이 유의하게 높지 않은 것으로 나타남.

표 코로나19백신 접종 후 간질성 폐질환 발생위험에 대한 이차 분석 - 민감도분석(1)

Risk interval term	No. of cases		Person years		Incidence rate / person year		IRR (95% CI)
	risk interval	control interval	risk interval	control interval	risk interval	control interval	
7 days							
1st dose	209	16,491	328.14	20,085.98	0.64	0.82	0.78 (0.68-0.89)
2nd dose	210	14,894	317.08	17,900.02	0.66	0.83	0.80 (0.69-0.91)
3rd dose	129	9,356	261.33	10,589.49	0.49	0.88	0.56 (0.47-0.66)
4th dose	64	2,845	119.25	2,941.40	0.54	0.97	0.55 (0.43-0.71)
5th dose	20	207	35.41	218.54	0.56	0.95	0.60 (0.38-0.94)
28 days							
1st dose	814	16,588	1,145.18	19,356.46	0.71	0.86	0.83 (0.77-0.89)
2nd dose	860	15,596	1,267.19	17,987.04	0.68	0.87	0.78 (0.73-0.84)
3rd dose	705	10,376	1,042.35	11,090.77	0.68	0.94	0.72 (0.67-0.78)
4th dose	314	2,580	471.13	2,550.45	0.67	1.01	0.66 (0.59-0.74)
5th dose	103	192	136.08	179.60	0.76	1.07	0.71 (0.54-0.92)
42 days							
1st dose	1,111	15,314	1,477.79	17,793.15	0.75	0.86	0.87 (0.82-0.93)
2nd dose	1,296	14,619	1,898.58	16,754.50	0.68	0.87	0.78 (0.74-0.83)
3rd dose	1,137	9,821	1,558.53	10,459.92	0.73	0.94	0.78 (0.73-0.83)
4th dose	514	2,296	697.62	2,246.10	0.74	1.02	0.72 (0.66-0.79)
5th dose	159	108	187.81	101.63	0.85	1.06	0.80 (0.60-1.06)
56 days							
1st dose	1,317	14,284	1,756.17	16,310.74	0.75	0.88	0.86 (0.81-0.90)
2nd dose	1,723	13,795	2,527.64	15,552.35	0.68	0.89	0.77 (0.73-0.81)
3rd dose	1,483	9,421	2,070.33	9,880.67	0.72	0.95	0.75 (0.71-0.79)
4th dose	716	2,038	916.18	1,972.23	0.78	1.03	0.76 (0.70-0.82)
5th dose	194	52	223.50	46.20	0.87	1.13	0.77 (0.53-1.13)

Abbreviation: IRR, incidence rate ratio

나. 민감도분석(2): 연구대상자 정의

① 코로나19백신 접종 이전 1회 이상 코로나19 감염된 환자 제외

- 일차 분석 대상 인구집단에 포함되었던 환자 중 코로나19백신 접종 이전 코로나19 감염자를 제외하여 코로나19백신 접종 후 위험구간에서 간질성 폐질환의 위험을 관찰기간 내 대조구간에서의 간질성 폐질환 발생률과 비교하여 발생률비를 산출하였음.
- 위험구간 14일 정의하에 코로나19백신 접종 이후 간질성 폐질환의 발생 위험은 대조구간 대비 위험구간에서 IRR (95% CI) 0.81 (0.77-0.86) 이었으며, 7일/28일/42일/56일 민감도분석에서 유사한 양상으로 나타남.

표 코로나19백신 접종 후 간질성 폐질환 발생위험에 대한 일차 분석 - 민감도분석(2-1)

Risk interval term	No. of cases		Person years		Incidence rate / person year		IRR (95% CI)
	risk interval	control interval	risk interval	control interval	risk interval	control interval	
14 days	1,416	15,655	2,115.15	18,969.36	0.67	0.83	0.81 (0.77-0.86)
7 days	628	16,443	1,058.21	20,026.26	0.59	0.82	0.72 (0.67-0.78)
28 days	2,786	16,542	4,050.40	19,300.93	0.69	0.86	0.80 (0.77-0.84)
42 days	4,202	15,270	5,803.96	17,740.11	0.72	0.86	0.84 (0.81-0.87)
56 days	5,414	14,244	7,472.90	16,261.42	0.72	0.88	0.83 (0.80-0.85)

Abbreviation: IRR, incidence rate ratio

- 코로나19백신 접종 이전 코로나19 감염이 있는 환자를 제외한 간질성 폐질환 환자에서 dose risk estimation을 적용한 이차 분석에 대한 민감도분석 수행 결과, 코로나19백신 1차, 2차, 3차, 4차, 5차접종 이후 14일의 위험구간에서 IRR (95% CI)은 각각 0.83 (0.76-0.92), 0.84 (0.77-0.93), 0.68 (0.60-0.76), 0.67 (0.57-0.79), 0.76 (0.55-1.03) 이었음.

표 코로나19백신 접종 후 간질성 폐질환 발생위험에 대한 이차 분석 - 민감도분석(2-1)

Risk interval term (14 days)	No. of cases		Person years		Incidence rate / person year		IRR (95% CI)
	risk interval	control interval	risk interval	control interval	risk interval	control interval	
1st dose	450	15,655	654.23	18,969.36	0.69	0.83	0.83 (0.76-0.92)
2nd dose	446	14,304	632.12	17,117.13	0.71	0.84	0.84 (0.77-0.93)
3rd dose	313	9,027	521.01	10,145.95	0.60	0.89	0.68 (0.60-0.76)
4th dose	156	2,718	237.08	2,780.21	0.66	0.98	0.67 (0.57-0.79)
5th dose	51	175	70.6	182.96	0.72	0.96	0.76 (0.55-1.03)

Abbreviation: IRR, incidence rate ratio

② 백신 접종 직전 14일(healthy vaccine effect period)을 제외

- 코로나19백신 접종 이전 healthy period 14일을 제외한 간질성 폐질환 환자에서 코로나19 백신 접종 후 위험구간에서 간질성 폐질환의 위험을 관찰기간 내 대조구간에서의 간질성 폐질환 발생률과 비교하여 발생률비를 산출하였음.
- 위험구간 14일 정의하에 코로나19백신 접종 이후 간질성 폐질환의 발생 위험은 대조구간 대비 위험구간에서 IRR (95% CI) 0.74 (0.70-0.79) 이었으며, 7일/28일/42일/56일 민감도분석에서 유사한 양상으로 나타남.

표 코로나19백신 접종 후 간질성 폐질환 발생위험에 대한 일차 분석 - 민감도분석(2-2)

Risk interval term	No. of cases		Person years		Incidence rate / person year		IRR (95% CI)
	risk interval	control interval	risk interval	control interval	risk interval	control interval	
14 days	1,355	15,247	2,084.40	17,436.04	0.65	0.87	0.74 (0.70-0.79)
7 days	622	15,980	1,025.63	18,063.55	0.61	0.88	0.69 (0.63-0.74)
28 days	2,680	16,172	3,633.03	17,688.54	0.74	0.91	0.81 (0.77-0.84)
42 days	4,073	14,921	5,294.04	16,223.73	0.77	0.92	0.84 (0.81-0.87)
56 days	5,275	13,905	6,872.99	14,805.92	0.77	0.94	0.82 (0.79-0.84)

Abbreviation: IRR, incidence rate ratio

- 코로나19백신 접종 이전 healthy period 14일을 제외한 간질성 폐질환 환자에서 dose risk estimation을 적용한 이차 분석에 대한 민감도분석 수행 결과, 코로나19백신 1차, 2차, 3차, 4차, 5차접종 이후 14일의 위험구간에서 IRR (95% CI)은 각각 0.69 (0.62-0.76), 0.82 (0.74-0.90), 0.66 (0.59-0.74), 0.66 (0.56-0.78), 0.75 (0.55-1.03) 이었음.

표 코로나19백신 접종 후 간질성 폐질환 발생위험에 대한 이차 분석 - 민감도분석(2-2)

Risk interval term (14 days)	No. of cases		Person years		Incidence rate / person year		IRR (95% CI)
	risk interval	control interval	risk interval	control interval	risk interval	control interval	
1st dose	389	15,247	645.03	17,436.04	0.60	0.87	0.69 (0.62-0.76)
2nd dose	446	14,071	622.91	16,064.74	0.72	0.88	0.82 (0.74-0.90)
3rd dose	313	8,951	513.39	9,698.55	0.61	0.92	0.66 (0.59-0.74)
4th dose	156	2,694	233.52	2,668.47	0.67	1.01	0.66 (0.56-0.78)
5th dose	51	175	69.45	179.85	0.73	0.97	0.75 (0.55-1.03)

Abbreviation: IRR, incidence rate ratio

③ 백신 접종 이후로부터 간질성 폐질환 진단 전 심혈관질환 진단명 있는 환자 제외

- 코로나19백신 접종 이후로부터 간질성 폐질환 진단 사이 심혈관관련 질환(심근염, 심낭염, 심근경색증, 울혈성심부전 등)을 진단받은 환자를 제외하여 코로나19백신 접종 후 위험구간에서 간질성 폐질환의 위험을 관찰기간 내 대조구간에서의 간질성 폐질환 발생률과 비교하여 발생률을 산출하였음.
- 위험구간 14일 정의하에 코로나19백신 접종 이후 간질성 폐질환의 발생 위험은 대조구간 대비 위험구간에서 IRR (95% CI) 0.87 (0.82-0.93) 이었으며, 7일/28일/42일/56일 민감도분석에서는 각각 0.79 (0.72-0.86), 0.86 (0.82-0.90), 0.90 (0.86-0.93), 0.88 (0.85-0.91)으로 유사한 양상으로 나타남.

