

「2022년도 코로나19백신안전성및평가연구센터운영」
아나필락시스 분석 결과보고서

2023.04.27.



코로나19백신안전성연구센터
COVID-19 Vaccine Safety Research Center



대한민국의학한림원
National Academy of Medicine of Korea

■ Abstract

- 코로나19백신 접종 이후 아나필락시스 발병 사례가 보고됨에 따라, 역학적 분석을 통해 백신 차수와 백신 종류에 따른 백신 안전성에 대한 결과를 도출해내는 것이 필요하여 질병관리청과 국민건강보험공단 자료를 결합한 K-COV-N 데이터베이스를 활용하였다.
- 코로나19백신과 아나필락시스 간의 연관성을 평가하기 위하여 자기-대조 환자군 연구(Self-Controlled Case Series, SCCS) 설계를 이용하여 코로나19백신을 접종받은 사람에서 아나필락시스 발생 시 백신으로 인한 것이라 예상하는 ‘위험구간(접종 당일과 익일)’ 과 아나필락시스 발생 시 백신과 관련 없다고 예상하는 ‘대조구간(관찰기간 내 위험구간을 제외한 기간)’ 을 비교하였다.
- SCCS 분석 결과 코로나19백신 접종 후 1일 이내에 아나필락시스 발생위험도는 3.15(95% CI, 2.71-3.66)로 유의미한 위험의 증가가 관찰되었다.
- 접종 차수(백신 종류연령(30-39세 [6.86, 4.73-9.94]·성별(여성 [4.21, 3.47-5.11]) 소그룹 분석 및 위험발생 구간을 변경한 민감도 분석에서도 유의미한 위험의 증가가 관찰되었다.

Keywords: 코로나19, 코로나19백신, 아나필락시스, SCCS 연구설계

1. 관찰발생률/기대발생률

1) 분석방법

(1) 연구목적

- 코로나19 백신 접종과 아나필락시스 발생 간의 잠재적 가능성을 평가하기 위해 아나필락시스의 약 10년간 발생률 추세를 분석하여 2022년의 예상 발생률을 제시하여, 코로나19 백신 접종 이후 아나필락시스 발생률이 변화하였는지 확인하고자 함.

(2) 자료원

- 본 연구에서는 통계청에서 KOSIS(Korean Statistical Information Service)를 통해 제공되고 있는 연도별 주민등록연앙인구 자료와 국민건강보험공단의 청구데이터베이스(2012.01.01. ~ 2022.10.31) 자료원을 활용하여 조사하였음.

(3) 연구대상

- 2012년 1월부터 2022년 10월까지 월별 건강보험 청구자료 내에서 주상병 또는 모든 부상병에 아나필락시스로 입원하거나 응급실 진료 이력이 있는 경우로 자세한 내용은 아래와 같음.

아나필락시스	
정의	입원 또는 응급실 환경에서 주상병 또는 모든 부상병으로 아나필락시스를 진단 받은 환자
ICD-10	(T78.2) 상세불명의 아나필락시스 쇼크 (T88.6) 적절히 투여된 올바른 약물 또는 약제의 유해작용에 의한 아나필락시스쇼크
NDC	Epinephrine (152630BIJ, 669401BIJ, 669402BIJ)
제외 기준	확인된 아나필락시스 발생 1년 이전 아나필락시스를 주상병 또는 부상병으로 입원 또는 응급실 진단 이력이 있는 환자

(4) 연구방법

- 연도별 조발생률 산출
 - 아나필락시스의 연간 발생 수를 연도별 통계청 주민등록연앙인구로 나누어, 인구 10만 명당 조발생률을 산출하였음.
- ARIMA 분석
 - 자기회귀통합이동평균 모델을 사용하여 2013년 1월부터 2021년 2월까지 관찰된 발생률로 2021년 3월부터 2022년 10월까지의 예측 모델을 구성하였음.

2) 분석결과

○ 연도별 아나필락시스 조발생률

- 총 코로나19 백신 접종 129,956,027건 중 백신 접종 당일과 다음날 발생한 아나필락시스 발생건 수는 188건으로, 100만 접종건 당 아나필락시스 발생률은 1.45건이었음.
- 연도별 아나필락시스 조발생률은 2013년부터 2022년까지 감소하는 추세이며, 코로나19 백신 접종 이전 2020년 10만명 당 25.2명 대비 백신 접종 이후 2021년 19.5명과 2022년 15.7명으로 감소하였음.

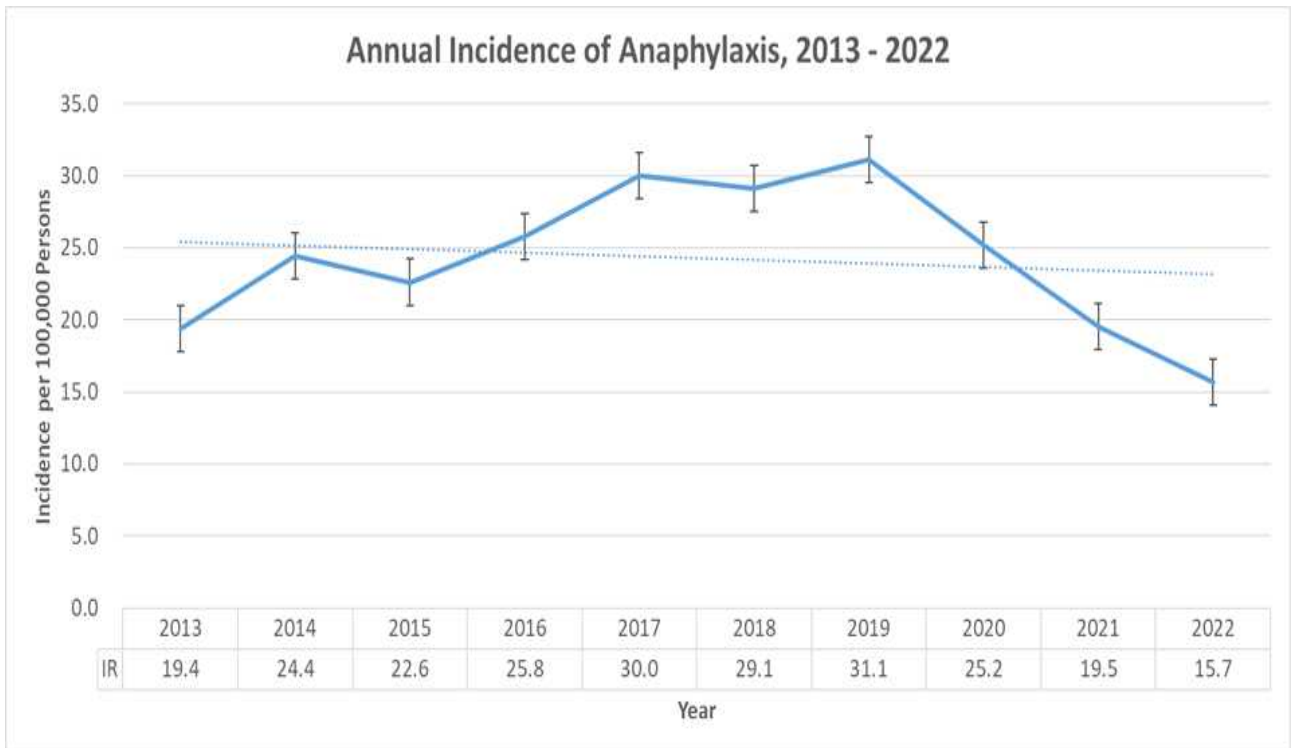
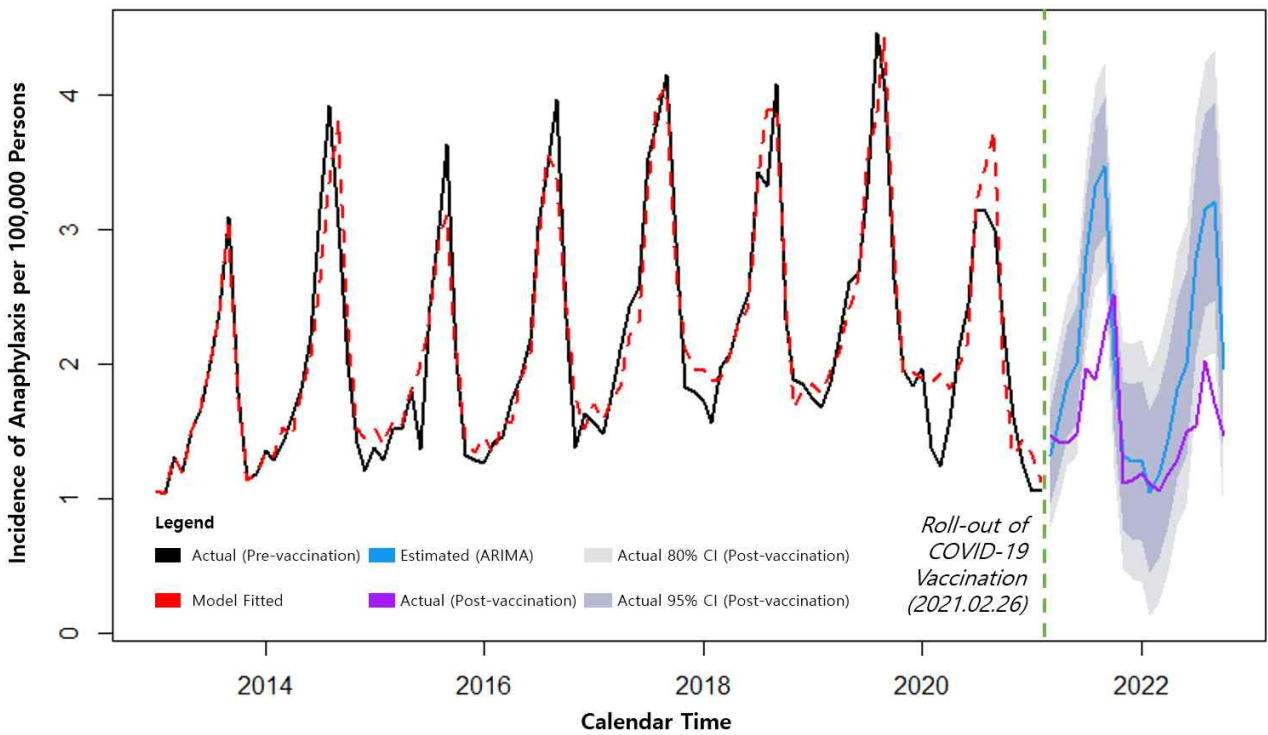


