

「2022년도 코로나19백신안전성및평가연구센터운영」

급성 호흡곤란증후군

분석 결과보고서

2023.03.30.



코로나19백신안전성연구센터

COVID-19 Vaccine Safety Research Center



대한민국 의학한림원

National Academy of Medicine of Korea

급성호흡곤란증후군

■ Abstract

- ▶ 코로나19 진단 이후 급성호흡곤란증후군 발병 사례와 코로나-19 백신접종 이후 급성호흡곤란증후군 발생 사례가 일본 등에서 보고됨. 역학적 분석을 통해 한국에서의 백신 차수와 백신 종류에 따른 백신 안전성에 대한 결과를 도출해내는 것이 필요함.
- ▶ 코로나19백신과 급성호흡곤란증후군 간의 연관성을 평가하기 위하여 급성호흡곤란증후군의 국내 약 10년간의 발생추이를 확인하고, 코로나19백신 접종 후 급성호흡곤란증후군의 예상 발생률과 실관측된 발생률을 비교함. 또한, 자기-대조 환자군 연구(Self-Controlled Case Series, SCCS) 설계를 이용하여 코로나19백신을 접종받은 사람에서 급성호흡곤란증후군 발생 시 백신으로 인한 것이라 예상하는 ‘위험구간(접종 후 1-7일)’ 과 급성호흡곤란증후군 발생 시 백신과 관련 없다고 예상하는 ‘대조구간(관찰기간 내 위험구간을 제외한 기간)’ 을 비교함.
- ▶ 연구결과 인구 10만명 당 조발생률은 2013년 9.74명부터 2020년 8.81명으로 일정한 양상을 보여 왔으며, 2021년 11.23명으로 다소 증가하였음. 여기에는 코로나19 유행에 따른 Acute Lung Injury 발생 증가에 따른 급성호흡곤란증후군 증가 추세가 기여한 것으로 파악함.
- ▶ SCCS 분석 결과 접종 후 7일 이내에 급성호흡곤란증후군 발생위험도는 0.64배로 유의미한 위험의 증가가 관찰되지 않았음. 또한, 백신 차수별 분석, 민감도 분석, 소그룹분석에서 유의미한 위험의 증가가 관찰되지 않았음.

Keywords: 코로나19백신, 급성호흡곤란증후군, 자기-대조 환자군 연구

1. 급성호흡곤란증후군 발생률 추이 분석

1) 분석방법

(1) 연구목적

- 코로나19백신 접종과 급성호흡곤란증후군의 잠재적으로 가능성을 평가하기 위해 급성호흡곤란증후군의 약 10년간 발생률 추세를 분석하여 2022년의 예상 발생률을 제시하고, 실관측된 발생률과의 비교를 통해 백신 접종이 급성호흡곤란증후군 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(2012.01.01~2022.10.31) 자료원을 활용하여 조사하였음.

(3) 연구대상

- 2013년 1월부터 2022년 10월까지 월별 건강보험 청구자료 내에서 주상병 또는 모든 부상병에 급성호흡곤란증후군을 포함하여 입원 또는 응급실 방문한 경우로 정의하였음. 변경된 정의의 자세한 내용은 다음과 같음.

급성호흡곤란증후군 발생 정의	
정의	주상병 또는 모든 부상병으로 급성호흡곤란증후군을 진단명으로 입원 또는 응급실 방문한 환자
ICD-10 code	Adult respiratory distress syndrome (J80)
서식구분 및 시술코드	입원 (021, 071 (서식구분코드)) 응급실 (24 (진료과목, 응급의학과), _2 (입원도착경로구분, 응급실), V110, V1200, V1210, V1220, V1300, V1310, V1320, V1400, V1500, V1510, V1800, V1810, V1820, AC101, AC103, AC105(시술코드))
제외기준	확인된 급성호흡곤란증후군 진단 1년 이전 급성호흡곤란증후군을 주상병 또는 부상병으로 입원 또는 외래 청구 이력이 있는 환자

- 건강보험 청구자료 내에서 주상병 또는 모든 부상병에 급성호흡곤란증후군으로 진단받았으며, 급성호흡곤란증후군으로 입원 또는 응급실 방문하고, 급성호흡곤란증후군 관련 시술코드가 부여된 경우로 정의하였음. 변경된 정의의 자세한 내용은 다음과 같음.

급성호흡곤란증후군 발생 정의: 민감도분석 1	
정의	주상병 또는 모든 부상병으로 급성호흡곤란증후군을 진단명으로 입원 또는 응급실 방문하고, 아래 정의된 시술을 받은 환자
ICD-10 code	Adult respiratory distress syndrome (J80)
시술코드	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) 부분체외순환10시간초과익일부터[1일당] (O1903) 체외순환막형산화요법-시술당일 (O1904) 체외순환막형산화요법-익일 이후 [1일당]-10시간 초과 계속 사용 Conventional oxygen therapy (M0040) 산소흡입[1일당] High flow nasal cannula (M0046) 가온가습고유량비강캐놀라요법
제외기준	확인된 급성호흡곤란증후군 발생 1년 이전 급성호흡곤란증후군을 주상병 또는 부상병으로 입원 또는 외래 청구 이력이 있는 환자

- 건강보험 청구자료 내에서 주상병 또는 모든 부상병에 급성호흡곤란증후군으로 진단받았으며, 급성호흡곤란증후군으로 중환자실 입원 이력이 있는 경우로 자세한 내용은 아래와 같음.

급성호흡곤란증후군 발생 정의: 민감도분석 2	
정의	주상병 또는 모든 부상병으로 급성호흡곤란증후군을 진단명으로 중환자실 입원 이력이 있는 환자
ICD-10 code	Adult respiratory distress syndrome (J80)
서식구분코드	일반중환자실 (AJ100, AJ110-190, AJ200, AJ210-290, AJ300, AJ310-390, AJ500, AJ510-590)
제외기준	확인된 급성호흡곤란증후군 진단 1년 이전 급성호흡곤란증후군을 주상병 또는 부상병으로 입원 또는 외래 청구 이력이 있는 환자

- 또한, 급성호흡곤란증후군 대상자 중 급성호흡곤란증후군 진단 이전 코로나19 감염있는 환자를 제외한 경우를 추가 민감도분석하였음.

(4) 연구방법

- 월별/연도별 발생 수
 - 사례 정의에 따라 2013년 1월부터 2022년 10월까지 해당 질환으로 인한 입원 건수 등을 산출
- 조발생률 산출
 - 18세 이상 성인에서 급성호흡곤란증후군의 연간 발생 수를 연도별 통계청 주민등록연앙 인구로 나누어 인구 10만 명당 조발생률을 산출하였음.
- ARIMA 분석
 - 2013년 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 급성호흡곤란증후군 발생률 추이

· 급성호흡곤란증후군 월별 발생 수는 2013년 1월 417명부터 2022년 10월 498명이며, 통계청 연앙인구는 2013년 41,010,079명부터 2022년 43,889,026명이었음. 관찰기간동안 100,000명 당 조발생률은 가장 낮은 2015년 9월 0.5명부터 가장 높은 2022년 3월 1.72명이었음.

○ 연도별 급성호흡곤란증후군 조발생률

· 연도별 급성호흡곤란증후군 조발생률은 2013년부터 2020년까지 유사하게 관찰되었으나, 코로나 백신접종 시행 이전 2020년 8.81명과 백신접종 이후 2021년 11.23명으로 증가하였음.