표 코로나19백신 접종 후 간질성 폐질환 발생위험에 대한 일차 분석 - 민감도분석(2-3)

Risk interval term	No. of cases		Person years		Incidence rate / person year		IRR (95% CI)
	risk interval	control interval	risk interval	control interval	risk interval	control interval	
14 days	1,086	11,214	1,524.93	13,746.24	0.71	0.82	0.87 (0.82-0.93)
7 days	489	11,811	762.86	14,508.27	0.64	0.81	0.79 (0.72-0.86)
28 days	2,115	11,614	2,930.35	13,835.73	0.72	0.84	0.86 (0.82-0.90)
42 days	3,166	10,700	4,210.72	12,737.65	0.75	0.84	0.90 (0.86-0.93)
56 days	4,071	9,972	5,425.57	11,708.36	0.75	0.85	0.88 (0.85-0.91)

Abbreviation: IRR, incidence rate ratio

- 코로나19백신 접종 이후로부터 간질성 폐질환 진단 사이 심혈관관련 질환 진단 환자를 제외한 간질성 폐질환 환자에서 dose risk estimation을 적용한 이차 분석에 대한 민감도분석 수행 결과, 코로나19백신 1차, 2차, 3차, 4차, 5차접종 이후 14일의 위험구간에서 IRR (95% CI)은 각각 0.96 (0.87-1.07), 0.92 (0.83-1.03), 0.75 (0.66-0.85), 0.60 (0.49-0.74), 0.62 (0.42-0.91) 이었음.

표 코로나19백신 접종 후 간질성 폐질환 발생위험에 대한 이차 분석 - 민감도분석(2-3)

Risk interval term (14 days)	No. of cases		Person years		Incidence rate / person year		IRR (95% CI)
	risk interval	control interval	risk interval	control interval	risk interval	control interval	
1st dose	370	11,214	471.37	13,746.24	0.78	0.82	0.96 (0.87-1.07)
2nd dose	346	10,148	455.9	12,354.86	0.76	0.82	0.92 (0.83-1.03)
3rd dose	242	6,320	376.89	7,380.19	0.64	0.86	0.75 (0.66-0.85)
4th dose	96	1,865	169.64	1,989.85	0.57	0.94	0.60 (0.49-0.74)
5th dose	32	130	51.06	128.96	0.63	1.01	0.62 (0.42-0.91)

Abbreviation: IRR, incidence rate ratio

다. 민감도분석(3): 간질성 폐질환 정의

① 주상병 또는 모든 부상병으로 간질성 폐질환을 진단명으로 입원한 환자

1) 간질성 폐질환 입원 환자 중 injection corticosteriod를 사용한 경우

- 건강보험 청구자료 내에서 주상병 또는 모든 부상병으로 간질성 폐질환 진단명을 포함한 입원환자 중 injection corticosteriod를 사용한 경우로 제한한 분석 결과임.
- 위험구간 14일 정의하에 코로나19백신 접종 이후 간질성 폐질환의 발생 위험은 대조구간 대비 위험구간에서 IRR (95% CI) 0.47 (0.40-0.56) 이었으며, 7일/28일/42일/56일 민감도분석에서 유사한 양상으로 나타남.

표 코로나19백신 접종 후 간질성 폐질환 발생위험에 대한 일차 분석 - 민감도분석(3-1-1)

Risk interval term	No. of cases		Person years		Incidence rate / person year		IRR (95% CI)
	risk interval	control interval	risk interval	control interval	risk interval	control interval	
14 days	147	2,567	408.44	3,383.85	0.36	0.76	0.47 (0.40-0.56)
7 days	75	2,366	134.89	2,452.84	0.56	0.96	0.58 (0.46-0.72)
28 days	314	2,878	776.96	3,427.73	0.40	0.84	0.48 (0.43-0.54)
42 days	496	2,712	1,107.12	3,122.63	0.45	0.87	0.52 (0.47-0.57)
56 days	669	2,563	1,420.83	2,829.66	0.47	0.91	0.52 (0.48-0.57)

Abbreviation: IRR, incidence rate ratio

- 변경된 정의를 갖는 간질성 폐질환 환자에서 dose risk estimation을 적용한 이차 분석에 대한 민감도분석을 수행하였음.
- 코로나19백신 1차, 2차, 3차, 4차, 5차접종 이후 14일의 위험구간에서 IRR (95% CI)은 각각 0.42 (0.31-0.57), 0.34 (0.24-0.48), 0.38 (0.27-0.52), 0.47 (0.31-0.71), 0.42 (0.21-0.83) 이었음.

표 코로나19백신 접종 후 간질성 폐질환 발생위험에 대한 이차 분석 - 민감도분석(3-1-1)

Risk interval term (14 days)	No. of cases		Person years		Incidence rate / person year		IRR (95% CI)
	risk interval	control interval	risk interval	control interval	risk interval	control interval	
1st dose	43	2,567	134.71	3,383.85	0.32	0.76	0.42 (0.31-0.57)
2nd dose	35	2,416	129.02	3,037.17	0.27	0.80	0.34 (0.24-0.48)
3rd dose	37	1,641	100.24	1,668.53	0.37	0.98	0.38 (0.27-0.52)
4th dose	23	549	35.95	401.93	0.64	1.37	0.47 (0.31-0.71)
5th dose	9	56	8.53	22.11	1.06	2.53	0.42 (0.21-0.83)

Abbreviation: IRR, incidence rate ratio

2) 간질성 폐질환 입원 환자 중 산소치료를 받은 경우

- 건강보험 청구자료 내에서 주상병 또는 모든 부상병으로 간질성 폐질환 진단명을 포함한 입원환자 중 산소치료를 받은 경우로 제한한 분석 결과임.
- 위험구간 14일 정의하에 코로나19백신 접종 이후 간질성 폐질환의 발생 위험은 대조구간 대비 위험구간에서 IRR (95% CI) 0.69 (0.61-0.78) 이었으며, 7일/28일/42일/56일 민감도분석에서 유사한 양상으로 나타남.

표 코로나19백신 접종 후 간질성 폐질환 발생위험에 대한 일차 분석 - 민감도분석(3-1-2)

Risk interval term	No. of cases		Person years		Incidence rate / person year		IRR (95% CI)
	risk interval	control interval	risk interval	control interval	risk interval	control interval	
14 days	275	3,253	379.25	3,112.62	0.73	1.05	0.69 (0.61-0.78)
7 days	131	3,397	189.78	3,302.09	0.69	1.03	0.67 (0.56-0.80)
28 days	512	3,649	717.71	3,161.62	0.71	1.15	0.62 (0.56-0.68)
42 days	814	3,345	1,017.12	2,869.55	0.80	1.17	0.69 (0.64-0.74)
56 days	1,067	3,096	1,302.00	2,584.16	0.82	1.20	0.68 (0.64-0.73)

Abbreviation: IRR, incidence rate ratio

- 변경된 정의를 갖는 간질성 폐질환 환자에서 dose risk estimation을 적용한 이차 분석에 대한 민감도분석을 수행하였음.
- 코로나19백신 1차, 2차, 3차, 4차, 5차접종 이후 14일의 위험구간에서 IRR (95% CI)은 각각 0.64 (0.52-0.79), 0.63 (0.51-0.77), 0.57 (0.45-0.73), 0.56 (0.38-0.83), 0.87 (0.37-2.02) 이었음.

표 코로나19백신 접종 후 간질성 폐질환 발생위험에 대한 이차 분석 - 민감도분석(3-1-2)

Risk interval term (14 days)	No. of cases		Person years		Incidence rate / person year		IRR (95% CI)
	risk interval	control interval	risk interval	control interval	risk interval	control interval	
1st dose	91	3,253	135.16	3,112.62	0.67	1.05	0.64 (0.52-0.79)
2nd dose	86	2,988	125.95	2,736.09	0.68	1.09	0.63 (0.51-0.77)
3rd dose	65	1,818	86.09	1,371.39	0.75	1.33	0.57 (0.45-0.73)
4th dose	26	484	27.90	291.55	0.93	1.66	0.56 (0.38-0.83)
5th dose	7	21	4.10	10.64	1.71	1.97	0.87 (0.37-2.02)

Abbreviation: IRR, incidence rate ratio

3) 간질성 폐질환 입원 환자 중 중환자실 입원한 경우

- 건강보험 청구자료 내에서 주상병 또는 모든 부상병으로 간질성 폐질환 진단명을 포함한 입원환자 중 중환자실 입원한 경우로 제한한 분석 결과임.
- 위험구간 14일 정의하에 코로나19백신 접종 이후 간질성 폐질환의 발생 위험은 대조구간 대비 위험구간에서 IRR (95% CI) 0.64 (0.55-0.75) 이었으며, 7일/28일/42일/56일 민감도분석에서 유사한 양상으로 나타남.