그림. Annual Incidence of Anaphylaxis per 100,000 Persons in South Korea from 2013 to 2022

○ ARIMA 분석

· 자기회귀통합이동평균 모델을 사용하여 2013년 1월부터 2021년 2월까지 관찰된 발생률로 2021년 3월부터 2022년 10월까지의 예측 모델을 구성한 결과, 코로나19 백신 접종 이후 아나필락시스의 실제 발생률(보라색)은 기대 발생률(파란색) 보다 낮은 것으로 확인되었음. 즉, 코로나19 백신 접종으로 인해 아나필락시스 발생률이 인구집단에 더 높아지지 않았으며, 오히려 반대로 더 감소한 것으로 관찰됨.

Actual and ARIMA-Estimated Incidence of Anaphylaxis Cases, 2013 - 2022



*Estimated from March 2021 to October 2022 using ARIMA based on actual observations from January 2013 to February 2021

그림. Actual and ARIMA-Estimated Incidence of Anaphylaxis Cases per 100,000 Persons in South Korea from 2013 to 2022

2. 연관성분석

1) 연구방법

(1) 연구목적 및 연구방법

- 우리나라 인구에서 코로나19 백신 접종 후 아나필락시스의 발생위험 평가를 위하여 자기-대조 환자군 연구(Self-Controlled Case Series, SCCS)를 수행하였음.
- 역학 5분과에서 코로나19백신 아나필락시스 위험평가 분석 프로토콜을 개발하였고, 임상위원회(염호기 교수, 이성순 교수)의 검토 후 최종 프로토콜을 개발하였음.

(2) 자료원

- 질병관리청 코로나19 접종 등록 정보(2021.02.26. ~ 2022.10.31.)와 국민건강보험공단의 청구 데이터베이스 연계 자료원(2002.01.01. ~ 2022.10.31.)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.

- 코로나19 백신 1차 접종 당일 행정연령(출생년도 기준) 기준 18세 이상
- 2021년 2월 26일부터 2022년 3월 1일 사이 코로나19 백신 1차 이상 접종자
- 2021년 2월 26일부터 2022년 10월 31일 사이 아나필락시스로 진단 받은 환자

- 연구대상 가운데 다음 기준에 해당하는 사람은 제외하였음.

- 외국인
- 코로나19 백신 임상시험 대상자
- 국외접종자(한 번이라도 국외 접종인 경우)
- 코로나19백신 접종 정보 누락자(1차 접종 누락, 2차 접종 기록 존재)
- 코로나19백신 접종 권고사항과 큰 차이가 있는 경우(ex. 1, 2차 접종 일자 동일)
- 코로나19백신 접종 이전 365일 이내 아나필락시스 진단 과거력
- 코로나19백신 1차 접종 이후 240일 이내 아나필락시스가 발생하지 않은 환자

(4) Exposure

- 본 연구에서는 관찰기간(2021.02.26. ~ 2022.03.01.) 내 접종 4차까지 고려한 코로나19 백신 접종을 노출로 정의하였음.
- 이때 분석대상 백신의 종류 및 세부사항은 다음과 같음.

제조회사	접종 차수	권장 접종 간격
모더나(Moderna)	2회	28일
옥스퍼드 대학-아스트라제네카(Oxford University-AstraZeneca)	2회	4~12주
얀센(Johnson&Johnson's Janssen)	1회	-
화이자-바이오엔테크(Pfizer-BioNTech)	2회	21일 (~42일)
노바백스(Novavax)	2회	21일

- 추가적으로 교차접종에 대한 빈도를 파악함.

(5) Outcome

- 본 연구에서는 코로나19 백신 접종 후 입원 또는 응급실에서 아나필락시스 발생 환자를 주상병에서 아나필락시스 관련 상병으로 청구된 환자이며, 동일 명세서 내 에피네프린 처방이 있는 경우로 정의하였음.

아나필락시스 진단 ICD-10 code
(T78.2) 상세불명의 아나필락시스 쇼크 (T88.6) 적절히 투여된 올바른 약물 또는 약제의 유해작용에 의한 아나필락시스쇼크
에피네프린 처방 NDC code
Epinephrine (152630BIJ, 669401BIJ, 669402BIJ)

- 아나필락시스 재발은 outcome에 포함하지 않음.

(6) 연구설계 및 분석방법

○ SCCS(Self-Controlled Case Series Study)