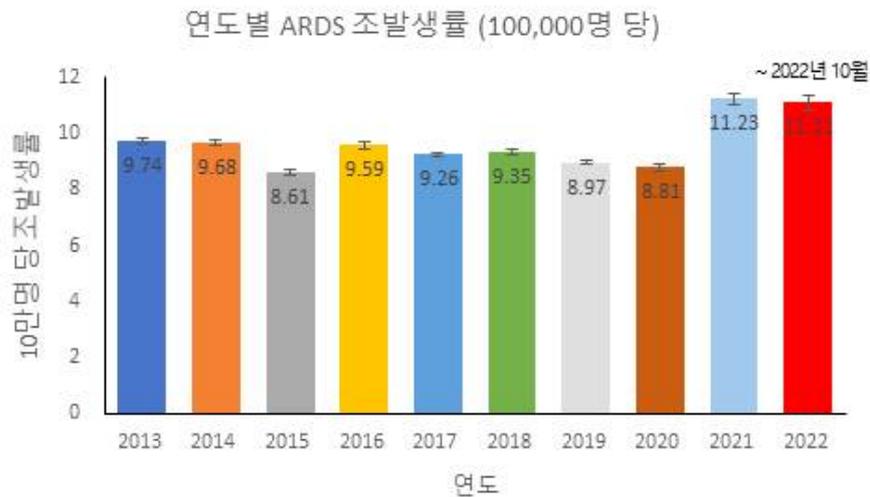


그림 연도별 급성호흡곤란증후군 조발생률

표 2013년 1월부터 2022년 10월까지 급성호흡곤란증후군 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
2013년 (41,010,079)	발생수 417	368	389	364	336	276	323	295	261	329	328	310	3,996
	조발생률 1.02	0.90	0.95	0.89	0.82	0.67	0.79	0.72	0.64	0.80	0.80	0.76	9.74
2014년 (41,465,551)	발생수 405	417	367	324	323	316	343	288	278	301	341	309	4,012
	조발생률 0.98	1.01	0.89	0.78	0.78	0.76	0.83	0.69	0.67	0.73	0.82	0.75	9.68
2015년 (41,888,603)	발생수 373	335	365	315	298	251	267	268	210	280	345	298	3,605
	조발생률 0.89	0.80	0.87	0.75	0.71	0.60	0.64	0.64	0.50	0.67	0.82	0.71	8.61
2016년 (42,275,441)	발생수 391	510	396	305	299	283	305	325	286	318	305	330	4,053
	조발생률 0.92	1.21	0.94	0.72	0.71	0.67	0.72	0.77	0.68	0.75	0.72	0.78	9.59
2017년 (42,633,715)	발생수 329	324	374	360	392	332	332	297	309	288	293	317	3,947
	조발생률 0.77	0.76	0.88	0.84	0.92	0.78	0.78	0.70	0.72	0.68	0.69	0.74	9.26
2018년 (42,983,146)	발생수 424	340	342	372	341	289	300	298	290	269	330	426	4,021
	조발생률 0.99	0.79	0.80	0.87	0.79	0.67	0.70	0.69	0.67	0.63	0.77	0.99	9.35
2019년 (43,294,927)	발생수 393	274	264	330	299	279	346	362	318	347	314	359	3,885
	조발생률 0.91	0.63	0.61	0.76	0.69	0.64	0.80	0.84	0.73	0.80	0.73	0.83	8.97
2020년 (43,538,942)	발생수 466	289	318	262	291	291	259	335	335	322	278	388	3,834
	조발생률 1.07	0.66	0.73	0.60	0.67	0.67	0.59	0.77	0.77	0.74	0.64	0.89	8.81
2021년 (43,744,537)	발생수 376	319	317	381	339	325	384	457	394	407	567	648	4,914
	조발생률 0.86	0.73	0.72	0.87	0.77	0.74	0.88	1.04	0.90	0.93	1.30	1.48	11.23
2022년 (43,889,026)	발생수 383	407	753	560	403	340	449	601	484	498			4,878
	조발생률 0.87	0.93	1.72	1.28	0.92	0.77	1.02	1.37	1.10	1.13			11.11

표 급성호흡곤란증후군 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 466	280	291	252	290	287	258	320	311	311	268	301	3,635
	조발생률 1.07	0.64	0.67	0.58	0.67	0.66	0.59	0.73	0.71	0.71	0.62	0.69	8.35
2021년 (43,744,537)	발생수 317	293	295	358	319	297	334	355	336	353	415	422	4,094
	조발생률 0.72	0.67	0.67	0.82	0.73	0.68	0.76	0.81	0.77	0.81	0.95	0.96	9.36
2022년 (43,889,026)	발생수 296	321	419	285	245	230	316	369	267	319			3,067
	조발생률 0.67	0.73	0.95	0.65	0.56	0.52	0.72	0.84	0.61	0.73			6.99

○ ARIMA 분석: 관찰발생률/기대발생률

· 예측된 모델에서 2021년 3월부터 2022년 10월까지 우리나라 전체 인구집단에서 급성호흡곤란증후군 발생률은 0.74건/100,000명/월, 해당기간 실제발생률 관측치는 1.04건/100,000명/월 이었음. 예측값 대비 실제 관찰값의 발생률비는 1.41 (95% 신뢰구간 1.37-1.46)로 유의한 차이를 나타내었음 (p <0.001).

- 급성호흡곤란증후군 진단 이전 코로나19 감염있는 환자를 제외한 경우 (민감도분석)

· 예측된 모델에서 2021년 3월부터 2022년 10월까지 우리나라 전체 인구집단에서 급성호흡곤란증후군 발생률은 0.72건/100,000명/월, 해당기간 실제발생률 관측치는 0.75건/100,000명/월 이었음. 예측값 대비 실제 관찰값의 발생률비는 1.04 (95% 신뢰구간 1.00-1.08)로 유의한 차이를 나타내었음 (p 0.03).

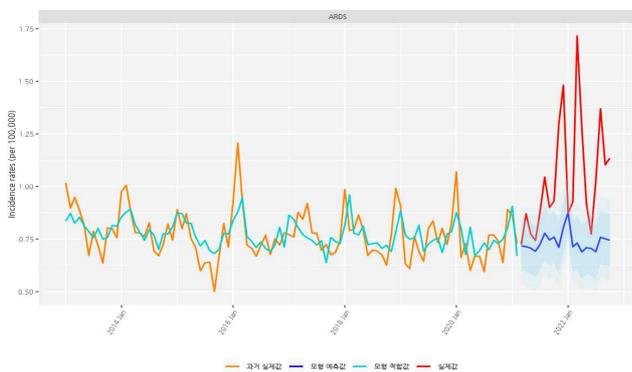


그림 2021년 3월-2022년 10월 급성호흡곤란증후군의 기대발생률과 실제발생률 (민감도분석1)

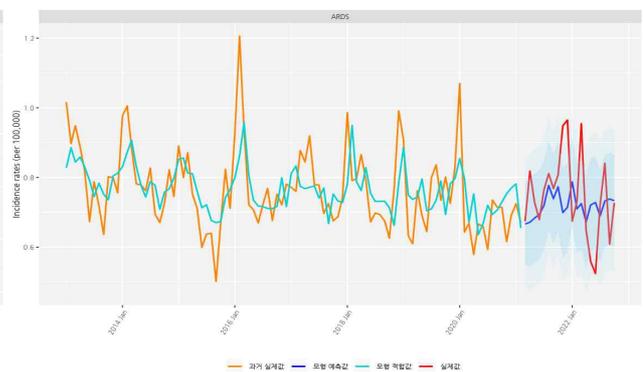


그림 2021년 3월-2022년 10월 급성호흡곤란증후군 진단 이전 코로나19 비감염 환자의 기대발생률과 실제발생률 (민감도분석1)

표 2021년 3월-2022년 10월 급성호흡곤란증후군의 기대발생률과 실제발생률

환자정의	실제발생률*	기대발생률*	발생률비 (95% CI)	p-value
전체 급성호흡곤란증후군	1.038	0.736	1.410 (1.366-1.456)	<0.001
급성호흡곤란증후군 진단 이전 코로나19 비감염 환자	0.748	0.719	1.040 (1.004-1.077)	0.027

*: 단위: (/100,000명/month)

· 또한 대부분의 성별, 연령별 세부군에서 기댓값 대비 높은 관측값이 측정되었으며, 월별로 나누어 분석한 결과에서도 기간 중 모든 월에서 기댓값 대비 유의하게 높은 값이 관찰되었음.

표 2021년 3월-2022년 10월 급성호흡곤란증후군의 기대발생률과 실제발생률 (성별, 연령별) (민감도분석1)

환자정의	실제발생률*	기대발생률*	발생률비 (95% CI)	p-value
전체 급성호흡곤란증후군				
남성				
18-29	0.107	0.099	1.076 (0.783-1.481)	0.696
30-39	0.195	0.152	1.286 (0.989-1.675)	0.061
40-49	0.307	0.237	1.297 (1.072-1.572)	0.007
50-59	0.720	0.665	1.082 (0.964-1.214)	0.183
60-69	1.761	1.254	1.404 (1.286-1.533)	<0.001
70-79	4.733	3.494	1.355 (1.255-1.462)	<0.001
80+	10.764	7.469	1.441 (1.332-1.560)	<0.001
여성				
18-29	0.088	0.101	0.877 (0.617-1.243)	0.494
30-39	0.204	0.158	1.294 (0.992-1.693)	0.058
40-49	0.254	0.213	1.194 (0.969-1.473)	0.097
50-59	0.372	0.304	1.226 (1.036-1.451)	0.017
60-69	0.946	0.497	1.902 (1.671-2.168)	<0.001
70-79	2.108	1.500	1.406 (1.265-1.562)	<0.001
80+	5.096	3.264	1.561 (1.435-1.699)	<0.001
급성호흡곤란증후군 진단 이전 코로나19 비감염 환자				
남성				
18-29	0.073	0.099	0.734 (0.514-1.043)	0.087
30-39	0.139	0.150	0.923 (0.692-1.230)	0.621
40-49	0.214	0.225	0.951 (0.770-1.176)	0.674
50-59	0.509	0.587	0.868 (0.762-0.988)	0.032
60-69	1.286	1.234	1.042 (0.948-1.146)	0.402
70-79	3.53	3.254	1.085 (0.999-1.179)	0.054
80+	8.025	7.075	1.134 (1.041-1.236)	0.004
여성				
18-29	0.059	0.101	0.589 (0.394-0.870)	0.007
30-39	0.130	0.158	0.824 (0.610-1.110)	0.212
40-49	0.163	0.212	0.769 (0.607-0.973)	0.028
50-59	0.268	0.300	0.894 (0.744-1.073)	0.236
60-69	0.667	0.488	1.368 (1.189-1.574)	<0.001
70-79	1.470	1.411	1.042 (0.927-1.170)	0.501
80+	3.621	3.249	1.114 (1.017-1.221)	0.019

*: 단위: (/100,000명/month)

○ 민감도분석 1 - 입원 중 산소치료 등 실시한 경우로 제한

- 월별 급성호흡곤란증후군 발생률 추이

· 급성호흡곤란증후군 월별 발생 수는 2013년 1월 399명부터 2022년 10월 1명이며, 통계청 연앙인구는 2013년 41,010,079명부터 2022년 43,889,026명이었음. 관찰기간동안 100,000명 당 조발생률은 가장 낮은 2015년 9월 0.47명부터 가장 높은 2022년 3월 1.65명이었음.