표 코로나19백신 접종 후 간질성 폐질환 발생위험에 대한 일차 분석 - 민감도분석(3-1-3)

Risk interval term	No. of cases		Person years		Incidence rate / person year		IRR (95% CI)
	risk interval	control interval	risk interval	control interval	risk interval	control interval	
14 days	170	2,271	269.58	2,318.15	0.63	0.98	0.64 (0.55-0.75)
7 days	75	2,366	134.89	2,452.84	0.56	0.96	0.58 (0.46-0.72)
28 days	325	2,520	511.93	2,352.88	0.63	1.07	0.59 (0.53-0.66)
42 days	509	2,359	727.61	2,152.82	0.70	1.10	0.64 (0.58-0.70)
56 days	666	2,213	932.34	1,954.42	0.71	1.13	0.63 (0.58-0.69)

Abbreviation: IRR, incidence rate ratio

- 변경된 정의를 갖는 간질성 폐질환 환자에서 dose risk estimation을 적용한 이차 분석에 대한 민감도분석을 수행하였음.
- 코로나19백신 1차, 2차, 3차, 4차, 5차접종 이후 14일의 위험구간에서 IRR (95% CI)은 각각 0.49 (0.37-0.66), 0.65 (0.50-0.84), 0.58 (0.43-0.79), 0.66 (0.43-1.01), 0.45 (0.10-2.02) 이었음.

표 코로나19백신 접종 후 간질성 폐질환 발생위험에 대한 이차 분석 - 민감도분석(3-1-3)

Risk interval term (14 days)	No. of cases		Person years		Incidence rate / person year		IRR (95% CI)
	risk interval	control interval	risk interval	control interval	risk interval	control interval	
1st dose	45	2,271	93.55	2,318.15	0.48	0.98	0.49 (0.37-0.66)
2nd dose	58	2,088	87.44	2,051.99	0.66	1.02	0.65 (0.50-0.84)
3rd dose	43	1,302	61.64	1,085.99	0.70	1.20	0.58 (0.43-0.79)
4th dose	22	368	22.82	250.74	0.96	1.47	0.66 (0.43-1.01)
5th dose	2	12	4.14	11.17	0.48	1.07	0.45 (0.10-2.02)

Abbreviation: IRR, incidence rate ratio

② 간질성 폐질환 또는 급성호흡곤란증후군 진단명을 포함한 경우

1) 간질성 폐질환 또는 급성호흡곤란증후군 입원

- 건강보험 청구자료 내의 주상병 또는 모든 부상병에서 간질성 폐질환 또는 급성호흡곤란증후군으로 입원한 경우로 제한한 분석 결과임.
- 위험구간 14일 정의하에 코로나19백신 접종 이후 간질성 폐질환의 발생 위험은 대조구간 대비 위험구간에서 IRR (95% CI) 0.80 (0.76-0.84) 이었으며, 7일/28일/42일/56일 민감도분석에서 유사한 양상으로 나타남.

표 코로나19백신 접종 후 간질성 폐질환 발생위험에 대한 일차 분석 - 민감도분석(3-2-1)

Risk interval term	No. of cases		Person years		Incidence rate / person year		IRR (95% CI)
	risk interval	control interval	risk interval	control interval	risk interval	control interval	
14 days	1,664	19,640	2,573.43	24,306.95	0.65	0.81	0.80 (0.76-0.84)
7 days	752	20,552	1,287.55	25,592.81	0.58	0.80	0.73 (0.68-0.78)
28 days	3,248	20,886	4,929.02	24,769.08	0.66	0.84	0.78 (0.75-0.81)
42 days	4,914	19,473	7,063.57	22,915.08	0.70	0.85	0.82 (0.79-0.84)
56 days	6,372	18,280	9,095.49	21,141.73	0.70	0.86	0.81 (0.79-0.83)

Abbreviation: IRR, incidence rate ratio

- 변경된 정의를 갖는 간질성 폐질환 환자에서 dose risk estimation을 적용한 이차 분석에 대한 민감도분석을 수행하였음.
- 코로나19백신 1차, 2차, 3차, 4차, 5차접종 이후 14일의 위험구간에서 IRR (95% CI)은 각각 0.94 (0.88-0.99), 0.74 (0.70-0.78), 0.74 (0.70-0.78), 0.74 (0.68-0.80), 0.77 (0.53-1.13) 이었음.

표 코로나19백신 접종 후 간질성 폐질환 발생위험에 대한 이차 분석 - 민감도분석(3-2-1)

Risk interval term (14 days)	No. of cases		Person years		Incidence rate / person year		IRR (95% CI)
	risk interval	control interval	risk interval	control interval	risk interval	control interval	
1st dose	1,174	13,905	1,333.91	14,805.92	0.88	0.94	0.94 (0.88-0.99)
2nd dose	1,713	13,514	2,448.05	14,300.71	0.70	0.94	0.74 (0.70-0.78)
3rd dose	1,480	9,322	2,000.54	9,285.52	0.74	1.00	0.74 (0.70-0.78)
4th dose	715	2,012	878.1	1,823.61	0.81	1.10	0.74 (0.68-0.80)
5th dose	193	52	212.2	44.22	0.91	1.18	0.77 (0.53-1.13)

Abbreviation: IRR, incidence rate ratio

- 2) 간질성 폐질환 또는 급성호흡곤란증후군 입원 환자 중 injection corticosteroid를 사용한 경우
- 건강보험 청구자료 내의 주상병 또는 모든 부상병에서 간질성 폐질환 또는 급성호흡곤란증후군으로 입원한 경우에서 injection corticosteroid 사용한 환자로 제한한 분석 결과임.
 - 위험구간 14일 정의하에 코로나19백신 접종 이후 간질성 폐질환의 발생 위험은 대조구간 대비 위험구간에서 IRR (95% CI) 0.58 (0.51-0.66) 이었으며, 7일/28일/42일/56일 민감도분석에서 유사한 양상으로 나타남.

표 코로나19백신 접종 후 간질성 폐질환 발생위험에 대한 일차 분석 - 민감도분석(3-2-2)

Risk interval term	No. of cases		Person years		Incidence rate / person year		IRR (95% CI)
	risk interval	control interval	risk interval	control interval	risk interval	control interval	
14 days	252	4,285	513.97	5,108.90	0.49	0.84	0.58 (0.51-0.66)
7 days	121	4,416	257.19	5,365.69	0.47	0.82	0.57 (0.48-0.69)
28 days	514	4,771	979.03	5,257.98	0.53	0.91	0.58 (0.53-0.63)
42 days	787	4,542	1,396.45	4,888.90	0.56	0.93	0.61 (0.56-0.66)
56 days	1,050	4,331	1,794.73	4,536.05	0.59	0.95	0.61 (0.57-0.66)

Abbreviation: IRR, incidence rate ratio

- 변경된 정의를 갖는 간질성 폐질환 환자에서 dose risk estimation을 적용한 이차 분석에 대한 민감도분석을 수행하였음.
- 코로나19백신 1차, 2차, 3차, 4차, 5차접종 이후 14일의 위험구간에서 IRR (95% CI)은 각각 0.50 (0.40-0.63), 0.46 (0.36-0.58), 0.48 (0.38-0.62), 0.45 (0.32-0.63), 0.47 (0.27-0.83) 이었음.

표 코로나19백신 접종 후 간질성 폐질환 발생위험에 대한 이차 분석 - 민감도분석(3-2-2)

Risk interval term (14 days)	No. of cases		Person years		Incidence rate / person year		IRR (95% CI)
	risk interval	control interval	risk interval	control interval	risk interval	control interval	
1st dose	73	4,285	173.85	5,108.90	0.42	0.84	0.50 (0.40-0.63)
2nd dose	67	4,023	163.7	4,505.37	0.41	0.89	0.46 (0.36-0.58)
3rd dose	64	2,682	117.51	2,377.44	0.54	1.13	0.48 (0.38-0.62)
4th dose	34	936	48.52	596.88	0.70	1.57	0.45 (0.32-0.63)
5th dose	14	78	10.35	27.25	1.35	2.86	0.47 (0.27-0.83)

Abbreviation: IRR, incidence rate ratio

3) 간질성 폐질환 또는 급성호흡곤란증후군 입원 환자 중 산소치료를 받은 경우

- 건강보험 청구자료 내의 주상병 또는 모든 부상병에서 간질성 폐질환 또는 급성호흡곤란증후군으로 입원한 경우에서 산소치료를 받은 환자로 제한한 분석 결과임.
- 위험구간 14일 정의하에 코로나19백신 접종 이후 간질성 폐질환의 발생 위험은 대조구간 대비 위험구간에서 IRR (95% CI) 0.67 (0.59-0.76) 이었으며, 7일/28일/42일/56일 민감도분석에서 유사한 양상으로 나타남.