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

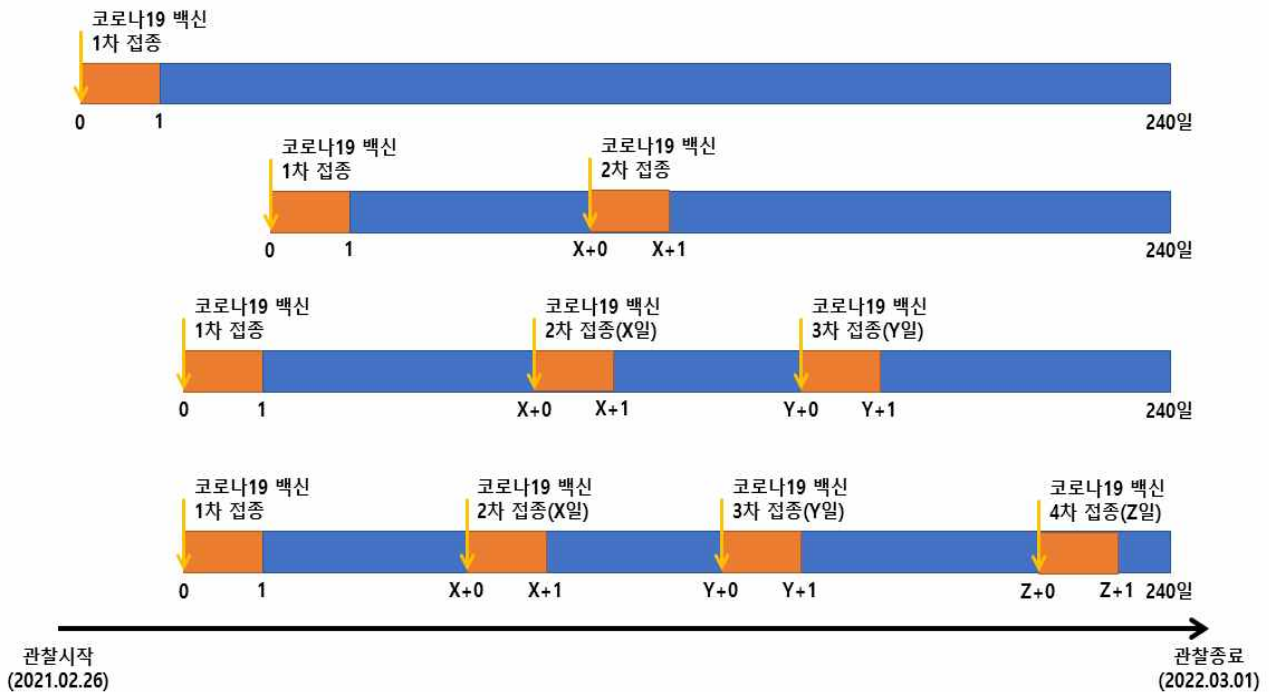


그림. SCCS 연구 설계 모식도

○ 기술분석

- 분석에 포함된 아나필락시스 진단 환자 연령, 성별 등 인구사회학적 특성에 따른 기술 분석을 수행하였음.

○ 일차 분석(Primary analysis)

- SCCS 연구설계를 기반으로 조건부 포아송 회귀분석을 이용하여 예방접종 후 위험구간에서 아나필락시스의 발생률을 관찰기간 내 대조구간에서의 아나필락시스의 발생률과 비교함으로써 발생률비(incidence rate ratio, IRR)를 산출하였음. 이때 관찰구간은 240일, 위험구간은 1차, 2차 및 모든 차수의 코로나19 백신 접종 후 0~1일로 동일하게 설정하였으며, 비교기간은 위험기간을 제외한 기간으로 설정하였음.
- 관찰기간 내 코로나19 감염 시 코로나 감염 시점에 추적관찰을 종료하며, 관찰기간 내 사망하는 경우 사망 시점에서 추적관찰을 종료하였음.

○ 이차 분석(Secondary analysis)

- 코로나19백신 접종 처수를 고려하여 아나필락시스 발생률을 분석하였음.

○ 소그룹 분석(Subgroup analysis)

- 아나필락시스 발생일로부터 가장 최근에 접종받은 백신종류, 인구학적 특성 및 아나필락시스 발생에 영향을 미칠 수 있는 특성에 따라 군을 나누어 소그룹 분석을 실시하였으며 이때 소그룹 분석에 이용된 특성은 다음과 같음.

① 아나필락시스 발생일로부터 가장 최근에 접종받은 백신종류 : 화이자, 모더나, 얀센, 아스트라제네카, 노바백스

② 연령군 : 18-29세 / 30-39세 / 40-49세 / 50-59세 / 60-69세 / 70-79세 / 80세 이상

③ 기저질환 : 동반상병지수(Charlson Comorbidity Index) 5점 이상과 미만

<ul style="list-style-type: none">· Comorbidities (접종 이전 1년) Diabetes, Hypertension, Asthma, Myocardial infarction Congestive heart failure, Cerebrovascular disease Chronic pulmonary disease, Chronic liver disease Chronic kidney disease, Rheumatoid arthritis, AIDS/HIV Malignancy, Metastatic solid tumor, Organ transplantation

④ 사회경제학적 수준 : 건강보험 가입자 / 의료급여 대상자

⑤ 지역

○ 민감도 분석(Sensitivity analysis)

- 일차 분석에서 위험기간의 길이를 접종 후 0~2일, 0~4일, 0~7일로 설정하여 코로나19 예방접종 후 위험구간에서 아나필락시스의 위험을 관찰기간 내 대조구간에서의 아나필락시스 발생률과 비교함으로써 발생률비를 산출하였음.
- 일차 분석에서 대상으로 했던 인구집단 중 아나필락시스 진단 후 7일 이내 사망한 환자를 제외하여 코로나19 예방접종 후 위험구간에서 아나필락시스의 위험을 관찰기간 내 대조구간에서의 아나필락시스 발생률과 비교하여 발생률비를 산출하였음.
- 일차 분석에서 대상으로 했던 인구집단 중 코로나19 예방접종 이전 90일 기간에 코로나19 감염자를 제외하여 예방접종 후 위험구간에서 아나필락시스의 위험을 관찰기간 내 대조구간에서의 아나필락시스 발생률과 비교하여 발생률비를 산출함.

2) 분석결과

(1) 연구대상자 산출

- 2021년 2월 26일부터 2022년 3월 1일 사이 코로나19 백신 1차 접종 당일 행정연령(출생년도 기준) 기준 18세 이상 성인 중 2021년 2월 26일부터 2022년 10월 31일 사이에 아나필락시스를 진단 받은 환자는 19,467명이었음.
- 제외기준에 만족하는 사람을 제외한 관심 연구대상자인 코로나19 백신 접종 후 아나필락시스 발생한 환자는 2,756명이었음. 해당 대상자들은 아나필락시스를 입원 또는 응급실에서 주상병으로 아나필락시스 진단 받았으며, 동일 명세서에 에피네프린 처방 기록이 있는 대상자들임.