- 연도별 급성호흡곤란증후군 조발생률

· 연도별 급성호흡곤란증후군 조발생률은 2013년부터 2020년까지 유사하게 관찰되었으나, 코로나 백신접종 시행 이전 2020년 8.33명과 백신접종 이후 2021년 10.86명으로 증가하였음.

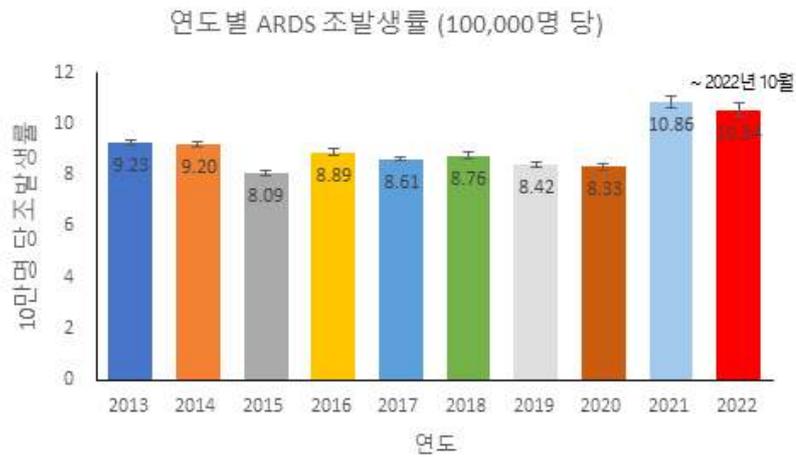


그림. 연도별 급성호흡곤란증후군 조발생률
(입원 중 산소치료 등 실시한 경우로 제한)

표 2013년 1월부터 2022년 10월까지 급성호흡곤란증후군 월별 발생 수, 조발생률 (입원 중 산소치료 등 실시한 경우로 제한)

(단위: 명, 명/100,000명)

연도 (연앙인구, 명)		1월	2월	3월	4월	5월	6월	7월	8월	9월	10월	11월	12월	계
2013년 (41,010,079)	발생수	399	342	366	346	320	264	299	280	253	317	304	297	3,787
	조발생률	0.97	0.83	0.89	0.84	0.78	0.64	0.73	0.68	0.62	0.77	0.74	0.72	9.23
2014년 (41,465,551)	발생수	385	402	348	308	311	297	316	274	265	288	328	291	3,813
	조발생률	0.93	0.97	0.84	0.74	0.75	0.72	0.76	0.66	0.64	0.69	0.79	0.70	9.20
2015년 (41,888,603)	발생수	365	318	354	300	284	238	247	255	197	266	293	270	3,387
	조발생률	0.87	0.76	0.85	0.72	0.68	0.57	0.59	0.61	0.47	0.64	0.70	0.64	8.09
2016년 (42,275,441)	발생수	366	474	366	286	280	259	281	299	268	294	282	303	3,758
	조발생률	0.87	1.12	0.87	0.68	0.66	0.61	0.66	0.71	0.63	0.70	0.67	0.72	8.89
2017년 (42,633,715)	발생수	309	303	347	334	364	305	309	275	290	272	276	287	3,671
	조발생률	0.72	0.71	0.81	0.78	0.85	0.72	0.72	0.65	0.68	0.64	0.65	0.67	8.61
2018년 (42,983,146)	발생수	405	318	313	347	320	271	279	276	273	253	313	399	3,767
	조발생률	0.94	0.74	0.73	0.81	0.74	0.63	0.65	0.64	0.64	0.59	0.73	0.93	8.76
2019년 (43,294,927)	발생수	387	261	250	306	280	262	321	326	291	319	302	339	3,644
	조발생률	0.89	0.60	0.58	0.71	0.65	0.61	0.74	0.75	0.67	0.74	0.70	0.78	8.42
2020년 (43,538,942)	발생수	455	261	308	251	277	268	248	317	311	298	266	367	3,627
	조발생률	1.05	0.60	0.71	0.58	0.64	0.62	0.57	0.73	0.71	0.68	0.61	0.84	8.33
2021년 (43,744,537)	발생수	365	308	307	368	330	313	370	444	386	390	551	619	4,751
	조발생률	0.83	0.70	0.70	0.84	0.75	0.72	0.85	1.01	0.88	0.89	1.26	1.42	10.86
2022년 (43,889,026)	발생수	376	391	725	531	381	322	435	571	456	440			4,628
	조발생률	0.86	0.89	1.65	1.21	0.87	0.73	0.99	1.30	1.04	1.00			10.54

표 급성호흡곤란증후군 진단 이전 코로나19 비감염 환자에서의 월별 발생 수, 조발생률 (입원 중 산소치료 등 실시한 경우로 제한)

(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	455	253	280	241	277	264	247	303	289	287	256	279	3,431
	조발생률	1.05	0.58	0.64	0.55	0.64	0.61	0.57	0.70	0.66	0.66	0.59	0.64	7.88
2021년 (43,744,537)	발생수	305	284	287	345	311	285	320	345	326	339	403	401	3,951
	조발생률	0.70	0.65	0.66	0.79	0.71	0.65	0.73	0.79	0.75	0.77	0.92	0.92	9.03
2022년 (43,889,026)	발생수	289	307	395	271	228	222	304	347	252	277			2,892
	조발생률	0.66	0.70	0.90	0.62	0.52	0.51	0.69	0.79	0.57	0.63			6.59

- ARIMA 분석: 관찰발생률/기대발생률

· 예측된 모델에서 2021년 3월부터 2022년 10월까지 우리나라 전체 인구집단에서 급성호흡곤란증후군 발생률은 0.70건/100,000명/월, 해당기간 실제발생률 관측치는 0.99건/100,000명/월 이었음. 예측값 대비 실제 관찰값의 발생률비는 1.43 (95% 신뢰구간 1.38-1.48)로 유의한 차이를 나타내었음 (p < 0.001).

- 급성호흡곤란증후군 진단 이전 코로나19 감염있는 환자를 제외한 경우 (민감도분석)

· 예측된 모델에서 2021년 3월부터 2022년 10월까지 우리나라 전체 인구집단에서 급성호흡곤란증후군 발생률은 0.68건/100,000명/월, 해당기간 실제발생률 관측치는 0.71건/100,000명/월 이었음. 예측값 대비 실제 관찰값의 발생률비는 1.06 (95% 신뢰구간 1.08-1.10)로 유의한 차이를 나타내었음 (p = 0.002).

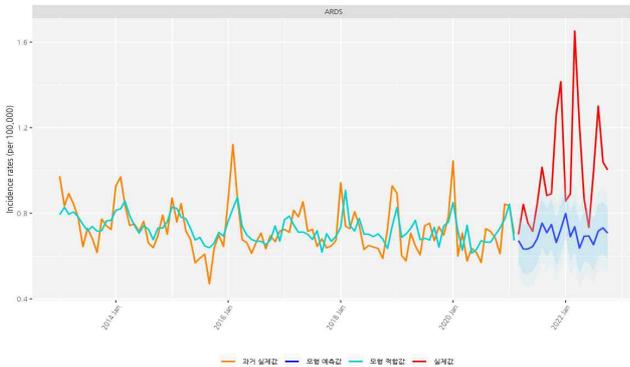


그림 2021년 3월-2022년 10월 급성호흡곤란증후군의 기대발생률과 실제발생률 (입원 중 산소치료 등 실시한 경우로 제한)



그림 2021년 3월-2022년 10월 급성호흡곤란증후군 진단 이전 코로나19 비감염 환자의 기대발생률과 실제발생률 (입원 중 산소치료 등 실시한 경우로 제한)

표 2021년 3월-2022년 10월 급성호흡곤란증후군의 기대발생률과 실제발생률 (입원 중 산소치료 등 실시한 경우로 제한)

환자정의	실제발생률*	기대발생률*	발생률비 (95% CI)	p-value
전체 급성호흡곤란증후군	0.993	0.696	1.427 (1.381-1.475)	<0.001
급성호흡곤란증후군 진단 이전 코로나19 비감염 환자	0.714	0.675	1.057 (1.020-1.096)	0.002

*: 단위: (/100,000명/month)

· 또한 대부분의 성별, 연령별 세부군에서 기댓값 대비 높은 관측값이 측정되었으며, 월별로 나누어 분석한 결과에서도 기간 중 모든 월에서 기댓값 대비 유의하게 높은 값이 관찰되었음.