표 코로나19백신 접종 후 간질성 폐질환 발생위험에 대한 일차 분석 - 민감도분석(3-2-3)

Risk interval term	No. of cases		Person years		Incidence rate / person year		IRR (95% CI)
	risk interval	control interval	risk interval	control interval	risk interval	control interval	
14 days	276	3,256	462.71	3,667.62	0.60	0.89	0.67 (0.59-0.76)
7 days	131	3,401	231.57	3,898.76	0.57	0.87	0.65 (0.54-0.77)
28 days	515	3,652	876.85	3,694.99	0.59	0.99	0.59 (0.54-0.65)
42 days	817	3,347	1,245.01	3,332.50	0.66	1.00	0.65 (0.61-0.71)
56 days	1,069	3,100	1,595.78	2,977.98	0.67	1.04	0.64 (0.60-0.69)

Abbreviation: IRR, incidence rate ratio

- 변경된 정의를 갖는 간질성 폐질환 환자에서 dose risk estimation을 적용한 이차 분석에 대한 민감도분석을 수행하였음.
- 코로나19백신 1차, 2차, 3차, 4차, 5차접종 이후 14일의 위험구간에서 IRR (95% CI)은 각각 0.63 (0.51-0.77), 0.61 (0.49-0.75), 0.52 (0.40-0.66), 0.54 (0.36-0.79), 0.87 (0.37-2.02) 이었음.

표 코로나19백신 접종 후 간질성 폐질환 발생위험에 대한 이차 분석 - 민감도분석(3-2-3)

Risk interval term (14 days)	No. of cases		Person years		Incidence rate / person year		IRR (95% CI)
	risk interval	control interval	risk interval	control interval	risk interval	control interval	
1st dose	91	3,256	163.64	3,667.62	0.56	0.89	0.63 (0.51-0.77)
2nd dose	87	2,991	153.97	3,215.50	0.57	0.93	0.61 (0.49-0.75)
3rd dose	65	1,821	109.61	1,582.81	0.59	1.15	0.52 (0.40-0.66)
4th dose	26	484	31.29	312.24	0.83	1.55	0.54 (0.36-0.79)
5th dose	7	21	4.16	10.79	1.68	1.95	0.87 (0.37-2.02)

Abbreviation: IRR, incidence rate ratio

4) 간질성 폐질환 또는 급성호흡곤란증후군 입원 환자 중 중환자실 입원한 경우

- 건강보험 청구자료 내에서 주상병 또는 모든 부상병으로 간질성 폐질환 진단명을 포함한 입원환자 중 급성호흡곤란증후군을 사용한 경우에서 중환자실 입원한 환자로 제한한 분석 결과임.
- 위험구간 14일 정의하에 코로나19백신 접종 이후 간질성 폐질환의 발생 위험은 대조구간 대비 위험구간에서 IRR (95% CI) 0.61 (0.53-0.72) 이었으며, 7일/28일/42일/56일 민감도분석에서 유사한 양상으로 나타남.

표 코로나19백신 접종 후 간질성 폐질환 발생위험에 대한 일차 분석 - 민감도분석(3-2-4)

Risk interval term	No. of cases		Person years		Incidence rate / person year		IRR (95% CI)
	risk interval	control interval	risk interval	control interval	risk interval	control interval	
14 days	172	2,303	347.67	2,857.29	0.49	0.81	0.61 (0.53-0.72)
7 days	76	2,399	174.02	3,030.94	0.44	0.79	0.55 (0.44-0.69)
28 days	331	2,556	661.16	2,872.26	0.50	0.89	0.56 (0.50-0.63)
42 days	516	2,395	941.71	2,606.71	0.55	0.92	0.60 (0.54-0.66)
56 days	677	2,244	1,208.87	2,343.54	0.56	0.96	0.58 (0.54-0.64)

Abbreviation: IRR, incidence rate ratio

- 변경된 정의를 갖는 간질성 폐질환 환자에서 dose risk estimation을 적용한 이차 분석에 대한 민감도분석을 수행하였음.
- 코로나19백신 1차, 2차, 3차, 4차, 5차접종 이후 14일의 위험구간에서 IRR (95% CI)은 각각 0.46 (0.35-0.62), 0.62 (0.48-0.80), 0.51 (0.37-0.68), 0.64 (0.42-0.97), 0.45 (0.10-2.02) 이었음.

표 코로나19백신 접종 후 간질성 폐질환 발생위험에 대한 이차 분석 - 민감도분석(3-2-4)

Risk interval term (14 days)	No. of cases		Person years		Incidence rate / person year		IRR (95% CI)
	risk interval	control interval	risk interval	control interval	risk interval	control interval	
1st dose	45	2,303	120.15	2,857.29	0.37	0.81	0.46 (0.35-0.62)
2nd dose	59	2,118	113.62	2,517.96	0.52	0.84	0.62 (0.48-0.80)
3rd dose	43	1,321	83.27	1,291.98	0.52	1.02	0.51 (0.37-0.68)
4th dose	23	373	26.5	274.53	0.87	1.36	0.64 (0.42-0.97)
5th dose	2	12	4.14	11.17	0.48	1.07	0.45 (0.10-2.02)

Abbreviation: IRR, incidence rate ratio

③ CTD-unrelated 간질성 폐질환 진단명을 포함한 경우

1) CTD-unrelated 간질성 폐질환으로 입원한 환자

- 건강보험 청구자료 내에서 주상병 또는 모든 부상병으로 간질성 폐질환 진단명을 포함한 입원환자 중 connective tissue disease (CTD)-related 관련 진단 받은 환자를 제외한 환자로 제한한 분석 결과임.
- 위험구간 14일 정의하에 코로나19백신 접종 이후 간질성 폐질환의 발생 위험은 대조구간 대비 위험구간에서 IRR (95% CI) 0.82 (0.77-0.87) 이었으며, 7일/28일/42일/56일 민감도분석에서 유사한 양상으로 나타남.

표 코로나19백신 접종 후 간질성 폐질환 발생위험에 대한 일차 분석 - 민감도분석(3-3-1)

Risk interval term	No. of cases		Person years		Incidence rate / person year		IRR (95% CI)
	risk interval	control interval	risk interval	control interval	risk interval	control interval	
14 days	1,256	13,737	1,866.34	16,686.88	0.67	0.82	0.82 (0.77-0.87)
7 days	562	14,431	933.74	17,618.62	0.60	0.82	0.73 (0.68-0.80)
28 days	2,433	14,580	3,571.56	17,014.56	0.68	0.86	0.80 (0.76-0.83)
42 days	3,651	13,472	5,114.92	15,629.40	0.71	0.86	0.83 (0.80-0.86)
56 days	4,714	12,561	6,585.69	14,317.31	0.72	0.88	0.82 (0.79-0.84)

Abbreviation: IRR, incidence rate ratio

- 변경된 정의를 갖는 간질성 폐질환 환자에서 dose risk estimation을 적용한 이차 분석에 대한 민감도분석을 수행하였음.
- 코로나19백신 1차, 2차, 3차, 4차, 5차접종 이후 14일의 위험구간에서 IRR (95% CI)은 각각 0.85 (0.77-0.93), 0.85 (0.77-0.94), 0.68 (0.60-0.76), 0.67 (0.56-0.79), 0.74 (0.53-1.03) 이었음.

표 코로나19백신 접종 후 간질성 폐질환 발생위험에 대한 이차 분석 - 민감도분석(3-3-1)

Risk interval term (14 days)	No. of cases		Person years		Incidence rate / person year		IRR (95% CI)
	risk interval	control interval	risk interval	control interval	risk interval	control interval	
1st dose	400	13,737	574.59	16,686.88	0.70	0.82	0.85 (0.77-0.93)
2nd dose	393	12,608	555.83	15,100.83	0.71	0.83	0.85 (0.77-0.94)
3rd dose	278	8,022	460.15	8,995.01	0.60	0.89	0.68 (0.60-0.76)
4th dose	140	2,473	212.30	2,494.28	0.66	0.99	0.67 (0.56-0.79)
5th dose	45	156	63.35	163.14	0.71	0.96	0.74 (0.53-1.03)

Abbreviation: IRR, incidence rate ratio

- 2) CTD-unrelated 간질성 폐질환으로 입원한 환자 중 injection corticosteriod를 사용한 경우
- 건강보험 청구자료 내에서 주상병 또는 모든 부상병으로 간질성 폐질환 진단명을 포함한 입원환자 중 connective tissue disease (CTD)-related 관련 진단 받은 환자를 제외하고, injection corticosteriod를 사용한 환자로 제한한 분석 결과임.
 - 위험구간 14일 정의하에 코로나19백신 접종 이후 간질성 폐질환의 발생 위험은 대조구간 대비 위험구간에서 IRR (95% CI) 0.74 (0.68-0.80) 이었으며, 7일/28일/42일/56일 민감도분석에서 유사한 양상으로 나타남.