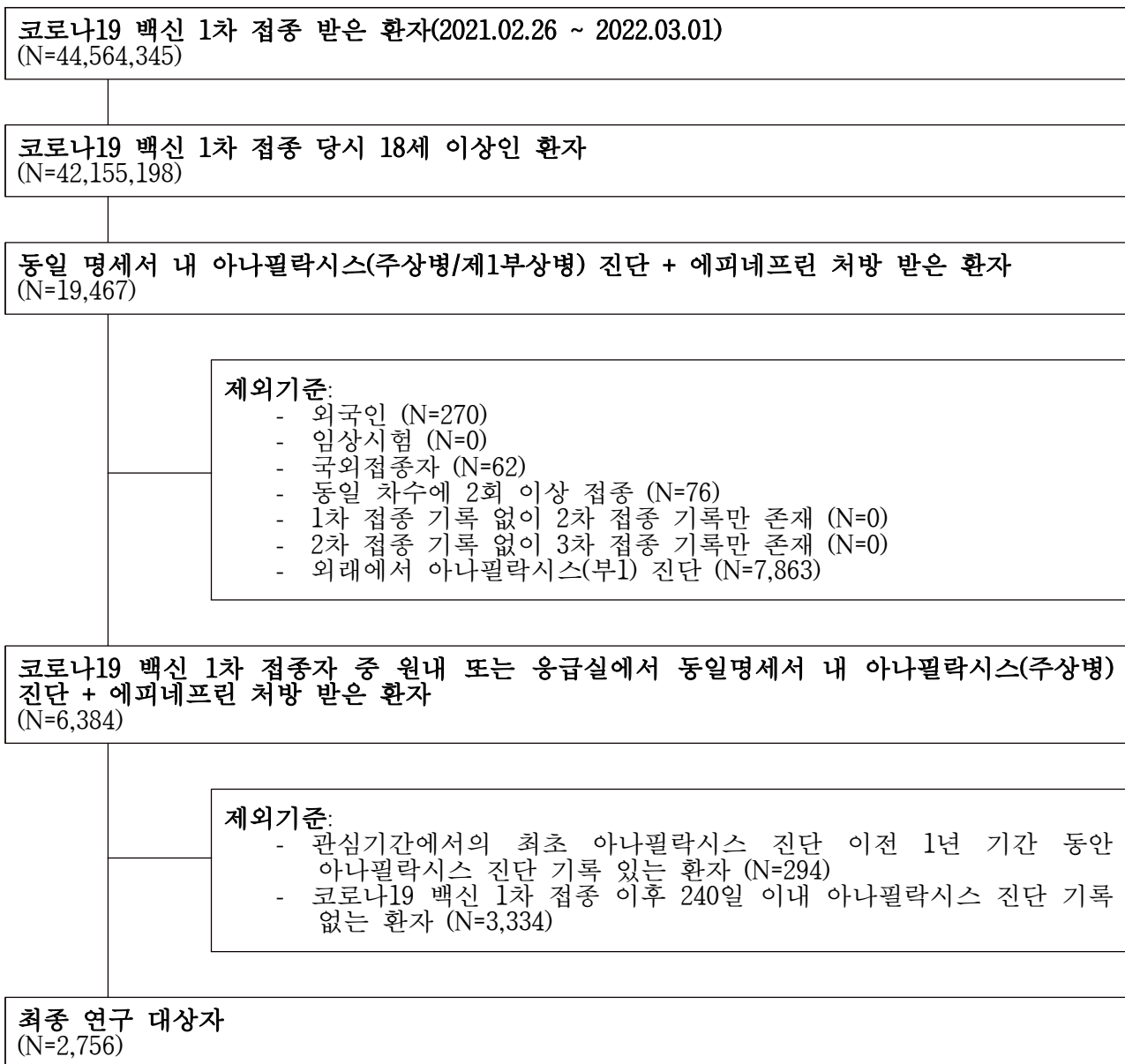


그림. Selection of study participants

(2) 기술분석

- 연구대상자 2,756명을 기반으로 코로나19 예방접종 후 위험구간에서 아나필락시스 발생한 환자(events in risk interval)와 대조구간(events in control interval)에서 발생한 환자에 대한 연령, 성별 등 인구사회학적 특성에 따른 기술분석을 수행함.
- 위험구간에 아나필락시스가 발생한 환자와 대조구간에 아나필락시스가 발생한 환자의 인구사회학적 특성 및 약물사용력에 통계적으로 유의한 차이가 있는지 연속형 변수는 t-test, 범주형 변수는 카이제곱검정을 이용하여 검정하였음.
- 위험기간에 아나필락시스 발생한 188명의 평균나이는 46.5세였으며, 대조기간에 발생한 2,568명의 평균나이는 52.8세였음. 위험기간에 아나필락시스 발생한 188명 중 40-49세군이 가장 많았고 70-79세군이 가장 적었으며, 대조기간에 발생한 2,568명 중 60-69세가 가장 많았고 80세 이상 군이 가장 적었음.
- 위험기간에 아나필락시스 발생한 188명 중 62.8%는 여성이었으나, 대조기간에 발생한 2,568명 중 여성의 비율은 47.7%였음.
- 위험기간에 아나필락시스 발생한 188명 중 의료급여 대상자가 6.4%로 대조기간에 발생한 2,568명의 3.0%보다 약 2배 이상 비율이 더 높았음.

표 5. Baseline Characteristics of Anaphylaxis Cases Administered with COVID-19 Vaccines, Stratified by Exposure Windows

	Risk Window		Control Window		P
	N	%	N	%	
Total	188	100	2568	100.0	
Age, years (mean, SD)	46.5	17.4	52.8	16.1	<.0001
18-29	37	19.7	315	12.3	<.0001
30-39	34	18.1	241	9.4	
40-49	40	21.3	371	14.4	
50-59	30	16.0	645	25.1	
60-69	29	15.4	653	25.4	
70-79	8	4.3	262	10.2	
80+	10	5.3	81	3.2	
Sex					
Male	70	37.2	1343	52.3	<.0001
Female	118	62.8	1225	47.7	
Health insurance type					

NHI	176	93.6	2492	97.0	0.0100
Medical aid	12	6.4	76	3.0	
Region of residence					
Metropolitan	118	62.8	1528	59.5	0.3784
Rural	70	37.2	1040	40.5	
Comorbidities					
CCI (mean, SD)	1.4	2.2	1.5	1.9	0.7999
CCI <5	173	92.0	2379	92.6	0.7544
CCI ≥5	15	8.0	189	7.4	
Myocardial infarction	2	1.1	29	1.1	0.9345
Congestive heart failure	7	3.7	105	4.1	0.8065
Peripheral vascular disease	27	14.4	341	13.3	0.6735
Cerebrovascular disease	12	6.4	178	6.9	0.7745
Dementia	6	3.2	85	3.3	0.9301
Chronic pulmonary disease	37	19.7	449	17.5	0.4456
Rheumatic disease	4	2.1	86	3.3	0.3631
Peptic ulcer disease	44	23.4	539	21.0	0.4338
Mild liver disease	51	27.1	613	23.9	0.3135
Diabetes mellitus	28	14.9	518	20.2	0.0797
Diabetic complications	10	5.3	143	5.6	0.8854
Hemiplegia or paraplegia	0	0.0	14	0.5	0.3101
Renal disease	5	2.7	49	1.9	0.4730
Cancer	9	4.8	170	6.6	0.3250
Serious liver disease	0	0.0	4	0.2	0.5881
Solid/metastatic tumor	1	0.5	16	0.6	0.8776
HIV infection	0	0.0	1	0.0	0.7867

CCI, Charlson Comorbidity Index Score; HIV, Human Immunodeficiency Virus; NHI, National Health Insurance; SD, standard deviation

- 위험기간에 아나필락시스 발생한 188명과 대조기간에 아나필락시스 발생한 2,568명의 코로나19 백신 접종 차수별 백신 종류는 아래 표와 같음.
- 위험과 대조기간 무관하게 코로나19 백신 1차 접종을 가장 분율이 높은 백신은 화이자 백신이었으며, 두 번째로 높은 분율을 보인 백신은 아스트라제네카 백신이었음.

표 1. Distribution of COVID-19 Vaccines, Stratified by Dose and Exposure Windows

	Risk Window	Control Window	P
First dose type			0.4377
Pfizer-BioNTech	100	1201	
Novavax	0	2	
Moderna	27	358	
Janssen	4	68	
AstraZeneca	57	939	
Second dose type			<0.0001
Pfizer-BioNTech	65	1309	
AstraZeneca	16	128	
Moderna	1	8	
Pfizer-BioNTech	48	1173	
Novavax	2	6	
Moderna	1	2	
Novavax	0	2	
Pfizer-BioNTech	1	2	
Moderna	16	346	
Moderna	16	346	
AstraZeneca	26	794	
AstraZeneca	26	794	
Not vaccinated	79	113	
AstraZeneca	15	17	
Janssen	4	68	
Moderna	9	2	
Pfizer-BioNTech	51	26	

Third dose type			<0.0001
Pfizer-BioNTech	36	1135	
AstraZeneca	2	192	
Moderna	1	8	
Pfizer-BioNTech	32	916	
Not vaccinated	1	19	
Novavax	0	2	
Moderna	0	1	
Novavax	0	1	
Moderna	26	783	
AstraZeneca	14	511	
Moderna	9	219	
Pfizer-BioNTech	1	5	
Not vaccinated	2	48	
Janssen	0	1	
Not vaccinated	0	1	
Not vaccinated	126	647	
AstraZeneca	10	91	
Moderna	6	118	
Novavax	2	5	
Pfizer-BioNTech	32	388	
Not vaccinated	76	45	
Fourth dose type			<0.0001
Pfizer-BioNTech	0	1	
Pfizer-BioNTech	0	1	
Not vaccinated	188	2567	
Janssen	0	1	
Moderna	26	783	
Novavax	0	2	
Pfizer-BioNTech	36	1134	
Not vaccinated	126	647	

(3) 일차 분석(Primary analysis)

- 코로나19 백신 접종 이후 위험구간과 대조구간에서의 아나필락시스 발생률을 비교하는 분석을 수행하였음.
- 모든 코로나19 백신 접종 이후 1일 내 위험구간에서 대조구간 대비 아나필락시스 IRR (95% CI)은 3.15 (2.71-3.66)로 나타났음.

(4) 이차 분석(Secondary analysis)

- 코로나19 백신 접종 차수를 고려한 아나필락시스 발생률을 분석한 결과, 코로나19 백신 1차 접종 이후 1일 위험구간에서 IRR (95% CI)은 4.98 (4.13-6.01)로 나타났으며, 코로나19 백신 2차 접종 이후 1일 위험구간에서 IRR (95% CI)은 2.83 (2.18-3.67)으로 감소하였음. 코로나19 백신 3차 접종의 경우, 백신 접종 이후 1일 위험구간에서 IRR (95% CI)은 1.16 (0.71-1.88)로 통계적 유의성이 사라졌으며, 코로나19 백신 4차 접종 이후 1일 위험구간에서 IRR (95% CI)은 위험구간에서 발생한 아나필락시스 건이 없어, IRR 산출이 불가하였음. 또한, 코로나19 백신 1/2차 접종 이후 1일 위험구간에서 IRR (95% CI)은 3.90 (3.34-4.57)로 1차와 2차 코로나19 백신 접종 사이의 값을 보였음.