표 2021년 3월-2022년 10월 급성호흡곤란증후군의 기대발생률과 실제발생률 (성별, 연령별) (입원 중 산소치료 등 실시한 경우로 제한)

환자정의	실제발생률*	기대발생률*	발생률비 (95% CI)	p-value
전체 급성호흡곤란증후군				
남성				
18-29	0.104	0.087	1.203 (0.864-1.680)	0.292
30-39	0.182	0.137	1.326 (1.008-1.750)	0.043
40-49	0.292	0.225	1.297 (1.066-1.580)	0.009
50-59	0.685	0.627	1.092 (0.971-1.230)	0.145
60-69	1.696	1.241	1.366 (1.250-1.493)	<0.001
70-79	4.567	3.361	1.359 (1.258-1.469)	<0.001
80+	10.32	7.061	1.462 (1.348-1.585)	<0.001
여성				
18-29	0.080	0.080	1.000 (0.683-1.465)	1.000
30-39	0.185	0.134	1.379 (1.038-1.839)	0.026
40-49	0.241	0.194	1.239 (0.997-1.541)	0.053
50-59	0.363	0.278	1.306 (1.099-1.555)	0.002
60-69	0.902	0.467	1.932 (1.691-2.210)	<0.001
70-79	2.027	1.475	1.374 (1.235-1.529)	<0.001
80+	4.840	3.044	1.590 (1.458-1.735)	<0.001
급성호흡곤란증후군 진단 이전 코로나19 비감염 환자				
남성				
18-29	0.069	0.087	0.797 (0.549-1.153)	0.243
30-39	0.129	0.137	0.937 (0.694-1.264)	0.713
40-49	0.200	0.210	0.954 (0.766-1.187)	0.703
50-59	0.480	0.553	0.868 (0.759-0.992)	0.038
60-69	1.237	1.199	1.031 (0.936-1.136)	0.542
70-79	3.393	3.105	1.093 (1.004-1.190)	0.040
80+	7.765	6.688	1.161 (1.064-1.268)	0.001
여성				
18-29	0.051	0.080	0.638 (0.411-0.980)	0.040
30-39	0.117	0.133	0.884 (0.640-1.217)	0.480
40-49	0.157	0.193	0.812 (0.636-1.034)	0.093
50-59	0.260	0.274	0.948 (0.785-1.145)	0.605
60-69	0.625	0.458	1.364 (1.180-1.577)	<0.001
70-79	1.401	1.340	1.046 (0.928-1.179)	0.472
80+	3.441	3.033	1.134 (1.033-1.246)	0.008

*: 단위: (/100,000명/month)

○ 민감도분석 2 - 중환자실 입원으로 제한

- 월별 급성호흡곤란증후군 발생률 추이

· 급성호흡곤란증후군 월별 발생 수는 2013년 1월 311명부터 2022년 10월 316명이며, 통계청 연앙인구는 2013년 41,010,079명부터 2022년 43,889,026명이었음. 관찰기간동안 100,000명 당 조발생률은 가장 낮은 2015년 9월 0.38명부터 가장 높은 2022년 8월 0.94명이었음.

- 연도별 급성호흡곤란증후군 조발생률

· 연도별 급성호흡곤란증후군 조발생률은 2013년부터 2020년까지 감소하는 추세로 관찰되었으나, 코로나19백신 접종 시행 이전 2020년 5.84명, 코로나19백신 접종 이후 2021년 6.12명, 2022년 6.74명으로 증가하였음.

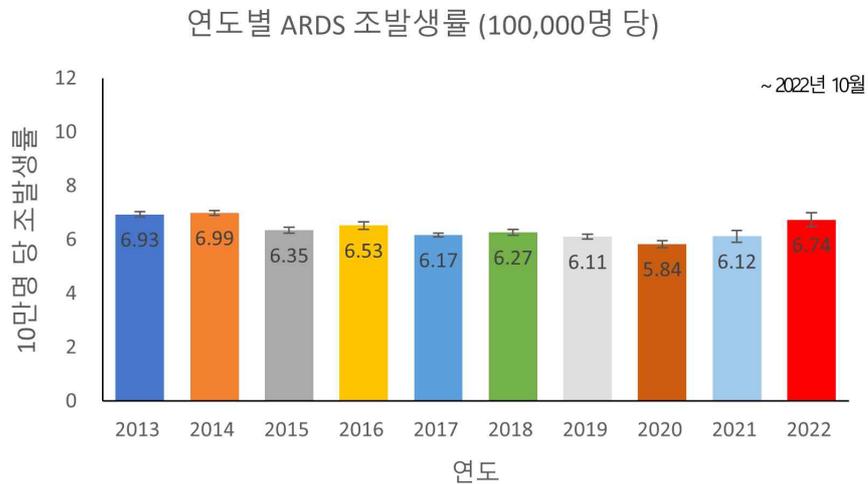


그림 연도별 급성호흡곤란증후군 조발생률 (중환자실 입원으로 제한)

표 2013년 1월부터 2022년 10월까지 급성호흡곤란증후군 월별 발생 수, 조발생률 (중환자실 입원으로 제한)

(단위: 명, 명/100,000명)

연도 (연앙인구, 명)		1월	2월	3월	4월	5월	6월	7월	8월	9월	10월	11월	12월	계
2013년	발생수	311	257	272	268	246	200	232	218	186	219	222	213	2,844
(41,010,079)	조발생률	0.76	0.63	0.66	0.65	0.60	0.49	0.57	0.53	0.45	0.53	0.54	0.52	6.93
2014년	발생수	289	311	283	237	234	218	233	212	209	219	250	204	2,899
(41,465,551)	조발생률	0.70	0.75	0.68	0.57	0.56	0.53	0.56	0.51	0.50	0.53	0.60	0.49	6.99
2015년	발생수	289	248	282	244	227	181	198	211	160	204	225	190	2,659
(41,888,603)	조발생률	0.69	0.59	0.67	0.58	0.54	0.43	0.47	0.50	0.38	0.49	0.54	0.45	6.35
2016년	발생수	279	363	287	232	202	176	199	210	190	209	187	225	2,759
(42,275,441)	조발생률	0.66	0.86	0.68	0.55	0.48	0.42	0.47	0.50	0.45	0.49	0.44	0.53	6.53
2017년	발생수	245	218	266	233	257	206	207	191	206	201	209	192	2,631
(42,633,715)	조발생률	0.57	0.51	0.62	0.55	0.60	0.48	0.49	0.45	0.48	0.47	0.49	0.45	6.17
2018년	발생수	298	209	222	240	222	201	197	181	213	188	234	289	2,694
(42,983,146)	조발생률	0.69	0.49	0.52	0.56	0.52	0.47	0.46	0.42	0.50	0.44	0.54	0.67	6.27
2019년	발생수	285	196	191	222	209	186	237	202	198	226	238	254	2,644
(43,294,927)	조발생률	0.66	0.45	0.44	0.51	0.48	0.43	0.55	0.47	0.46	0.52	0.55	0.59	6.11
2020년	발생수	350	185	221	172	206	198	187	220	213	220	191	178	2,541
(43,538,942)	조발생률	0.80	0.42	0.51	0.40	0.47	0.45	0.43	0.51	0.49	0.51	0.44	0.41	5.84
2021년	발생수	230	208	212	250	219	206	216	217	215	218	245	242	2,678
(43,744,537)	조발생률	0.53	0.48	0.48	0.57	0.50	0.47	0.49	0.50	0.49	0.50	0.56	0.55	6.12
2022년	발생수	265	184	314	320	258	230	338	411	321	316			2,957
(43,889,026)	조발생률	0.60	0.42	0.72	0.73	0.59	0.52	0.77	0.94	0.73	0.72			6.74

표 급성호흡곤란증후군 진단 이전 코로나19 비감염 환자에서의 월별 발생 수, 조발생률 (중환자실 입원으로 제한)

(단위: 명, 명/100,000명)

연도 (연앙인구, 명)		1월	2월	3월	4월	5월	6월	7월	8월	9월	10월	11월	12월	계
2020년	발생수	350	183	214	171	205	198	185	216	200	210	183	164	2,479
(43,538,942)	조발생률	0.80	0.42	0.49	0.39	0.47	0.45	0.42	0.50	0.46	0.48	0.42	0.38	5.69
2021년	발생수	212	189	201	239	206	200	203	201	198	198	217	161	2,425
(43,744,537)	조발생률	0.48	0.43	0.46	0.55	0.47	0.46	0.46	0.46	0.45	0.45	0.50	0.37	5.54
2022년	발생수	178	146	151	128	149	168	237	252	167	201			1,777
(43,889,026)	조발생률	0.41	0.33	0.34	0.29	0.34	0.38	0.54	0.57	0.38	0.46			4.05

- ARIMA 분석: 관찰발생률/기대발생률

· 예측된 모델에서 2021년 3월부터 2022년 10월까지 우리나라 전체 인구집단에서 급성호흡곤란증후군 발생률은 0.50건/100,000명/월, 해당기간 실제발생률 관측치는 0.59건/100,000명/월 이었음. 예측값 대비 실제 관찰값의 발생률비는 1.19 (95% 신뢰구간 1.15-1.24)로 유의한 차이를 나타내었음 ($p < 0.001$).

- 급성호흡곤란증후군 진단 이전 코로나19 감염있는 환자를 제외한 경우 (민감도분석)

· 예측된 모델에서 2021년 3월부터 2022년 10월까지 우리나라 전체 인구집단에서 급성호흡곤란증후군 발생률은 0.47건/100,000명/월, 해당기간 실제발생률 관측치는 0.43건/100,000명/월 이었음. 예측값 대비 실제 관찰값의 발생률비는 0.93 (95% 신뢰구간 0.89-0.97)로 유의한 차이를 나타내었음 ($p = 0.001$).