표 코로나19백신 접종 후 간질성 폐질환 발생위험에 대한 일차 분석 - 민감도분석(3-3-2)

Risk interval term	No. of cases		Person years		Incidence rate / person year		IRR (95% CI)
	risk interval	control interval	risk interval	control interval	risk interval	control interval	
14 days	731	8,758	1,142.58	10,104.93	0.64	0.87	0.74 (0.68-0.80)
7 days	562	14,431	933.74	17,618.62	0.60	0.82	0.66 (0.60-0.74)
28 days	2,433	14,580	3,571.562	17,014.56	0.68	0.86	0.72 (0.68-0.76)
42 days	3,651	13,472	5,114.919	15,629.4	0.71	0.86	0.77 (0.73-0.81)
56 days	4,714	12,561	6,585.687	14,317.31	0.72	0.88	0.76 (0.73-0.79)

Abbreviation: IRR, incidence rate ratio

- 변경된 정의를 갖는 간질성 폐질환 환자에서 dose risk estimation을 적용한 이차 분석에 대한 민감도분석을 수행하였음.
- 코로나19백신 1차, 2차, 3차, 4차, 5차접종 이후 14일의 위험구간에서 IRR (95% CI)은 각각 0.71 (0.63-0.81), 0.74 (0.64-0.84), 0.61 (0.52-0.71), 0.67 (0.54-0.83), 0.70 (0.45-1.08) 이었음.

표 코로나19백신 접종 후 간질성 폐질환 발생위험에 대한 이차 분석 - 민감도분석(3-3-2)

Risk interval term (14 days)	No. of cases		Person years		Incidence rate / person year		IRR (95% CI)
	risk interval	control interval	risk interval	control interval	risk interval	control interval	
1st dose	326	9,163	571.60	10,675.89	0.57	0.86	0.71 (0.63-0.81)
2nd dose	1,447	9,439	2,183.03	10,282.82	0.66	0.92	0.74 (0.64-0.84)
3rd dose	2,221	8,703	3,122.17	9,416.30	0.71	0.92	0.61 (0.52-0.71)
4th dose	2,871	8,138	4,017.42	8,612.82	0.71	0.94	0.67 (0.54-0.83)
5th dose	25	94	32.50	85.28	0.77	1.10	0.70 (0.45-1.08)

Abbreviation: IRR, incidence rate ratio

3) CTD-unrelated 간질성 폐질환으로 입원한 환자 중 산소치료를 받은 경우

- 건강보험 청구자료 내에서 주상병 또는 모든 부상병으로 간질성 폐질환 진단명을 포함한 입원환자 중 connective tissue disease (CTD)-related 관련 진단 받은 환자를 제외하고, 산소치료를 받은 환자로 제한한 분석 결과임.
- 위험구간 14일 정의하에 코로나19백신 접종 이후 간질성 폐질환의 발생 위험은 대조구간 대비 위험구간에서 IRR (95% CI) 0.68 (0.60-0.78) 이었으며, 7일/28일/42일/56일 민감도분석에서 유사한 양상으로 나타남.

표 코로나19백신 접종 후 간질성 폐질환 발생위험에 대한 일차 분석 - 민감도분석(3-3-3)

Risk interval term	No. of cases		Person years		Incidence rate / person year		IRR (95% CI)
	risk interval	control interval	risk interval	control interval	risk interval	control interval	
14 days	232	2,770	323.79	2636.85	0.72	1.05	0.68 (0.60-0.78)
7 days	111	2,891	162.02	2798.61	0.69	1.03	0.66 (0.55-0.80)
28 days	436	3,112	612.04	2682.47	0.71	1.16	0.61 (0.56-0.68)
42 days	696	2,842	866.27	2431.48	0.80	1.17	0.69 (0.63-0.75)
56 days	905	2,636	1108.83	2185.33	0.82	1.21	0.68 (0.63-0.73)

Abbreviation: IRR, incidence rate ratio

- 변경된 정의를 갖는 간질성 폐질환 환자에서 dose risk estimation을 적용한 이차 분석에 대한 민감도분석을 수행하였음.
- 코로나19백신 1차, 2차, 3차, 4차, 5차접종 이후 14일의 위험구간에서 IRR (95% CI)은 각각 0.63 (0.50-0.79), 0.60 (0.47-0.75), 0.56 (0.43-0.73), 0.63 (0.42-0.93), 0.82 (0.33-2.03) 이었음.

표 코로나19백신 접종 후 간질성 폐질환 발생위험에 대한 이차 분석 - 민감도분석(3-3-3)

Risk interval term (14 days)	No. of cases		Person years		Incidence rate / person year		IRR (95% CI)
	risk interval	control interval	risk interval	control interval	risk interval	control interval	
1st dose	76	2770	115.02	2636.85	0.66	1.05	0.63 (0.50-0.79)
2nd dose	70	2550	107.32	2327.20	0.65	1.10	0.60 (0.47-0.75)
3rd dose	55	1562	73.76	1173.84	0.75	1.33	0.56 (0.43-0.73)
4th dose	25	419	24.13	252.86	1.04	1.66	0.63 (0.42-0.93)
5th dose	6	19	3.53	9.12	1.70	2.08	0.82 (0.33-2.03)

Abbreviation: IRR, incidence rate ratio

4) CTD-unrelated 간질성 폐질환으로 입원한 환자 중 중환자실 입원한 경우

- 건강보험 청구자료 내에서 주상병 또는 모든 부상병으로 간질성 폐질환 진단명을 포함한 입원환자 중 connective tissue disease (CTD)-related 관련 진단 받은 환자를 제외하고 중환자실 입원한 환자로 제한한 분석 결과임.
- 위험구간 14일 정의하에 코로나19백신 접종 이후 간질성 폐질환의 발생 위험은 대조구간 대비 위험구간에서 IRR (95% CI) 0.45 (0.38-0.54) 이었으며, 7일/28일/42일/56일 민감도분석에서 유사한 양상으로 나타남.

표 코로나19백신 접종 후 간질성 폐질환 발생위험에 대한 일차 분석 - 민감도분석(3-3-4)

Risk interval term	No. of cases		Person years		Incidence rate / person year		IRR (95% CI)
	risk interval	control interval	risk interval	control interval	risk interval	control interval	
14 days	122	2,235	355.87	2,933.55	0.34	0.76	0.45 (0.38-0.54)
7 days	54	2,303	178.12	3,111.29	0.30	0.74	0.41 (0.31-0.54)
28 days	265	2,510	676.32	2,978.37	0.39	0.84	0.47 (0.41-0.53)
42 days	430	2,352	962.79	2,708.10	0.45	0.87	0.51 (0.46-0.57)
56 days	574	2,227	1,235.62	2,449.14	0.46	0.91	0.51 (0.47-0.56)

Abbreviation: IRR, incidence rate ratio

- 변경된 정의를 갖는 간질성 폐질환 환자에서 dose risk estimation을 적용한 이차 분석에 대한 민감도분석을 수행하였음.
- 코로나19백신 1차, 2차, 3차, 4차, 5차접종 이후 14일의 위험구간에서 IRR (95% CI)은 각각 0.40 (0.29-0.56), 0.33 (0.23-0.48), 0.35 (0.24-0.50), 0.43 (0.28-0.68), 0.36 (0.16-0.78) 이었음.

표 코로나19백신 접종 후 간질성 폐질환 발생위험에 대한 이차 분석 - 민감도분석(3-3-4)

Risk interval term (14 days)	No. of cases		Person years		Incidence rate / person year		IRR (95% CI)
	risk interval	control interval	risk interval	control interval	risk interval	control interval	
1st dose	36	2,235	117.06	2,933.55	0.31	0.76	0.40 (0.29-0.56)
2nd dose	30	2,111	112.27	2,639.30	0.27	0.80	0.33 (0.23-0.48)
3rd dose	30	1,437	87.50	1,451.09	0.34	0.99	0.35 (0.24-0.50)
4th dose	19	490	31.71	355.26	0.60	1.38	0.43 (0.28-0.68)
5th dose	7	52	7.34	19.46	0.95	2.67	0.36 (0.16-0.78)

Abbreviation: IRR, incidence rate ratio

5) CTD-unrelated 간질성 폐질환으로 입원한 환자에서 특발성 폐섬유화증 또는 과민성폐렴을 포함한 경우

- 건강보험 청구자료 내에서 주상병 또는 모든 부상병으로 간질성 폐질환 진단명을 포함한 입원환자 중 connective tissue disease (CTD)-related 관련 진단 받은 경우를 제외한 환자에서 특발성 폐섬유화증 또는 과민성 폐렴을 포함한 경우로 제한한 분석 결과임.
- 위험구간 14일 정의하에 코로나19백신 접종 이후 간질성 폐질환의 발생 위험은 대조구간 대비 위험구간에서 IRR (95% CI) 0.88 (0.81-0.95) 이었으며, 7일/28일/42일/56일 민감도분석에서 유사한 양상으로 나타남.