표. Risk of Anaphylaxis within 1 Day of COVID-19 Vaccination, Overall and Stratified by Dose

	No. Event		Person-Years		IR		IRR (95% CI)		
	Risk	Control	Risk	Control	Risk	Control	IRR	LCI	UCI
Overall	188	2568	41.25	1773.01	4.56	1.45	3.15	2.71	3.66
1st dose	113	2568	15.66	1773.01	7.22	1.45	4.98	4.13	6.01
2nd dose	58	1825	14.58	1297.23	3.98	1.41	2.83	2.18	3.67
3rd dose	17	460	11.01	345.22	1.54	1.33	1.16	0.71	1.88
4th dose	0	1	0.01	0.05	0.00	20.29	NA		
1st/2nd dose	171	2568	30.24	1773.01	5.66	1.45	3.90	3.34	4.57

CI, Confidence Interval; IR, Incidence Rate; IRR, Incidence Rate Ratio; LCI, Lower Confidence Interval; UCI, Upper Confidence Interval

(5) 소그룹 분석(Subgroup analysis)

- 사전에 정의된 소그룹인 백신종류, 교차접종 여부, 성별, 연령군, 사회적경제학적 수준, 지역, 기저질환 등에 대해 코로나19 백신 접종 이후 위험구간 1일에 대해 대조구간에 비해 아나필락시스 발생률을 비교하였음.
- 모든 차수의 코로나19 백신을 동일한 종류로 접종 받았을 경우, 코로나19 백신 접종 이후 1일 위험구간에서 IRR (95% CI)은 3.98 (3.35-4.73)로 나타났으며, 차수 중 한번이라도 다른 백신 종류를 접종 받았을 경우 코로나19 백신 접종 이후 1일 위험구간에서 IRR (95% CI)은 1.77 (1.29-2.43)로 나타남. 동일 백신 종류 중, 모더나를 모든 차수에 접종 받은 경우 코로나19 백신 접종 이후 1일 위험구간에서 IRR (95% CI)은 3.01 (1.98-4.58)로 가장 낮았으며, 얀센 백신을 접종 받았을 경우 코로나19 백신 접종 이후 1일 위험구간에서 IRR (95% CI)은 20.46 (2.24-187.07)로 가장 높았음.
- 또한, mRNA 플랫폼 기반의 코로나19 백신을 접종 받았을 경우 코로나19 백신 접종 이후 1일 위험구간에서 IRR (95% CI)은 3.47 (2.88-4.17)로 나타났으며, mRNA 플랫폼이 아닌 코로나19 백신을 접종 받았을 경우 코로나19 백신 접종 이후 1일 위험구간에서 IRR (95% CI)은 15.03 (9.60-23.52)로 나타났음.

표. Risk of Anaphylaxis within 1 Day of COVID-19 Vaccination, Stratified by Vaccine Type

	No. Event		Person-Years		IR		IRR (95% CI)		
	Risk	Control	Risk	Control	Risk	Control	IRR	LCI	UCI
Vaccine Type (1)									
Homologous	148	1645	26.10	1154.48	5.67	1.42	3.98	3.35	4.73
Pfizer-BioNTech	98	1194	19.24	832.24	5.09	1.43	3.55	2.88	4.38
AstraZeneca	25	105	1.28	83.43	19.51	1.26	15.50	9.81	24.49
Moderna	24	339	5.49	233.28	4.37	1.45	3.01	1.98	4.58
Janssen	1	5	0.04	3.92	26.09	1.28	20.46	2.24	187.07
Novavax	0	2	0.05	1.62	0.00	1.23	NA		
Heterologous	40	923	15.15	618.53	2.64	1.49	1.77	1.29	2.43
Vaccine Type (2)									
≥1 mRNA	162	2456	39.87	1684.04	4.06	1.46	2.79	2.37	3.27
mRNA only	125	1554	25.09	1080.99	4.98	1.44	3.47	2.88	4.17
mRNA+Others	37	902	14.78	603.05	2.50	1.50	1.67	1.20	2.33
Non-mRNA	26	112	1.37	88.97	18.92	1.26	15.03	9.60	23.52

CI, Confidence Interval; IR, Incidence Rate; IRR, Incidence Rate Ratio; LCI, Lower Confidence Interval; UCI, Upper Confidence Interval

- 연령에 따라 아나필락시스 발생률의 차이가 있었으며, 나이가 30-39세인 군에서 IRR이 가장 높았으며, 두 번째로 높았던 연령군은 80세 이상 군이었음. (IRR (95% CI), 18-29세: 5.23 (3.67-7.45); 30-39세: 6.86 (4.73-9.94); 40-49세: 4.77 (3.41-6.66); 50-59세: 1.95 (1.35-2.82); 60-69세: 1.83 (1.26-2.66); 70-79세: 1.27 (0.62-2.58); 80세 이상: 5.35 (2.72-10.54))
- 성별에 대한 소그룹 분석의 결과, 여성에서 남성보다 더 높은 아나필락시스 위험이 있는 것으로 관찰됨 (IRR (95% CI), 여성: 4.21 (3.47-5.11); 남성: 2.20 (1.73-2.81)).

표 1. Risk of Anaphylaxis within 1 Day of COVID-19 Vaccination, Stratified by Age and Sex

	No. Event		Person-Years		IR		IRR (95% CI)		
	Risk	Control	Risk	Control	Risk	Control	IRR	LCI	UCI
Age, years									
18-29	37	315	5.06	225.24	7.32	1.40	5.23	3.67	7.45
30-39	34	241	3.62	175.92	9.39	1.37	6.86	4.73	9.94
40-49	40	371	6.02	265.97	6.65	1.39	4.77	3.41	6.66
50-59	30	645	10.39	435.93	2.89	1.48	1.95	1.35	2.82
60-69	29	653	10.64	437.84	2.73	1.49	1.83	1.26	2.66
70-79	8	262	4.17	173.36	1.92	1.51	1.27	0.62	2.58
80+	10	81	1.36	58.75	7.38	1.38	5.35	2.72	10.54
Sex									
Male	70	1343	21.31	901.39	3.28	1.49	2.20	1.73	2.81
Female	118	1225	19.93	871.61	5.92	1.41	4.21	3.47	5.11

CI, Confidence Interval; IR, Incidence Rate; IRR, Incidence Rate Ratio; LCI, Lower Confidence Interval; UCI, Upper Confidence Interval

- 사회적경제학적 수준인 건강보험 종류와 지역에 대한 소그룹 분석의 결과는 Main analysis와 유사하게 도출되었으며, 의료급여 대상자의 경우 아나필락시스 위험이 건강보험 수혜자 보다 더 높은 것으로 관찰됨 (IRR (95% CI), 의료급여: 6.69 (3.56-12.58); 건강보험: 3.04 (2.60-3.55)).

표 1. Risk of Anaphylaxis within 1 Day of COVID-19 Vaccination, Stratified by Insurance Type and Region

	No. Event		Person-Years		IR		IRR (95% CI)		
	Risk	Control	Risk	Control	Risk	Control	IRR	LCI	UCI
Insurance Type									
Health insurance	176	2492	39.91	1716.14	4.41	1.45	3.04	2.60	3.55
Medical aid	12	76	1.34	56.87	8.94	1.34	6.69	3.56	12.58
Region									
Metropolitan	118	1528	24.47	1063.95	4.82	1.44	3.36	2.77	4.06
Rural	70	1040	16.78	709.05	4.17	1.47	2.84	2.22	3.64

CI, Confidence Interval; IR, Incidence Rate; IRR, Incidence Rate Ratio; LCI, Lower Confidence Interval; UCI, Upper Confidence Interval

- 동반상병지수(Charlson comorbidity index)에 따라서 5점 미만인 경우 IRR (95% CI)이 3.13 (2.68-3.66), 5점 이상인 경우 3.34 (1.95-5.71)로 큰 차이가 없었음. 또한, 다른 기저 동반상병 유무에 따른 층화분석을 수행한 결과, 유의미한 차이가 관찰되지 않았음.
- 관찰기간 중 발생한 Pain Shock에 대한 소그룹분석을 진행한 결과, Pain Shock을 진단 받은 환자는 총 7명이었으며, 해당 환자들은 모두 대조기간에서 Pain Shock을 진단 받았었음.