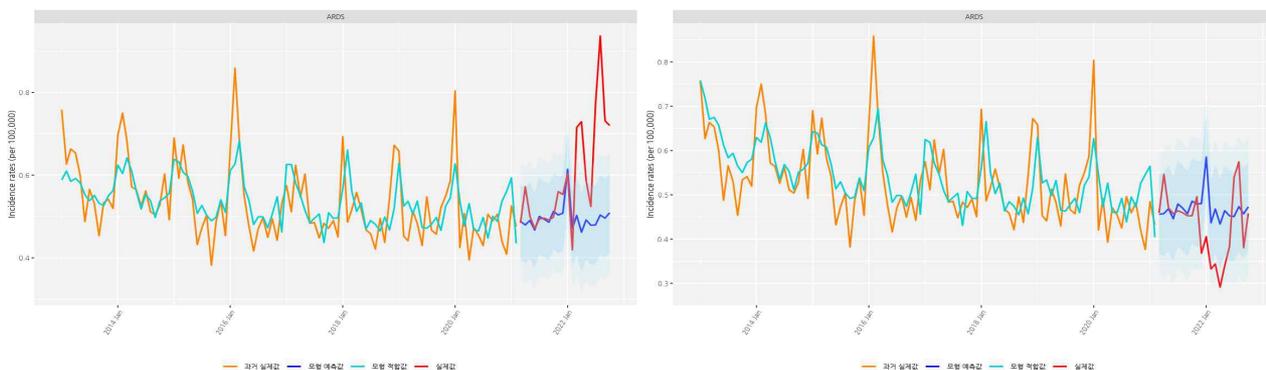


그림 2021년 3월-2022년 10월 급성호흡곤란증후군의 기대발생률과 실제발생률 (중환자실 입원으로 제한)

그림 2021년 3월-2022년 10월 급성호흡곤란증후군 진단 이전 코로나19 비감염 환자의 기대발생률과 실제발생률 (중환자실 입원으로 제한)

표 2021년 3월-2022년 10월 급성호흡곤란증후군의 기대발생률과 실제발생률 (중환자실 입원으로 제한)

환자정의	실제발생률*	기대발생률*	발생률비 (95% CI)	p-value
전체 급성호흡곤란증후군	0.593	0.497	1.194 (1.146-1.243)	<0.001
급성호흡곤란증후군 진단 이전 코로나19 비감염 환자	0.434	0.469	0.925 (0.885-0.967)	0.001

*: 단위: (/100,000명/month)

· 또한 전체 인원에서 대부분의 성별, 연령별 세부군에서 기댓값 대비 낮은 관측값이 측정되었으며, 급성호흡곤란증후군 진단 이전 코로나19 비감염 환자에서도 기댓값 대비 유의하게 낮은 값이 관찰되었음.

표 2021년 3월-2022년 10월 급성호흡곤란증후군의 기대발생률과 실제발생률 (성별, 연령별) (민감도분석3)

환자정의	실제발생률*	기대발생률*	발생률비 (95% CI)	p-value
전체 급성호흡곤란증후군				
남성				
18-29	0.065	0.073	0.897 (0.605-1.327)	0.634
30-39	0.110	0.113	0.974 (0.701-1.354)	0.936
40-49	0.193	0.174	1.112 (0.881-1.404)	0.388
50-59	0.430	0.442	0.974 (0.842-1.126)	0.743
60-69	1.133	0.936	1.210 (1.089-1.345)	<0.001
70-79	3.010	2.529	1.190 (1.086-1.305)	<0.001
80+	5.970	4.379	1.363 (1.228-1.514)	<0.001
여성				
18-29	0.050	0.058	0.857 (0.534-1.371)	0.572
30-39	0.091	0.100	0.908 (0.627-1.312)	0.654
40-49	0.119	0.128	0.931 (0.697-1.244)	0.669
50-59	0.198	0.203	0.977 (0.785-1.215)	0.871
60-69	0.535	0.364	1.469 (1.253-1.726)	<0.001
70-79	1.246	1.116	1.117 (0.982-1.271)	0.093
80+	2.330	1.767	1.318 (1.170-1.486)	<0.001
급성호흡곤란증후군 진단 이전 코로나19 비감염 환자				
남성				
18-29	0.050	0.073	0.690 (0.449-1.050)	0.085
30-39	0.090	0.113	0.795 (0.560-1.124)	0.205
40-49	0.151	0.171	0.879 (0.685-1.127)	0.326
50-59	0.310	0.429	0.722 (0.614-0.847)	<0.001
60-69	0.802	0.925	0.867 (0.772-0.973)	0.015
70-79	2.217	2.442	0.908 (0.821-1.003)	0.058
80+	4.632	4.351	1.065 (0.953-1.190)	0.275
여성				
18-29	0.035	0.058	0.595 (0.348-1.000)	0.050
30-39	0.063	0.100	0.631 (0.416-0.947)	0.025
40-49	0.085	0.128	0.667 (0.483-0.915)	0.011
50-59	0.143	0.203	0.703 (0.553-0.893)	0.003
60-69	0.369	0.361	1.023 (0.859-1.218)	0.827
70-79	0.882	0.985	0.895 (0.774-1.035)	0.136
80+	1.699	1.764	0.963 (0.847-1.095)	0.583

*: 단위: (/100,000명/month)

2. 연관성분석

1) 연구방법

(1) 연구목적 및 연구방법

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

(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.

- 제1차 코로나19백신 접종 당일 행정연령 (출생년도 기준) 기준 18세 이상
- 2021년 2월 26일부터 2022년 3월 1일 사이 코로나19백신 1차 이상 접종자
- 2021년 2월 27일부터 2022년 10월 31일 사이 급성호흡곤란증후군으로 진단받은 환자

- 연구대상 가운데 다음 기준에 해당하는 사람은 제외하였음.

- 18세 미만 청소년
- 관심 급성호흡곤란증후군 발생 이전 365일 이내 급성호흡곤란증후군 진단 기록 있는 환자
- 외국인
- 코로나19백신 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)
- 급성호흡곤란증후군으로 입원 또는 응급실 방문이력이 없는 경우
- 코로나19백신 1차 접종 이후 240일 이내 급성호흡곤란증후군이 발생하지 않은 환자
- 코로나19백신 접종일과 동일일자에 급성호흡곤란증후군 진단받은 환자

(4) Exposure

- 본 연구에서는 관찰기간(2021.02.26~2022.03.01) 내 1차 접종을 실시한 환자들을 대상으로 접종 4차까지 고려한 코로나19백신 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 코로나19백신 접종 후 급성호흡곤란증후군 발생 환자를 건강보험 청구 자료 내에서 주상병 또는 모든 부상병에 급성호흡곤란증후군으로 진단받았으며, 급성호흡곤란증후군으로 입원 또는 응급실 방문한 경우로 정의하였음. 변경된 정의의 자세한 내용은 다음과 같음.

급성호흡곤란증후군 발생 정의	
정의	주상병 또는 모든 부상병으로 급성호흡곤란증후군을 진단명으로 입원 또는 응급실 방문한 환자
ICD-10 code	Adult respiratory distress syndrome (J80)
서식구분 및 시술코드	입원 (021, 071 (서식구분코드)) 응급실 (24(진료과목, 응급의학과), _2(입원도착경로구분, 응급실), V110, V1200, V1210, V1220, V1300, V1310, V1320, V1400, V1500, V1510, V1800, V1810, V1820, AC101, AC103, AC105(시술코드))
제외기준	확인된 급성호흡곤란증후군 진단 1년 이전 급성호흡곤란증후군을 주상병 또는 부상병으로 입원 또는 외래 청구 이력이 있는 환자