표 코로나19백신 접종 후 간질성 폐질환 발생위험에 대한 일차 분석 - 민감도분석(3-3-5)

Risk interval term	No. of cases		Person years		Incidence rate / person year		IRR (95% CI)
	risk interval	control interval	risk interval	control interval	risk interval	control interval	
14 days	626	6,236	852.26	7,449.19	0.73	0.84	0.88 (0.81-0.95)
7 days	283	7,848	507.34	9,744.41	0.56	0.81	0.69 (0.62-0.78)
28 days	1,255	7,954	1,943.53	9,437.25	0.65	0.84	0.77 (0.72-0.81)
42 days	1,917	7,375	2,786.50	8,703.43	0.69	0.85	0.81 (0.77-0.85)
56 days	2,483	6,925	3,585.88	8,022.17	0.69	0.86	0.80 (0.77-0.84)

Abbreviation: IRR, incidence rate ratio

- 변경된 정의를 갖는 간질성 폐질환 환자에서 dose risk estimation을 적용한 이차 분석에 대한 민감도분석을 수행하였음.
- 코로나19백신 1차, 2차, 3차, 4차, 5차접종 이후 14일의 위험구간에서 IRR (95% CI)은 각각 0.97 (0.84-1.11), 0.89 (0.77-1.03), 0.72 (0.60-0.85), 0.68 (0.53-0.87), 0.63 (0.38-1.05) 이었음.

표 코로나19백신 접종 후 간질성 폐질환 발생위험에 대한 이차 분석 - 민감도분석(3-3-5)

Risk interval term (14 days)	No. of cases		Person years		Incidence rate / person year		IRR (95% CI)
	risk interval	control interval	risk interval	control interval	risk interval	control interval	
1st dose	213	6,236	262.94	7,449.19	0.81	0.84	0.97 (0.84-1.11)
2nd dose	193	5,722	254.66	6,740.50	0.76	0.85	0.89 (0.77-1.03)
3rd dose	135	3,611	209.32	4,004.00	0.64	0.90	0.72 (0.60-0.85)
4th dose	66	1,132	96.44	1,127.16	0.68	1.00	0.68 (0.53-0.87)
5th dose	19	77	28.82	74.06	0.66	1.04	0.63 (0.38-1.05)

Abbreviation: IRR, incidence rate ratio

6) CTD-unrelated 간질성 폐질환으로 입원한 환자에서 특발성 폐섬유화증 또는 과민성폐렴을 포함하지 않은 경우

- 건강보험 청구자료 내에서 주상병 또는 모든 부상병으로 간질성 폐질환 진단명을 포함한 입원환자 중 connective tissue disease (CTD)-related 관련 진단 받은 경우를 제외한 환자에서 특발성 폐섬유화증 또는 과민성 폐렴을 포함하지 않은 경우로 제한한 분석 결과임.
- 위험구간 14일 정의하에 코로나19백신 접종 이후 간질성 폐질환의 발생 위험은 대조구간 대비 위험구간에서 IRR (95% CI) 0.77 (0.71-0.83) 이었으며, 7일/28일/42일/56일 민감도분석에서 유사한 양상으로 나타남.

표 코로나19백신 접종 후 간질성 폐질환 발생위험에 대한 일차 분석 - 민감도분석(3-3-6)

Risk interval term	No. of cases		Person years		Incidence rate / person year		IRR (95% CI)
	risk interval	control interval	risk interval	control interval	risk interval	control interval	
14 days	630	7,501	1,014.08	9,237.69	0.62	0.81	0.77 (0.71-0.83)
7 days	283	7,848	507.34	9,744.41	0.56	0.81	0.78 (0.69-0.88)
28 days	1,255	7,954	1,943.53	9,437.25	0.65	0.84	0.83 (0.78-0.88)
42 days	1,917	7,375	2,786.50	8,703.43	0.69	0.85	0.85 (0.80-0.89)
56 days	2,483	6,925	3,585.88	8,022.17	0.69	0.86	0.83 (0.79-0.87)

Abbreviation: IRR, incidence rate ratio

- 변경된 정의를 갖는 간질성 폐질환 환자에서 dose risk estimation을 적용한 이차 분석에 대한 민감도분석을 수행하였음.
- 코로나19백신 1차, 2차, 3차, 4차, 5차접종 이후 14일의 위험구간에서 IRR (95% CI)은 각각 0.74 (0.64-0.85), 0.81 (0.70-0.93), 0.65 (0.55-0.76), 0.65 (0.52-0.82), 0.85 (0.55-1.32) 이었음.

표 코로나19백신 접종 후 간질성 폐질환 발생위험에 대한 이차 분석 - 민감도분석(3-3-6)

Risk interval term (14 days)	No. of cases		Person years		Incidence rate / person year		IRR (95% CI)
	risk interval	control interval	risk interval	control interval	risk interval	control interval	
1st dose	187	7,501	311.65	9,237.69	0.60	0.81	0.74 (0.64-0.85)
2nd dose	200	6,886	301.17	8,360.33	0.66	0.82	0.81 (0.70-0.93)
3rd dose	143	4,411	250.83	4,991.01	0.57	0.88	0.65 (0.55-0.76)
4th dose	74	1,341	115.86	1,367.12	0.64	0.98	0.65 (0.52-0.82)
5th dose	26	79	34.53	89.08	0.75	0.89	0.85 (0.55-1.32)

Abbreviation: IRR, incidence rate ratio

④ 주상병 또는 모든 부상병으로 간질성 폐질환(J84)을 진단명으로 입원한 환자

1) 간질성 폐질환으로 인한 입원

- 건강보험 청구자료 내에서 주상병 또는 모든 부상병으로 간질성 폐질환(J84)을 진단명으로 입원한 환자로 제한한 분석 결과임.
- 위험구간 14일 정의하에 코로나19백신 접종 이후 간질성 폐질환의 발생 위험은 대조구간 대비 위험구간에서 IRR (95% CI) 0.98 (0.89-1.07)이었으며, 7일/28일/42일/56일 민감도분석에서 유사한 양상으로 나타남.

표 코로나19백신 접종 후 간질성 폐질환 발생위험에 대한 일차 분석 - 민감도분석(3-4-1)

Risk interval term	No. of cases		Person years		Incidence rate / person year		IRR (95% CI)
	risk interval	control interval	risk interval	control interval	risk interval	control interval	
14 days	3,895	35,351	4,676.74	41,450.58	0.83	0.85	0.98 (0.89-1.07)
7 days	1,810	37,436	2,340.25	43,786.19	0.77	0.85	0.90 (0.79-1.03)
28 days	7,251	36,855	8,940.09	41,959.41	0.81	0.88	0.92 (0.87-0.98)
42 days	10,936	33,396	12,792.84	38,406.07	0.85	0.87	0.98 (0.93-1.04)
56 days	13,830	30,796	16,470.37	35,053.65	0.84	0.88	0.96 (0.91-1.00)

Abbreviation: IRR, incidence rate ratio

- 변경된 정의를 갖는 간질성 폐질환 환자에서 dose risk estimation을 적용한 이차 분석에 대한 민감도분석을 수행하였음.
- 코로나19백신 1차, 2차, 3차, 4차, 5차접종 이후 14일의 위험구간에서 IRR (95% CI)은 각각 1.11 (0.95-1.29), 1.05 (0.90-1.22), 0.79 (0.65-0.96), 0.68 (0.55-0.84), 0.89 (0.63-1.27)이었음.

표 코로나19백신 접종 후 간질성 폐질환 발생위험에 대한 이차 분석 - 민감도분석(3-4-1)

Risk interval term (14 days)	No. of cases		Person years		Incidence rate / person year		IRR (95% CI)
	risk interval	control interval	risk interval	control interval	risk interval	control interval	
1st dose	1,420	35,351	1,504.14	41,450.58	0.94	0.85	1.11 (0.95-1.29)
2nd dose	1,296	31,550	1,443.24	36,927.08	0.90	0.85	1.05 (0.90-1.22)
3rd dose	804	18,117	1,146.77	20,511.07	0.70	0.88	0.79 (0.65-0.96)
4th dose	293	4,871	466.42	5,256.13	0.63	0.93	0.68 (0.55-0.84)
5th dose	82	233	115.94	294.06	0.71	0.79	0.89 (0.63-1.27)

Abbreviation: IRR, incidence rate ratio

2) 간질성 폐질환 입원 환자 중 injection corticosteroid를 사용한 경우

- 건강보험 청구자료 내에서 주상병 또는 모든 부상병으로 간질성 폐질환(J84)을 진단명으로 입원한 환자 중 injection corticosteroid를 사용한 경우로 제한한 분석 결과임.
- 위험구간 14일 정의하에 코로나19백신 접종 이후 간질성 폐질환의 발생 위험은 대조구간 대비 위험구간에서 IRR (95% CI) 0.48 (0.36-0.64) 이었으며, 7일/28일/42일/56일 민감도분석에서 유사한 양상으로 나타남.