표. Risk of Anaphylaxis within 1 Day of COVID-19 Vaccination, Stratified by Comorbidities

	No. Event		Person-Years		IR		IRR (95% CI)		
	Risk	Control	Risk	Control	Risk	Control	IRR	LCI	UCI
Charlson Comorbidity Index									
<5	173	2379	38.12	1641.50	4.54	1.45	3.13	2.68	3.66
≥5	15	189	3.13	131.50	4.80	1.44	3.34	1.95	5.71
History of Myocardial Infarction									
No	186	2539	40.78	1752.99	4.56	1.45	3.15	2.71	3.66
Yes	2	29	0.47	20.02	4.25	1.45	2.93	0.68	12.63
History of Congestive Heart Failure									
No	181	2463	39.55	1700.70	4.58	1.45	3.16	2.71	3.68
Yes	7	105	1.69	72.31	4.13	1.45	2.84	1.31	6.17
History of Peripheral Vascular Disease									
No	161	2227	35.66	1536.65	4.51	1.45	3.12	2.65	3.67
Yes	27	341	5.59	236.36	4.83	1.44	3.35	2.24	5.02
History of Stroke									
No	176	2390	38.34	1649.52	4.59	1.45	3.17	2.71	3.70
Yes	12	178	2.91	123.48	4.12	1.44	2.86	1.57	5.19
History of Dementia									
No	182	2483	39.86	1713.90	4.57	1.45	3.15	2.70	3.67
Yes	6	85	1.39	59.10	4.33	1.44	3.01	1.29	7.03
History of Chronic Pulmonary Disease									
No	151	2119	33.99	1462.20	4.44	1.45	3.07	2.59	3.63
Yes	37	449	7.26	310.81	5.10	1.44	3.53	2.51	4.97
History of Rheumatic Disease									
No	184	2482	39.87	1715.51	4.62	1.45	3.19	2.74	3.72
Yes	4	86	1.38	57.50	2.90	1.50	1.94	0.70	5.40
History of Peptic Ulcer Disease									
No	144	2029	32.35	1394.00	4.45	1.46	3.06	2.58	3.63
Yes	44	539	8.90	379.00	4.94	1.42	3.48	2.54	4.76

History of Mild Liver Disease									
No	137	1955	31.29	1348.86	4.38	1.45	3.02	2.53	3.60
Yes	51	613	9.95	424.15	5.12	1.45	3.54	2.65	4.74
History of Diabetes Mellitus									
No	160	2050	32.78	1419.87	4.88	1.44	3.38	2.87	3.98
Yes	28	518	8.47	353.14	3.31	1.47	2.25	1.53	3.32
History of Diabetic Complications									
No	178	2425	38.84	1672.97	4.58	1.45	3.16	2.71	3.69
Yes	10	143	2.40	100.03	4.16	1.43	2.91	1.52	5.57
History of Hemiplegia/Paraplegia									
No	188	2554	41.02	1764.22	4.58	1.45	3.17	2.72	3.68
Yes	0	14	0.22	8.79	0.00	1.59	NA		
History of Renal Disease									
No	183	2519	40.45	1738.49	4.52	1.45	3.12	2.68	3.64
Yes	5	49	0.80	34.52	6.25	1.42	4.41	1.71	11.34
History of Cancer									
No	179	2398	38.54	1656.36	4.64	1.45	3.21	2.75	3.74
Yes	9	170	2.71	116.65	3.32	1.46	2.28	1.15	4.52
History of Serious Liver Disease									
No	188	2564	41.19	1770.43	4.56	1.45	3.15	2.71	3.66
Yes	0	4	0.06	2.58	0.00	1.55	NA		
History of Solid/Metastatic Tumor									
No	187	2552	41.01	1762.80	4.56	1.45	3.15	2.71	3.66
Yes	1	16	0.24	10.20	4.25	1.57	2.71	0.33	22.26
History of HIV Infection									
No	188	2567	41.24	1772.36	4.56	1.45	3.15	2.71	3.66
Yes	0	1	0.01	0.65	0.00	1.54	NA		
History of Pain Shock									
No	188	2561	41.15	1768.55	4.57	1.45	3.16	2.71	3.67
Yes	0	7	0.10	4.46	0.00	1.57	NA		

CI, Confidence Interval; IR, Incidence Rate; IRR, Incidence Rate Ratio; LCI, Lower Confidence Interval; UCI, Upper Confidence Interval

(6) 민감도 분석(Sensitivity analysis)

- 위험발생 구간을 1일에서 2일, 4일, 7일로 정의한 경우 아나필락시스 발생위험이 본 분석과 유사한 트렌드로 보였으나, 위험발생 구간이 길어질수록 위험의 크기가 작아지는 경향을 보였음. 그러나, 위험발생 구간을 7일로 정의하였을 때도 코로나19 백신 접종 후 IRR (95% CI)이 1.75 (1.57-1.94)로 아나필락시스 위험이 약 2배 높았음.

㉞. Risk of Anaphylaxis Following COVID-19 Vaccination that Varied the Risk Window Length

	No. Event		Person-Years		IR		IRR (95% CI)		
	Risk	Control	Risk	Control	Risk	Control	IRR	LCI	UCI
Primary (0-1 days)									
Overall	188	2568	41.25	1773.01	4.56	1.45	3.15	2.71	3.66
1st dose	113	2568	15.66	1773.01	7.22	1.45	4.98	4.13	6.01
2nd dose	58	1825	14.58	1297.23	3.98	1.41	2.83	2.18	3.67
3rd dose	17	460	11.01	345.22	1.54	1.33	1.16	0.71	1.88
4th dose	0	1	0.01	0.05	0.00	20.29	NA		
1st/2nd dose	171	2568	30.24	1773.01	5.66	1.45	3.90	3.34	4.57
Sensitivity (0-2 days)									
Overall	221	2535	61.86	1752.40	3.57	1.45	2.47	2.15	2.84
1st dose	124	2535	23.49	1752.40	5.28	1.45	3.65	3.05	4.37
2nd dose	74	1804	21.86	1284.65	3.38	1.40	2.41	1.91	3.04
3rd dose	23	454	16.49	339.73	1.39	1.34	1.04	0.69	1.59
4th dose	0	1	0.01	0.05	0.00	21.49	NA		
1st/2nd dose	198	2535	45.36	1752.40	4.37	1.45	3.02	2.61	3.49
Sensitivity (0-4 days)									
Overall	297	2459	103.03	1711.22	2.88	1.44	2.01	1.77	2.27
1st dose	150	2459	39.15	1711.22	3.83	1.44	2.67	2.26	3.14
2nd dose	113	1754	36.44	1259.51	3.10	1.39	2.23	1.84	2.69
3rd dose	33	443	27.43	328.79	1.20	1.35	0.89	0.63	1.27
4th dose	1	0	0.01	0.04	73.05	0.00	NA		
1st/2nd dose	263	2459	75.59	1711.22	3.48	1.44	2.42	2.13	2.75
Sensitivity (0-7 days)									
Overall	409	2347	164.67	1649.59	2.48	1.42	1.75	1.57	1.94
1st dose	194	2347	62.64	1649.59	3.10	1.42	2.18	1.88	2.52
2nd dose	155	1686	58.30	1221.94	2.66	1.38	1.93	1.63	2.27

3rd dose	59	417	43.70	312.50	1.35	1.33	1.01	0.77	1.33
4th dose	1	0	0.02	0.03	45.66	0.00	NA		
1st/2nd dose	349	2347	120.94	1649.59	2.89	1.42	2.03	1.81	2.27

CI, Confidence Interval; IR, Incidence Rate; IRR, Incidence Rate Ratio; LCI, Lower Confidence Interval; UCI, Upper Confidence Interval