(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

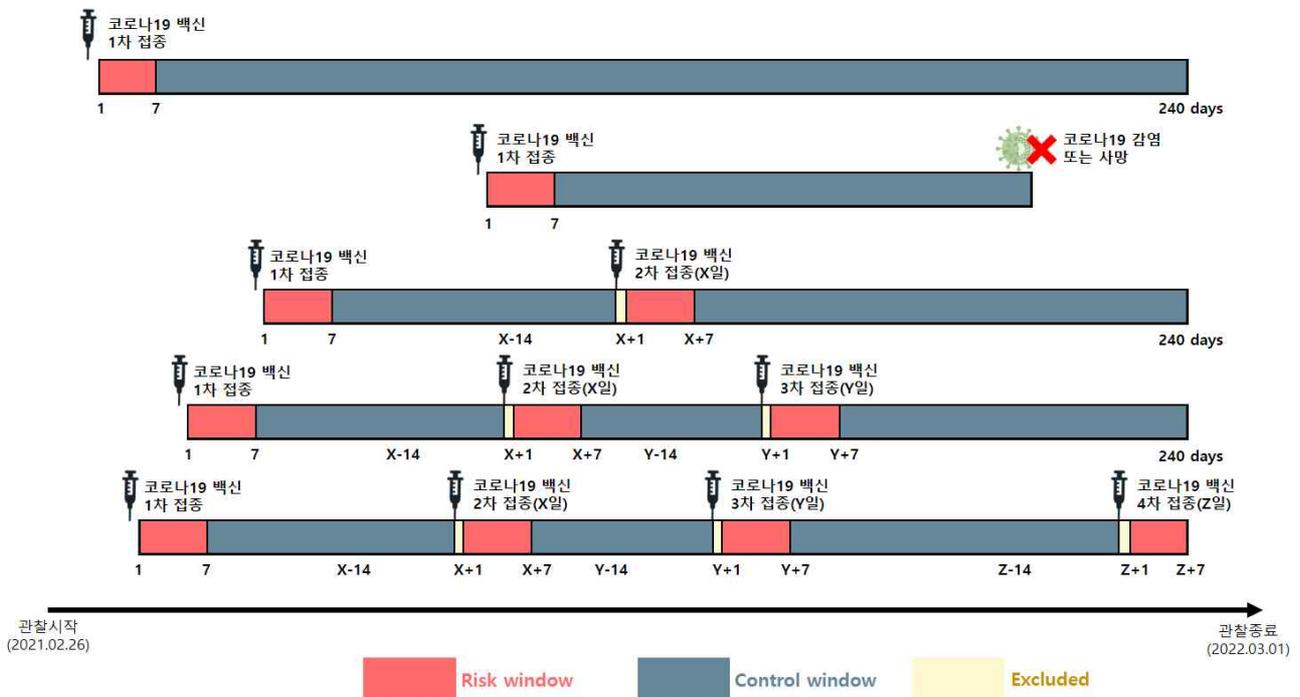
○ 기술분석

- 분석에 포함된 급성호흡곤란증후군 진단 환자 연령, 성별, 지역, 건강보험 종류 등 인구사회학적 특성, 입원 유무와 기저질환 및 동반질환에 대한 기술분석을 수행하였음.

- 분석 대상 집단의 코로나19백신 접종 패턴에 대해 분석하였음.
- 위험구간에 급성호흡곤란증후군이 발생한 환자 집단과 대조구간에 급성호흡곤란증후군이 발생한 환자 집단 간 비교를 위하여 연속형 변수는 t-test, 범주형 변수는 카이제곱 검정 또는 피셔의 정확검정을 이용하여 검정하였음.

○ 일차 분석(Primary analysis)

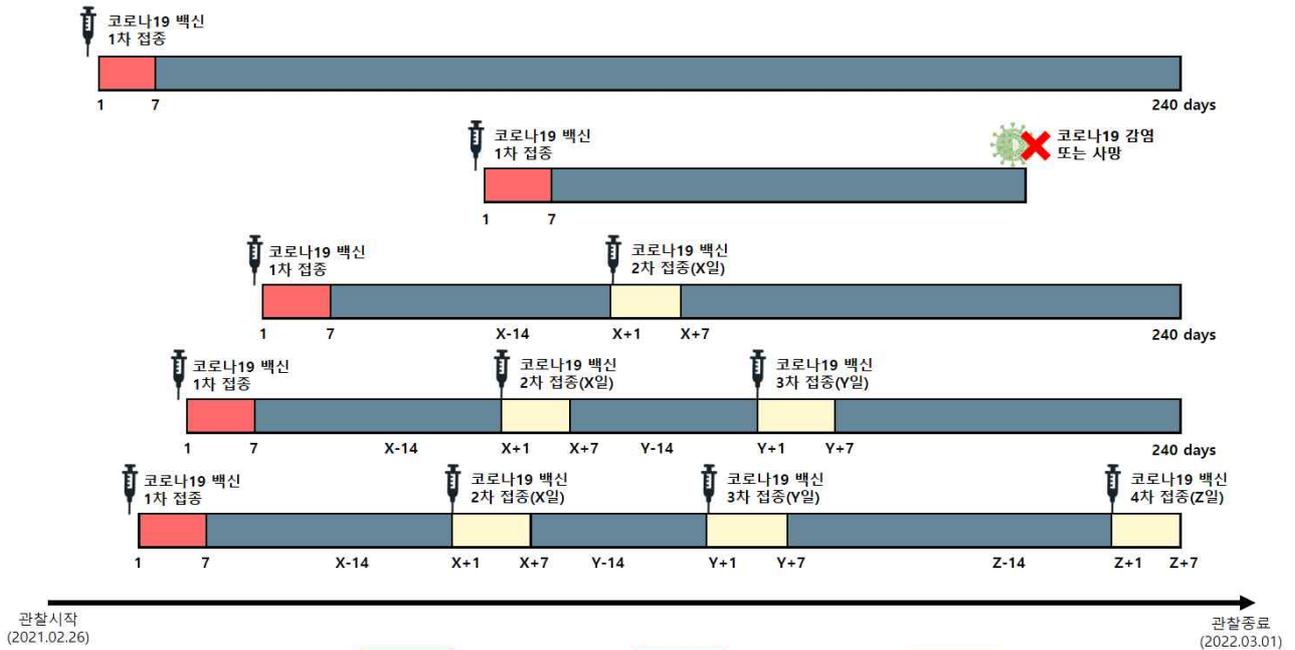
- SCCS 연구설계를 기반으로 조건부 포아송 회귀분석을 이용하여 코로나19백신 접종 후 위험구간에서 급성호흡곤란증후군의 발생률을 관찰기간 내 대조구간에서의 급성호흡곤란증후군의 발생률과 비교함으로써 발생률비(incidence rate ratio, IRR)를 산출하였음. 이때 관찰기간은 240일, 위험구간은 모든 차수의 코로나19백신 접종 후 1~7일로 동일하게 설정하였으며, 비교기간은 위험기간으로부터 240일로 설정하였음.
- 관찰기간 내 코로나19 감염 또는 사망 시 해당 시점에 추적관찰을 종료하였음.



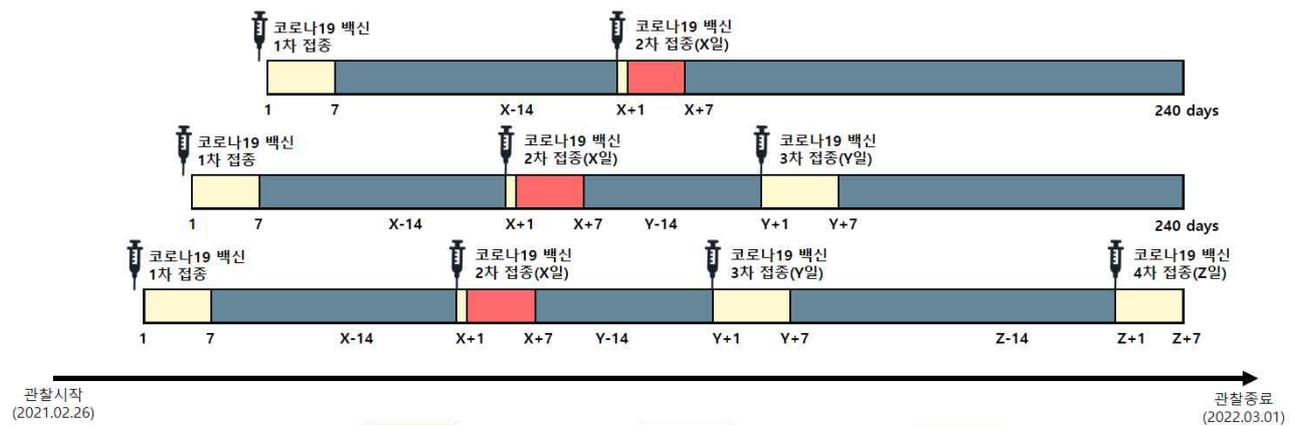
○ 이차 분석(Secondary analysis)

- 코로나19백신 접종 dose를 고려하여 아래와 같은 dose risk estimation을 적용한 급성 호흡곤란증후군 발생률을 분석하였음.

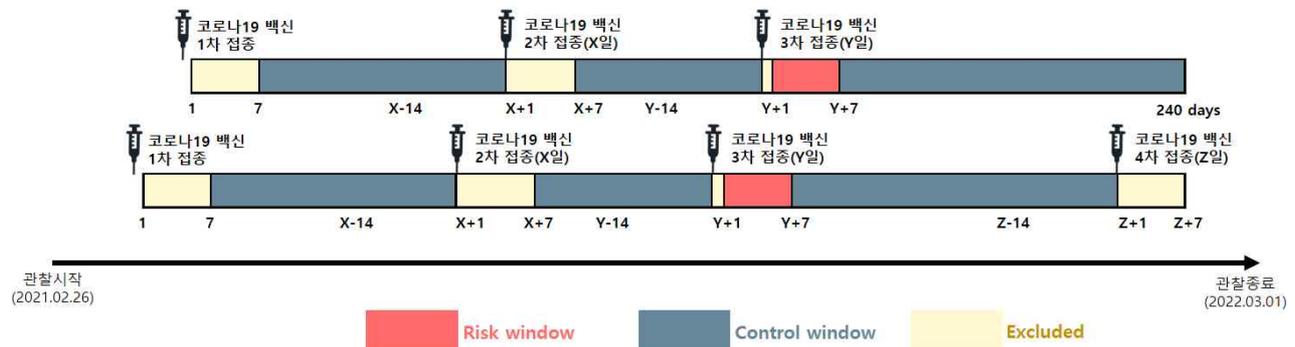
First dose risk estimation



Second dose risk estimation



Third dose risk estimation



○ 소그룹분석(Subgroup analysis)

- 급성호흡곤란증후군 발생일로부터 가장 최근에 접종받은 백신 종류, 인구학적 특성 및 급성호흡곤란증후군 발생에 영향을 미칠 수 있는 특성에 따라 군을 나누어 소그룹분석을 실시하였으며 이때 소그룹분석에 이용된 특성은 다음과 같음.