표 코로나19백신 접종 후 간질성 폐질환 발생위험에 대한 일차 분석 - 민감도분석(3-4-2)

Risk interval term	No. of cases		Person years		Incidence rate / person year		IRR (95% CI)
	risk interval	control interval	risk interval	control interval	risk interval	control interval	
14 days	236	4,071	632.10	5,246.96	0.37	0.78	0.48 (0.36-0.64)
7 days	90	4,217	316.34	5,562.71	0.28	0.76	0.38 (0.28-0.50)
28 days	503	4,576	1,199.64	5,324.48	0.42	0.86	0.49 (0.40-0.59)
42 days	826	4,242	1,706.14	4,843.60	0.48	0.88	0.55 (0.48-0.64)
56 days	1,088	4,007	2,188.69	4,382.95	0.50	0.91	0.54 (0.48-0.62)

Abbreviation: IRR, incidence rate ratio

- 변경된 정의를 갖는 간질성 폐질환 환자에서 dose risk estimation을 적용한 이차 분석에 대한 민감도분석을 수행하였음.
- 코로나19백신 1차, 2차, 3차, 4차, 5차접종 이후 14일의 위험구간에서 IRR (95% CI)은 각각 0.41 (0.29-0.57), 0.29 (0.20-0.44), 0.52 (0.26-1.05), 0.40 (0.25-0.64), 0.42 (0.19-0.91) 이었음.

표 코로나19백신 접종 후 간질성 폐질환 발생위험에 대한 이차 분석 - 민감도분석(3-4-2)

Risk interval term (14 days)	No. of cases		Person years		Incidence rate / person year		IRR (95% CI)
	risk interval	control interval	risk interval	control interval	risk interval	control interval	
1st dose	66	4,071	209.64	5,246.96	0.31	0.78	0.41 (0.29-0.57)
2nd dose	48	3,828	200.60	4,709.00	0.24	0.81	0.29 (0.20-0.44)
3rd dose	81	2,531	155.86	2,543.56	0.52	1.00	0.52 (0.26-1.05)
4th dose	29	802	54.73	609.99	0.53	1.31	0.40 (0.25-0.64)
5th dose	12	75	11.26	29.66	1.07	2.53	0.42 (0.19-0.91)

Abbreviation: IRR, incidence rate ratio

3) 간질성 폐질환 입원 환자 중 산소치료를 받은 경우

- 건강보험 청구자료 내에서 주상병 또는 모든 부상병으로 간질성 폐질환(J84)을 진단명으로 입원한 환자 중 산소치료를 받은 환자로 제한한 분석 결과임.
- 위험구간 14일 정의하에 코로나19백신 접종 이후 간질성 폐질환의 발생 위험은 대조구간 대비 위험구간에서 IRR (95% CI) 0.96 (0.79-1.16) 이었으며, 7일/28일/42일/56일 민감도분석에서 유사한 양상으로 나타남.

표 코로나19백신 접종 후 간질성 폐질환 발생위험에 대한 일차 분석 - 민감도분석(3-4-3)

Risk interval term	No. of cases		Person years		Incidence rate / person year		IRR (95% CI)
	risk interval	control interval	risk interval	control interval	risk interval	control interval	
14 days	1,166	10,397	1,227.14	10,452.48	0.95	0.99	0.96 (0.79-1.16)
7 days	621	10,942	614.36	11,065.26	1.01	0.99	1.02 (0.77-1.35)
28 days	2,022	11,372	2,328.16	10,600.83	0.87	1.07	0.81 (0.70-0.93)
42 days	3,064	10,323	3,308.18	9,659.11	0.93	1.07	0.87 (0.77-0.97)
56 days	3,990	9,386	4,242.96	8,731.00	0.94	1.08	0.87 (0.79-0.97)

Abbreviation: IRR, incidence rate ratio

- 변경된 정의를 갖는 간질성 폐질환 환자에서 dose risk estimation을 적용한 이차 분석에 대한 민감도분석을 수행하였음.
- 코로나19백신 1차, 2차, 3차, 4차, 5차접종 이후 14일의 위험구간에서 IRR (95% CI)은 각각 0.89 (0.65-1.23), 0.94 (0.67-1.31), 0.85 (0.58-1.24), 0.59 (0.34-1.03), 0.90 (0.35-2.33) 이었음.

표 코로나19백신 접종 후 간질성 폐질환 발생위험에 대한 이차 분석 - 민감도분석(3-4-3)

Risk interval term (14 days)	No. of cases		Person years		Incidence rate / person year		IRR (95% CI)
	risk interval	control interval	risk interval	control interval	risk interval	control interval	
1st dose	393	10,397	443.09	10,452.48	0.89	0.99	0.89 (0.65-1.23)
2nd dose	398	9,250	412.02	8,990.16	0.97	1.03	0.94 (0.67-1.31)
3rd dose	291	5,237	279.32	4,282.52	1.04	1.22	0.85 (0.58-1.24)
4th dose	71	1,230	81.29	833.88	0.87	1.48	0.59 (0.34-1.03)
5th dose	13	36	11.27	28.07	1.15	1.28	0.90 (0.35-2.33)

Abbreviation: IRR, incidence rate ratio

4) 간질성 폐질환 입원 환자 중 중환자실 입원한 경우

- 건강보험 청구자료 내에서 주상병 또는 모든 부상병으로 간질성 폐질환(J84)을 진단명으로 입원한 환자 중 중환자실 입원한 환자로 제한한 분석 결과임.
- 위험구간 14일 정의하에 코로나19백신 접종 이후 간질성 폐질환의 발생 위험은 대조구간 대비 위험구간에서 IRR (95% CI) 0.69 (0.55-0.86) 이었으며, 7일/28일/42일/56일 민감도분석에서 유사한 양상으로 나타남.

표 코로나19백신 접종 후 간질성 폐질환 발생위험에 대한 일차 분석 - 민감도분석(3-4-4)

Risk interval term	No. of cases		Person years		Incidence rate / person year		IRR (95% CI)
	risk interval	control interval	risk interval	control interval	risk interval	control interval	
14 days	519	6,674	784.65	6,932.73	0.66	0.96	0.69 (0.55-0.86)
7 days	223	6,970	392.57	7,324.79	0.57	0.95	0.60 (0.44-0.80)
28 days	926	7,448	1,492.44	7,010.37	0.62	1.06	0.58 (0.50-0.69)
42 days	1,448	6,977	2,124.31	6,422.62	0.68	1.09	0.63 (0.55-0.72)
56 days	1,928	6,537	2,724.87	5,836.53	0.71	1.12	0.63 (0.56-0.71)

Abbreviation: IRR, incidence rate ratio

- 변경된 정의를 갖는 간질성 폐질환 환자에서 dose risk estimation을 적용한 이차 분석에 대한 민감도분석을 수행하였음.
- 코로나19백신 1차, 2차, 3차, 4차, 5차접종 이후 14일의 위험구간에서 IRR (95% CI)은 각각 0.43 (0.29-0.64), 0.78 (0.52-1.17), 0.70 (0.47-1.03), 0.49 (0.29-0.83), 0.37 (0.07-1.96) 이었음.

표 코로나19백신 접종 후 간질성 폐질환 발생위험에 대한 이차 분석 - 민감도분석(3-4-4)

Risk interval term (14 days)	No. of cases		Person years		Incidence rate / person year		IRR (95% CI)
	risk interval	control interval	risk interval	control interval	risk interval	control interval	
1st dose	115	6,674	275.69	6,932.73	0.42	0.96	0.43 (0.29-0.64)
2nd dose	200	6,084	258.60	6,100.98	0.77	1.00	0.78 (0.52-1.17)
3rd dose	153	3,721	178.16	3,023.43	0.86	1.23	0.70 (0.47-1.03)
4th dose	47	1,035	63.04	676.90	0.75	1.53	0.49 (0.29-0.83)
5th dose	4	30	9.16	25.08	0.44	1.20	0.37 (0.07-1.96)