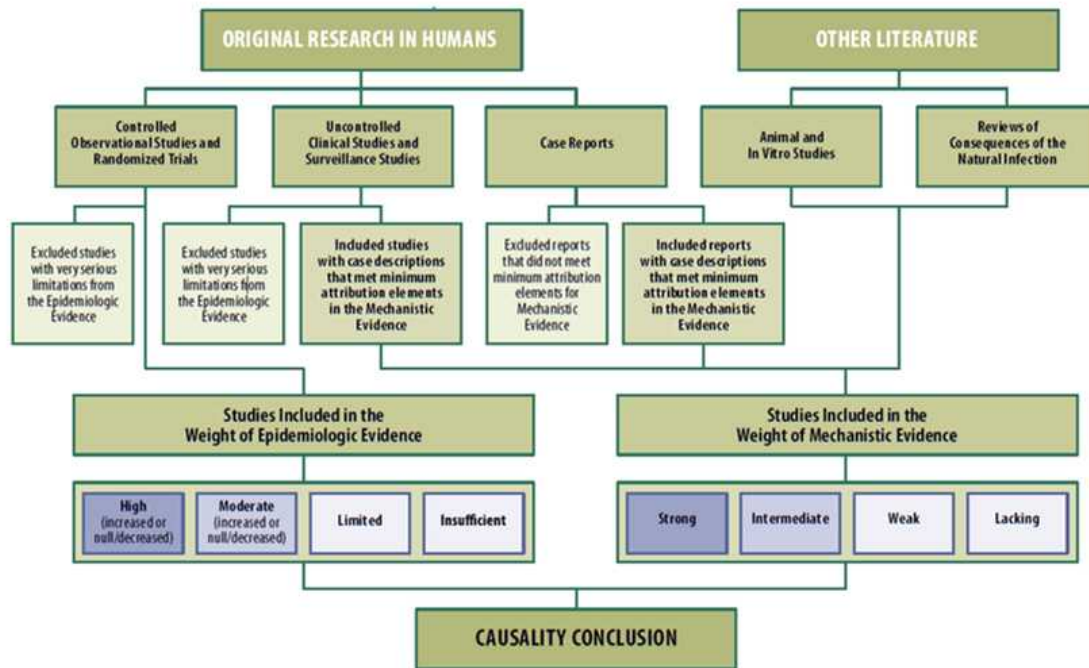
- 아나필락시스 발생 후 7일 이내 사망한 환자와 코로나19 백신 접종 이전 90일 동안 코로나19 감염 이력이 있는 환자를 제외한 민감도 분석결과에서도 본 분석과 유사한 결과를 보여, 본 분석의 강건함을 보여줌.

표 5. Risk of Anaphylaxis Following COVID-19 Vaccination that Varied the Study Population

	No. Event		Person-Years		IR		IRR (95% CI)		
	Risk	Control	Risk	Control	Risk	Control	IRR	LCI	UCI
Primary (0-1 days)									
Overall	188	2568	41.25	1773.01	4.56	1.45	3.15	2.71	3.66
1st dose	113	2568	15.66	1773.01	7.22	1.45	4.98	4.13	6.01
2nd dose	58	1825	14.58	1297.23	3.98	1.41	2.83	2.18	3.67
3rd dose	17	460	11.01	345.22	1.54	1.33	1.16	0.71	1.88
4th dose	0	1	0.01	0.05	0.00	20.29	NA		
1st/2nd dose	171	2568	30.24	1773.01	5.66	1.45	3.90	3.34	4.57
Sensitivity (Excluded deaths that occurred within 7 days of anaphylaxis diagnosis)									
Overall	171	2564	30.19	1771.44	5.66	1.45	3.91	3.35	4.58
1st dose	113	2564	15.64	1771.44	7.23	1.45	4.99	4.14	6.03
2nd dose	58	1821	14.55	1296.08	3.99	1.41	2.84	2.18	3.68
3rd dose	17	459	11.00	345.04	1.55	1.33	1.16	0.72	1.88
4th dose	0	1	0.01	0.05	0.00	20.29	NA		
1st/2nd dose	171	2564	30.19	1771.44	5.66	1.45	3.91	3.35	4.58
Sensitivity (Excluded individuals with COVID-19 within 90 days before vaccination)									
Overall	171	2568	30.24	1773.01	5.66	1.45	3.90	3.34	4.57
1st dose	113	2568	15.66	1773.01	7.22	1.45	4.98	4.13	6.01
2nd dose	58	1825	14.58	1297.23	3.98	1.41	2.83	2.18	3.67
3rd dose	17	460	11.01	345.22	1.54	1.33	1.16	0.71	1.88
4th dose	0	1	0.01	0.05	0.00	20.29	NA		
1st/2nd dose	171	2568	30.24	1773.01	5.66	1.45	3.90	3.34	4.57

CI, Confidence Interval; IR, Incidence Rate; IRR, Incidence Rate Ratio; LCI, Lower Confidence Interval; UCI, Upper Confidence Interval

백신 유해사례 인과성 평가 프레임워크



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

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

FIGURE S-2 Strength of evidence that determined the causality conclusions.

Adverse Effects of Vaccines: Evidence and Causality (2012)

1. 기전적 근거(mechanistic evidence) 문헌 평가

번호	저자, 발행연도	주요내용	백신 종류
1	Mahdiabadi S, et al. (2022) ¹⁾	<ul style="list-style-type: none"> 백신은 다양한 성분으로 구성되어 있으며, 그 중 일부는 과민 반응, 즉 아나필락시스 및 피부 알레르기 반응을 유발할 수 있어, 본 리뷰논문은 코로나19 백신으로 인한 알레르기 반응의 병태생리, 원인 성분으로 의심되는 성분에 대한 명시적인 개요를 파악하기 위해 PubMed, Medline, Google Scholar를 통해 체계적 문헌고찰을 수행함. 코로나19 백신으로 인한 알레르기 반응은 병태생리학적으로 주로 mRNA 플랫폼 기반의 코로나19 백신의 경우 폴리에틸렌글리콜(PEG), mRNA가 아닌 기존 플랫폼의 코로나19 백신의 경우 폴리소르베이트 80(P80) 부형제에 의해 발생하며, 이는 IgE 매개 반응과 과민 반응을 일으킬 수 있음. 	BNT162b2 mRNA-1273 ChAdOx1 Ad26.COVS
2	Beatriz Cabanillas et al. (2021) ²⁾	<ul style="list-style-type: none"> 코로나19 백신에 의한 아나필락시스 발생 상황에 대해 소개하고 백신 성분 중 아나필락시스를 일으킬 수 있는 성분들에 대해 소개함. PEG, PS 80, Tromethamine 등이 IgE 매개 반응 뿐만 아니라 다른 여러 면역기전에 의해 아나필락시스를 유발할 수 있음. 	BNT162b2 mRNA-1273 JNJ-78436735 Ad26.COVS
3	Muhammad Bilal Khalid et al. (2023) ³⁾	<ul style="list-style-type: none"> 코로나19 백신에 의한 아나필락시스의 pathophysiology를 소개하고 정리함. 코로나19 백신에 의한 아나필락시스는 대부분 Non-IgE mediated reaction에 의한 것임을 소개함 	BNT162b2 mRNA-1273 JNJ-78436735 Ad26.COVS
4	Lily Li et al. (2021) ⁴⁾	<ul style="list-style-type: none"> 약 53,000명의 병원 직원을 대상으로 백신 접종 후 3일간의 증상 발생을 조사함. 1차 접종에서 백신 접종 후 알레르기 의심 증상이 있는 환자에서도 2차 접종을 진행하여 경과를 확인함. 1차에서 증상이 있었던 환자 중 중증도에 따라 12.1% - 16.7%에서 재발한 것으로 나타남. 이는 코로나19 백신에 의한 과민반응이 non-IgE 매개 반응에 의한 부분이 많음을 의미함. 	BNT162b2 mRNA-1273
5	Anna R Wolfson et al. (2021) ⁵⁾	<ul style="list-style-type: none"> 코로나19 백신 접종 후 이상반응을 보인 환자를 대상으로 피부시험 시행 후 2차 접종을 진행한 연구임. 피부시험 양성 환자들이 2차를 증상 없이 진행한 경우가 상당한 비율을 차지했고 피부시험 음성 환자들에서 2차 접종에서 증상이 나타나는 경우도 있었음. 이는 피부시험의 유용성이 떨어지는 것을 의미함. 또한 코로나19 백신에 의한 과민반응에 non-IgE 매개 반응이 상당부분을 차지하고 있는 것을 알 수 있음. 	BNT162b2 mRNA-1273

1) Mahdiabadi S, Rezaei N. Anaphylaxis and allergic reactions to COVID-19 vaccines: A narrative review of characteristics and potential obstacles on achieving herd immunity. Health Science Reports. 2022;5(5):e787. doi:10.1002/hsr2.787

2) Cabanillas B, Akdis CA, Novak N. Allergic reactions to the first COVID-19 vaccine: A potential role of polyethylene glycol? Allergy. 2021;76(6):1617-1618. doi: 10.1111/all.14711.