- ① 급성호흡곤란증후군 발생일로부터 가장 최근에 접종받은 백신 종류
: Pfizer-BioNTech, AstraZeneca, Moderna, Janssen, Novavax
- 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 지역 : 서울특별시 및 광역시 / 그 외 지역
- ⑦ 코로나19백신 접종일 당시 입원 유무
- ⑧ 동반상병지수 : 코로나19백신 접종 이전 1년 이내 동반상병 및 동반상병지수(Charlson comorbidity index) 5점 이상과 미만

• 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

- ⑨ 기저질환 : 코로나19백신 접종 이전 1년 이내 기저질환

• Chronic pulmonary disease
[I27.8, I27.9, J40.x-J47.x, J60.x-J67.x, J68.4, J70.1, J70.3, J68.4, J70.1, J70.3]
• Acute respiratory failure [J81, J96, R0902, R230, Z991]
• Acute upper respiratory disease [J00, J01, J02, J03, J04, J05, J06]
• Bronchitis / bronchiolitis [J20, J21, J22]
• Pneumonia [J12, J13, J14, J15, J16, J170, J171, J178, J18]
• COPD [J43-44, except J430]
• Asthma [J45-46]
• Hypersensitivity pneumonitis [J67]

○ 민감도분석(Sensitivity analysis)

- 일차 분석에서 위험구간의 길이를 접종 후 1~14일, 1~28일, 1~42일, 1~56일로 설정하여 코로나19백신 접종 후 위험구간에서 급성호흡곤란증후군의 위험을 관찰기간 내 대조구간에서의 급성호흡곤란증후군 발생률과 비교함으로써 발생률비를 산출하였음.
- 건강보험 청구자료 내에서 주상병 또는 모든 부상병에 급성호흡곤란증후군으로 진단받은 경우로 정의하였음. 변경된 정의의 자세한 내용은 다음과 같음.

급성호흡곤란증후군 발생 정의: 민감도분석 2	
정의	주상병 또는 모든 부상병에 급성호흡곤란증후군으로 진단받은 환자(외래 포함)
ICD-10 code	Adult respiratory distress syndrome (J80)
제외기준	확인된 급성호흡곤란증후군 진단 1년 이전 급성호흡곤란증후군을 주상병 또는 부상병으로 입원 또는 외래 청구 이력이 있는 환자

- 건강보험 청구자료 내에서 주상병 또는 모든 부상병에 급성호흡곤란증후군으로 진단받았으며, 급성호흡곤란증후군으로 입원 또는 응급실 방문하고, 급성호흡곤란증후군 관련 시술코드가 부여된 경우로 정의하였음. 변경된 정의의 자세한 내용은 다음과 같음.

급성호흡곤란증후군 발생 정의: 민감도분석 3	
정의	주상병 또는 모든 부상병으로 급성호흡곤란증후군을 진단명으로 입원 또는 응급실 방문하고, 아래 정의된 시술을 받은 환자
ICD-10 code	Adult respiratory distress syndrome (J80)
시술코드	<p>Mechanical ventilation (M5850) 인공호흡[기관내삽관료 별도]-3시간까지 (M5857) 인공호흡[기관내삽관료 별도]-3시간을 초과하여 8시간까지 (M5858) 인공호흡[기관내삽관료별도]-8시간을 초과하여 12시간까지 (M5859) 기관내삽관술</p> <p>Extracorporeal membrane oxygenation (ECMO) (O1901) 부분체외순환 (O1902) 부분체외순환10시간초과의일부터[1일당] (O1903) 체외순환막형산화요법-시술당일 (O1904) 체외순환막형산화요법-익일 이후 [1일당]-10시간 초과 계속 사용</p> <p>Conventional oxygen therapy (M0040) 산소흡입[1일당]</p> <p>High flow nasal cannula (M0046) 가온가습고유량비강캐놀라요법</p>
제외기준	확인된 급성호흡곤란증후군 발생 1년 이전 급성호흡곤란증후군을 주상병 또는 부상병으로 입원 또는 외래 청구 이력이 있는 환자

- 건강보험 청구자료 내에서 주상병 또는 모든 부상병에 급성호흡곤란증후군으로 진단받았으며, 급성호흡곤란증후군으로 중환자실 입원 이력이 있는 경우로 자세한 내용은 아래와 같음.

급성호흡곤란증후군 발생 정의: 민감도분석 4	
정의	주상병 또는 모든 부상병으로 급성호흡곤란증후군을 진단명으로 중환자실 입원 이력이 있는 환자
ICD-10 code	Adult respiratory distress syndrome (J80)
서식구분코드	일반중환자실 (AJ100, AJ110-190, AJ200, AJ210-290, AJ300, AJ310-390, AJ500, AJ510-590)
제외기준	확인된 급성호흡곤란증후군 진단 1년 이전 급성호흡곤란증후군을 주상병 또는 부상병으로 입원 또는 외래 청구 이력이 있는 환자

- 일차 분석 대상 인구집단에 포함되었던 환자 중 코로나19백신 접종 이전 90일 이내 코로나19 감염자를 제외하여 코로나19백신 접종 후 위험구간에서 급성호흡곤란증후군의 위험을 관찰기간 내 대조구간에서의 급성호흡곤란증후군 발생률과 비교하여 발생률비를 산출하였음.
- 일차 분석 대상 인구집단에 포함되었던 환자 중 급성호흡곤란증후군 발생 이전 코로나19 감염자를 제외하여 코로나19백신 접종 후 위험구간에서 급성호흡곤란증후군의 위험을 관찰기간 내 대조구간에서의 급성호흡곤란증후군 발생률과 비교하여 발생률비를 산출하였음.
- 코로나19백신 접종 이전 healthy period 14일을 제외한 급성호흡곤란증후군 환자에서 코로나19백신 접종 후 위험구간에서 급성호흡곤란증후군의 위험을 관찰기간 내 대조구간에서의 급성호흡곤란증후군 발생률과 비교하여 발생률비를 산출하였음.
- 코로나19백신 접종 이후로부터 급성호흡곤란증후군 진단 사이 심혈관관련 질환(심근염, 심낭염, 심근경색증, 울혈성심부전 등)을 진단받은 환자를 제외하여 코로나19백신 접종 후 위험구간에서 급성호흡곤란증후군의 위험을 관찰기간 내 대조구간에서의 급성호흡곤란증후군 발생률과 비교하여 발생률비를 산출하였음.

3) 분석결과

(1) 연구대상자 산출

- 2021년 2월 26일부터 2022년 3월 1일 사이 코로나19백신 1차 접종 당일 행정연령(출생년도 기준) 기준 18세 이상 성인 중 2021년 2월 27일부터 2022년 10월 30일 사이에 급성호흡곤란증후군을 진단받은 환자는 9,468명이었음.
- 제외기준에 만족하는 사람을 제외한 관심 연구대상자인 코로나19백신 접종 후 급성호흡곤란증후군 발생한 환자는 2,231명이었음.