Abbreviation: IRR, incidence rate ratio

3. 문헌고찰 및 인과성 검토

가. 국내의 문헌고찰

○ 코로나19백신 접종 후 간질성폐질환

번호	저자 (발행연도)	주요내용
1	Park et al. (2022)	<ul style="list-style-type: none"> 한국에서 86세 남성이 mRNA 코로나19백신 접종 1일 후 호흡곤란과 발열 증상을 보였으며, SARS-CoV-2 polymerase chain reaction (PCR) 검사 결과 음성임. 접종 3일 후 증상이 악화되어 methylprednisolone 1 mg/kg/day 사용하였으며, 20일째 호전되어 퇴원함. BNT162b2, mRNA-1273(Moderna) 임상시험에서 백신 관련 간질성 폐질환이 보고되지 않음. 2020.12.14. ~ 2021. 6. 9. WHO global pharmacovigilance database VigiAccess를 이용하여 코로나19백신 관련 간질성 폐질환(single diagnosis code) 84건 확인함.
2	Sgalla et al. (2022)	<ul style="list-style-type: none"> 이탈리아 referrer center 2021.01.~2021.12 동안 특발성 폐섬유로 입원한 26명 환자를 대상으로 조사함. 4명의 환자는 코로나19백신(화이자) 접종 후 발생하였으며, 이 중 2명(50%) 사망함. 코로나19백신 접종 이 특발성 폐질환의 잠재적 트리거 역할을 할 수 있으며, 백신접종 후 특발성 폐질환 환자의 주의깊은 모니터링 전략 요구됨.
3	You et al. (2023)	<ul style="list-style-type: none"> 대한민국 21개의 referral hospital에서 2021.2.27. ~ 2021.10.30. 동안 보고된 백신 관련 간질성 폐렴(pneumonitis; 폐렴 또는 기저 간질성 폐질환의 악화)으로 진단된 46개 보고건을 대상으로 수행된 설문조사연구임. 코로나19백신 접종 후 37%(17명)는 기저 간질성폐질환의 악화 진단됨. *특발성 폐섬유(10명), 특발성 비특이적 간질성 폐렴(2명), 특발성 폐섬유증 의심(2명), 류마티스 관절염과 관련된 간질성 폐질환(1명), 쇼그렌 증후군과 관련된 간질성 폐질환(1명), 간질성 폐 이상(1명). 코로나19백신과 연관된 간질성 폐렴의 기전은 현재까지 알려지지 않았으며, 다양한 기전들이 drug-induced 간질성 폐렴에 기여될 수 있음.
4	Solmaz et al. (2022)	<ul style="list-style-type: none"> 미국에서 72세 휴막실질 탄력섬유증 환자는 모더나(mRNA) 2차접종 후 기침, 호흡곤란 및 저산소증을 보였으며, 고용량 corticosteroid와 tocilizumab 사용하였으나 사망함.
5	Alison et al (2022)	<ul style="list-style-type: none"> 코로나19백신 접종 후 간질성 폐질환의 원인은 알 수 없으나, drug-induced 간질성 폐질환은 폐포 세포 또는 폐포 모세관 내피에 대한 직접적인 폐 손상 및 T 세포 조절으로 인한 폐 손상으로 제안됨.
4	본 연구 CoVaSC (2023)	<ul style="list-style-type: none"> 대한민국 대규모 인구에서 자기대조환자군(self-controlled case series, SCCS) 연구설계를 적용하여 코로나19백신과 간질성폐질환 간의 연관성 평가를 수행하였음. 간질성폐질환으로 입원한 환자는 17,123명, 평균연령은 73.3세이며, 남성의 비율이 63.4%임. 관찰기간 내 위험구간 1~14일과 대조구간 대비 incidence rate ratio 0.81 (95% confidence interval 0.77 - 0.86))로 나타남. 이차분석 및 민감도분석 결과 일치 분석과 일치한 결과를 보임.

1. 기전적 근거(mechanistic evidence) 문헌 평가

번호	저자, 발행연도	주요내용	백신 종류
1	Park et al. (2022)	<ul style="list-style-type: none"> 한국에서 86세 남성이 mRNA 코로나19백신 접종 1일 후 호흡곤란과 발열 증상을 보였으며, SARS-CoV-2 polymerase chain reaction (PCR) 검사 결과 음성임. 접종 3일 후 증상이 악화되어 methylprednisolone 1 mg/kg/day 사용하였으며, 20일째 호전되어 퇴원함. BNT162b2, mRNA-1273(Moderna) 임상시험에서 백신 관련 간질성 폐질환이 보고되지 않음. 	mRNA COVID-19
2	Kono et al. (2021) (2022)	<ul style="list-style-type: none"> 일본에서 66세 남성이 mRNA 코로나19백신(BNT162b2) 2차 접종 2일 후 발열, 기침, 병감, 저산소혈증 증상을 보임. 코로나19백신 접종 후 간질성 폐질환이 아시아인에서 더 흔하게 발생할 수 있음. 코로나19백신 접종 관련 간질성 폐질환은 특히 아시아에서 과소될 수 있으므로 진단 시에 고려해야함. 	BNT162b2 (화이자)
3	Alison et al (2022)	<ul style="list-style-type: none"> 코로나19백신 접종 후 간질성 폐질환의 원인은 알 수 없으나, drug-induced 간질성 폐질환은 폐포 세포 또는 폐포 모세관 내피에 대한 직접적인 폐 손상 및 T세포 조절으로 인한 폐 손상으로 제안됨. 	-
4	Solmaz et al (2022)	<ul style="list-style-type: none"> 미국에서 72세 휴막실질 탄력섬유증 환자는 모더나(mRNA) 2차접종 후 기침, 호흡곤란 및 저산소증을 보였으며, 고용량 corticosteroid 와 tocilizumab 사용하였으나 사망함. 	모더나
5	You et al. (2023)	<ul style="list-style-type: none"> 대한민국 21개의 referral hospital에서 2021.2.27. ~ 2021.10.30. 동안 보고된 백신 관련 폐렴(pneumonitis; 간질성 폐렴 또는 기저 간질성 폐질환의 악화)으로 진단된 46개 보고건을 대상으로 수행된 설문조사연구임. 코로나19백신과 연관된 간질성 폐렴의 기전은 현재까지 알려지지 않았으며, 다양한 기전들이 drug-induced 폐렴에 기여될 수 있음. 폐 세포 또는 폐포 내피 세포에 대한 세포 독성으로 인한 폐 손상과 T세포 매개 반응으로 인한 폐 손상이 있음. 본 연구에서는 BAL fluid 분석에서 림프구증가증과 코르티코스테로이드에 대한 반응으로 코로나19백신 접종 관련 폐렴은 면역 매개 폐 손상을 시사함. 	화이자, 아스트라제네카, 모더나, 얀센

2. 역학적 근거(epidemiologic evidence) 문헌 평가

번호	저자, 발행연도	주요내용	백신 종류
1	Park et al. (2022)	<ul style="list-style-type: none"> 2020.12.14. ~ 2021. 6. 9. WHO global pharmacovigilance database VigiAccess를 이용하여 코로나19백신 관련 간질성 폐질환(single diagnosis code) 84건 확인함. 	-
2	Sgalla et al. (2022)	<ul style="list-style-type: none"> 이탈리아 referrer center 2021.01.~2021.12 동안 특발성 폐섬유로 입원한 26명 환자를 대상으로 조사함. 4명의 환자는 코로나19백신(화이자) 접종 후 발생하였으며, 이 중 2명(50%) 사망함. 코로나19백신 접종 이 특발성 폐질환의 잠재적 트리거 역할을 할 수 있으며, 백신접종 후 특발성 폐질환 환자의 주의깊은 모니터링 전략 요구됨. 	화이자
3	You et al. (2023)	<ul style="list-style-type: none"> 대한민국 21개의 referral hospital에서 2021.2.27. ~ 2021.10.30. 동안 보고된 백신 관련 폐렴(pneumonitis; 폐렴 또는 기저 간질성 폐질환의 악화)으로 진단된 46개 보고건을 대상으로 수행된 설문조사연구임. 코로나19백신 접종 후 37%(17명)는 기저 간질성 폐질환의 악화 진단됨. *특발성 폐섬유(10명), 특발성 비특이적 간질성 폐렴(2명), 특발성 폐섬유증 의심(2명), 류마티스 관절염과 관련된 간질성 폐질환(1명), 쇼그렌 증후군과 관련된 간질성 폐질환(1명), 간질성 폐 이상(1명). 	화이자, 아스트라제네카 모더나, 얀센
4	본 연구 CoVaSC (2023)	<ul style="list-style-type: none"> 대한민국 대규모 인구에서 자기대조환자군(self-controlled case series, SCCS) 연구설계를 적용하여 코로나19백신과 간질성폐질환 간의 연관성 평가를 수행하였음. 간질성폐질환으로 입원한 환자는 17,123명, 평균연령은 73.3세이며, 남성의 비율이 63.4%임. 관찰기간 내 위험구간 1~14일과 대조구간 대비 incidence rate ratio 0.81 (95% confidence interval 0.77 - 0.86))로 나타남. 이차분석 및 민감도분석 결과 일치 분석과 일치한 결과를 보임. 	화이자, 아스트라제네카 모더나, 얀센, 노바백스, 에스케이

3. 인과성 평가 프레임워크 적용 결과

구분	평가 결과					
	Strong	Inter-mediate	Low-Inter-mediate	Weak	Lacking	
기전적 평가	코로나19백신 접종 후 발생한 간질성 폐질환의 밝혀진 기전은 없으나, 기저 간질성 폐질환에서의 악화의 보고가 되고 있음. 주로 우리나라와 일본에서 추정되는 증례가 보고됨(Lacking)					
역학적 평가	High (increased risk)	High (decreased risk or no effect)	Moderate (increased risk)	Moderate (decreased risk or no effect)	Limited	Insufficient
	CoVaSC 자기환자대조군 연구 결과 비교구간 대비 위험구간에서 낮은 IRR을 보였으나, 그 외 백신 접종 후 간질성 폐질환에 대한 인구집단 연관성 평가 연구는 없음.					
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					
	(I) Evidence is inadequate to accept or reject a causal relationship 근거가 인과관계를 인정하거나 거부하기에 부적절함					
	(FR) Evidence favors rejection of a causal relationship 근거가 인과관계의 거부를 선호함					
	기전적 평가 결과와 역학적 평가 결과를 종합하여 백신 유해사례 인과성 평가 프레임워크를 적용하였을 때, 코로나19백신과 간질성 폐질환의 인과성으로 현재로서는 관련성이 근거가 인과관계를 인정하거나 거부하기에 부적절하다고 평가할 수 있음.					