3) Khalid MB, Frischmeyer-Guerrero PA. The conundrum of COVID-19 mRNA vaccine-induced anaphylaxis. J Allergy Clin Immunol Glob. 2023;2(1):1-13. doi: 10.1016/j.jacig.2022.10.003.

4) Li L, Robinson LB, Patel R, et al. Association of Self-reported High-Risk Allergy History With Allergy Symptoms After COVID-19 Vaccination. JAMA Netw Open. 2021;4(10):e2131034. doi:10.1001/jamanetworkopen.2021.31034

5) Wolfson AR, Robinson LB, Li L, et al. First-Dose mRNA COVID-19 Vaccine Allergic Reactions: Limited Role for Excipient Skin Testing. J Allergy Clin Immunol Pract. 2021;9(9):3308-3320.e.3. doi: 10.1016/j.jaip.2021.06.010.

2. 역학적 근거(epidemiologic evidence) 문헌 평가

번호	저자, 발행연도	주요내용	백신 종류
1	Klein NP, et al. (2021) ¹⁾	<ul style="list-style-type: none"> 미국의 Vaccine Safety Datalink 자료원을 이용, 2020.12.14. 부터 2021.06.26. 까지 화이자(BNT162b2), 모더나(mRNA-1273) 코로나19 백신 1차 또는 2차 접종 이후 아나필락시스 발생에 대한 분석을 수행함. 분석대상자 중 접종 받은 백신의 종류는 화이자(57%), 모더나(43%)이며 총 55건의 아나필락시스 발생을 확인함. 100만 접종 건 당 아나필락시스 발생률은 화이자 백신의 경우 4.8 (95% CI 3.2-6.9), 모더나 백신의 경우 5.1 (95% CI 3.3-7.6)이었으며, 여성에서 발생률이 더 높았음. 상대 위험도는 산출되지 않았음. 	BNT162b2 mRNA-1273
2	Wong CKH, et al. (2022) ²⁾	<ul style="list-style-type: none"> 홍콩 보건부의 코로나19 백신 접종 기록과 병원 전자건강기록 결합자료를 활용하여 코로나19 백신(시노백(CoronaVac)과 화이자(BNT162b2) 백신) 접종 후 여러 이상반응과의 연관성을 평가하기 위하여 SCCS를 수행함. 화이자 백신 1차 접종 대비 CoronaVac 백신 1차 접종 이후 2일 이내 아나필락시스 발생 위험이 유의하게 감소하였으며 (IRR 0.34, 95% CI 0.14-0.79), 2차 접종에 대한 결과는 발생 건수가 없어 산출 불가하였음. SCCS 연구에서 유의한 음의 연관성이 나타났지만, 코로나19 백신 종류 간의 아나필락시스 연관성을 파악하여 미접종 기간 대비 위험은 파악하기 어려움. 	BNT162b2 CoronaVac
3	Shavit R, et al. (2021) ³⁾	<ul style="list-style-type: none"> 이스라엘의 Sheba Medical Center 자료원을 이용하여 Pfizer BNT126b2 코로나19 백신 접종군 중 알레르기 고위험군 429 명에 대하여 코로나19 백신 접종 후 알레르기 이상반응 유행율을 파악함. 2020.12.17. ~ 2021.02.22. 사이에 코로나19 화이자 백신 1차 접종을 받은 알레르기 고위험군 중 70.9%는 여성이었으며, 평균 연령은 52세였음. 화이자 코로나19 백신 1차 접종 후 3명(0.7%)에서 아나필락시스 반응이 관찰되었으며, 2차 접종 이후 보고된 아나필락시스는 없었음. 상대 위험도는 산출되지 않았음. 	BNT162b2
4	Kim MA, et al. (2021) ⁴⁾	<ul style="list-style-type: none"> 국내 건강보험청구자료와 질병관리청의 코로나19 백신 접종자가 이상반응 자료 간 연계된 자료원을 활용하여 화이자 및 아스트라제네카 코로나19 백신 접종과 아나필락시스를 포함한 다양한 이상반응의 발생률을 평가함. 모든 코로나19 백신의 10만 건당 아나필락시스 발생률은 4.5 (아스트라제네카 7.4; 화이자 1.8)이었음. 상대 위험도는 산출되지 않았으며, 아나필락시스를 포함한 다른 이상반응에 대한 지속적인 모니터링이 필요하다고 결론내림. 	BNT162b2 Ad26.COVS
5	C o V a S C (2023)	<ul style="list-style-type: none"> 우리나라 인구에서 코로나19 백신 접종 후 아나필락시스의 발생위험 평가를 위해 SCCS 연구를 수행한 결과 입원/응급실의 동일 명세서 내에 아나필락시스 주상병 진단과 에피네프린 처방을 받은 환자는 총 2,756명이었음. 코로나19 백신 접종 이후 1일 내(접종 당일과 익일) 위험구간에서 대조구간 대비 아나필락시스 발생 IRR (95% CI)은 3.15 (2.71-3.66)로 나타났으며, 접종 차수별 IRR은 다음과 같음: 1차) 4.98 (4.13-6.01); 2차) 2.83 (2.18-3.67); 3차) 1.16 (0.71-1.88); 4차) 산출불가(아나필락시스 발생 0건). 	BNT162b2 mRNA-1273 Ad26.COVS ChAdOx1 NVX-CoV2373

3. 인과성 평가 (causality assessment)

구분	평가 결과					
	Strong	Inter- mediate	Low- Intermediate	Weak	Lacking	
기전적 평가	코로나19 백신 접종 후 아나필락시스 발생 사례가 여러 환자에서 보고되었으며, 사례 원인에 대한 전반적인 평가와 백신과 관련한 병태생리학적 기전이 있음 (Intermediate)					
역학적 평가	High (increased risk)	High (decreased risk or no effect)	Moderate (increased risk)	Moderate (decreased risk or no effect)	Limited	Insufficient
	코로나19 백신접종 후 부작용으로서 아나필락시스에 대한 인구집단 연관성 평가 연구는 매우 제한적임. 미국, 이스라엘, 한국 연구에서 아나필락시스 유병률 또는 발생률을 제시하고 있으며, 홍콩 연구에서는 백신 종류 간의 상대위험도만 제시하여 코로나19 백신과 아나필락시스 발생 간의 역학적 근거가 불충분하여 현재 근거를 바탕으로 결론짓기에 충분하다고 판단함. (Moderate (increased risk))					
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, 코로나19 백신과 아나필락시스의 인과성은 현재로서는 관련성이 근거가 인과관계의 수용을 선호한다(Evidence favors acceptance of a causal relationship) 고 평가할 수 있음.					

- 1) Akpandak I, Miller DC, Sun Y, Arnold BF, Kelly JD, Acharya NR. Assessment of Herpes Zoster Risk Among Recipients of COVID-19 Vaccine. JAMA Netw Open. 2022;5(11):e2242240. doi:10.1001/jamanetworkopen.2022.42240
- 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(6):e1004018. doi:10.1371/journal.pmed.1004018
- 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. 2021;4(8):e2122255. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2021.22255.
- 4) Kim MA, Lee YW, Kim SR, et al. COVID-19 Vaccine-associated Anaphylaxis and Allergic Reactions: Consensus Statements of the KAAACI Urticaria/Angioedema/Anaphylaxis Working Group. Allergy Asthma Immunol Res. 2021;13(4):526-544. doi:10.4168/air.2021.13.4.526