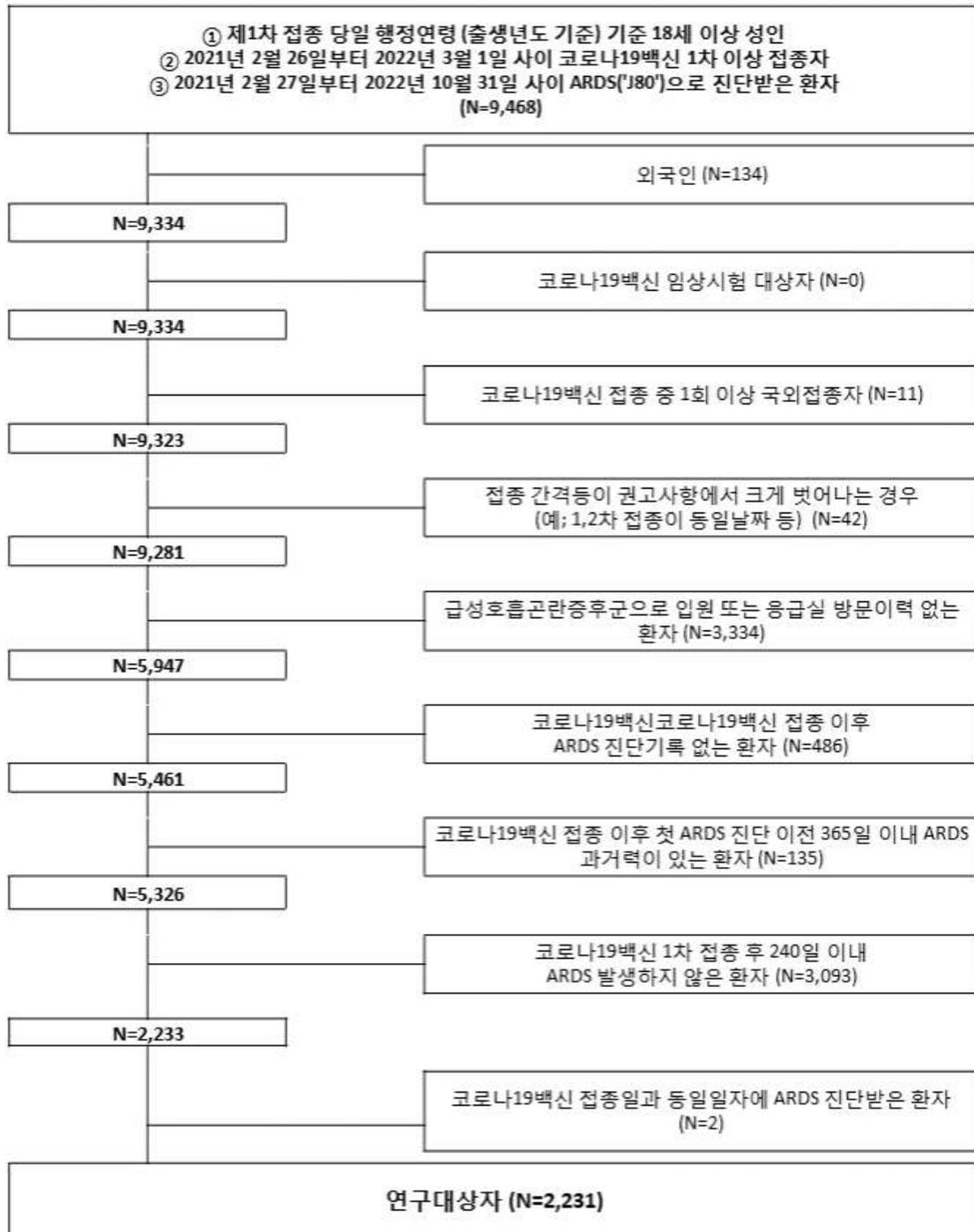


그림 코로나19백신과 급성호흡곤란증후군 간 연관성 분석을 위한 연구대상자 선정 flowchart

(2) 기술분석

- 연구대상자 2,231명을 기반으로 코로나19백신 접종 후 위험구간에서 급성호흡곤란증후군 발생한 환자(events in risk interval)와 대조구간(events in control interval)에서 발생한 환자에 대한 연령, 성별 등 인구사회학적 특성에 따른 기술분석을 수행함.
- 급성호흡곤란증후군 발생인원 2,231명의 평균연령은 70.8세이며, 남성의 비율이 60.3%를 차지하였음. 백신 접종 날짜 기준 입원한 인원은 13.3%로 확인되었음.
- 위험구간에 급성호흡곤란증후군 발생한 101명의 경우 평균나이 69.5세였으며, 대조구간에 발생한 1,719명의 경우는 71세였음.
- 1차 접종한 백신 종류는 Pfizer-BioNTech 백신 49.7%, AstraZeneca 백신 34.8% 순 이었고, 2차 접종 역시 Pfizer-BioNTech 백신 46.8%, AstraZeneca 백신 31.4% 순 이었음. 3차 접종은 하지 않은 사람이 77.3%이었고 Pfizer-BioNTech 백신 15.9% 이었음. 4차 접종은 하지 않은 사람이 99.9%로 대부분이었음.

표 급성호흡곤란증후군 발생환자에서 위험구간(접종 후 1-7일) 내에 발생한 경우와 대조구간 내에 발생한 경우의 인구학적 특성

	Total		Risk interval		Control interval		p-value
	N	(%)	N	(%)	N	(%)	
	2,231	(100)	101	(100)	1,719	(100)	
Age							
mean ± SD	70.8±14.19		69.46±16.17		71±14.19		0.3513
median (IQR)	73(64, 81)		73(63, 81)		73(64, 81)		
18-29	32	(1.4)	4	(4.0)	25	(1.5)	0.3911
30-39	58	(2.6)	4	(4.0)	41	(2.4)	
40-49	94	(4.2)	3	(3.0)	73	(4.2)	
50-59	202	(9.1)	9	(8.9)	162	(9.4)	
60-69	509	(22.8)	21	(20.8)	369	(21.5)	
70-79	685	(30.7)	26	(25.7)	529	(30.8)	
80+	653	(29.3)	34	(33.7)	520	(30.3)	
Sex							
Male	1,345	(60.3)	62	(61.4)	1,057	(61.5)	0.9835
Female	888	(39.8)	39	(38.6)	662	(38.5)	
Insurance type							
Health insurance	2,012	(90.2)	85	(84.2)	1,547	(90.0)	0.0611
Medicaid aid	221	(9.9)	16	(15.8)	172	(10.0)	
Region							
Metropolitan city	1,604	(71.9)	66	(65.3)	1,188	(69.1)	0.4272
Rural areas	629	(28.2)	35	(34.7)	531	(30.9)	
입원 유무 (코로나19백신 접종 날짜 기준)							
Yes	297	(13.3)	18	(17.8)	216	(12.6)	0.1251
No	1,936	(86.8)	83	(82.2)	1,503	(87.4)	
Comorbidities (접종 이전 1년)							
Charlson Comorbidity Index							
mean ± SD	3.44±2.92		3.96±3.35		3.46±2.93		0.1482
median (IQR)	3(1, 5)		3(1, 6)		3(1, 5)		
< 5	1,542	(69.1)	66	(65.3)	1,182	(68.8)	0.4725
≥ 5	691	(31.0)	35	(34.7)	537	(31.2)	
Myocardial infarction	57	(2.6)	2	(2.0)	46	(2.7)	0.6715
Congestive heart failure	360	(16.1)	13	(12.9)	289	(16.8)	0.3008
Peripheral vascular disorders	523	(23.4)	25	(24.8)	399	(23.2)	0.7217
Cerebrovascular disease	478	(21.4)	21	(20.8)	370	(21.5)	0.8618
Dementia	516	(23.1)	25	(24.8)	389	(22.6)	0.6208

Chronic pulmonary disease	728	(32.6)	38	(37.6)	581	(33.8)	0.4303
Rheumatic disease	141	(6.3)	9	(8.9)	106	(6.2)	0.2706
Peptic ulcer disease	509	(22.8)	22	(21.8)	398	(23.2)	0.7507
Mild liver disease	711	(31.9)	38	(37.6)	563	(32.8)	0.3116
Diabetes without chronic complication	924	(41.4)	44	(43.6)	694	(40.4)	0.5254
Diabetes with chronic complication	379	(17.0)	19	(18.8)	288	(16.8)	0.5914
Hemiplegia or paraplegia	108	(4.8)	6	(5.9)	82	(4.8)	0.5941
Renal disease	292	(13.1)	15	(14.9)	220	(12.8)	0.5498
Any malignancy	322	(14.4)	16	(15.8)	254	(14.8)	0.7697
Moderate or severe liver disease	27	(1.2)	3	(3.0)	22	(1.3)	0.156
Metastatic solid tumor	74	(3.3)	7	(6.9)	59	(3.4)	0.0676
AIDS/HIV	3	(0.1)	0	(0.0)	2	(0.1)	0.7316
Autoimmune	393	(17.6)	24	(23.8)	292	(17.0)	0.0806
Acute respiratory failure	44	(2.0)	2	(2.0)	37	(2.2)	0.9075
Acute upper respiratory disease	745	(33.4)	36	(35.6)	565	(32.9)	0.5643
Bronchitis	705	(31.6)	36	(35.6)	544	(31.6)	0.4021
Pneumonia	260	(11.7)	13	(12.9)	212	(12.3)	0.873
COPD	217	(9.7)	14	(13.9)	178	(10.4)	0.2649
Asthma	350	(15.7)	22	(21.8)	284	(16.5)	0.1695
Hypersensitivity pneumonitis	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	-
Medication use (접종 이전 1년)							
Methotrexate	40	(1.8)	2	(2.0)	30	(1.7)	0.8614
Anticancer drugs	235	(10.5)	11	(10.9)	183	(10.6)	0.9381

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

표 급성호흡곤란증후군 발생환자에서 위험구간(접종 후 1-7일) 내에 발생한 경우와 대조구간 내에 발생한 경우의 코로나19백신 접종 특성

	Total		Risk interval		Control interval		p-value
	N	(%)	N	(%)	N	(%)	
	2,231	(100)	101	(100)	1,719	(100)	
Type of first dose							0.4764
Pfizer-BioNTech	1,108	(49.7)	49	(48.5)	881	(51.3)	
AstraZeneca	776	(34.8)	49	(48.5)	724	(42.1)	
Moderna	107	(4.8)	3	(3.0)	86	(5.0)	
Janssen	32	(1.4)	0	(0.0)	25	(1.5)	
Novavax	208	(9.3)	0	(0.0)	3	(0.2)	
Type of second dose							0.0257
Pfizer-BioNTech	1,043	(46.8)	45	(44.6)	845	(49.2)	
1차 AstraZeneca	71	(3.2)	7	(6.9)	54	(3.1)	
1차 Pfizer-BioNTech	972	(43.6)	38	(37.6)	791	(46.0)	
AstraZeneca	701	(31.4)	24	(23.8)	501	(29.1)	
1차 AstraZeneca	701	(31.4)	24	(23.8)	501	(29.1)	
Moderna	88	(3.9)	2	(2.0)	74	(4.3)	
1차 Moderna	88	(3.9)	2	(2.0)	74	(4.3)	
Novavax	4	(0.2)	0	(0.0)	3	(0.2)	
1차 Novavax	4	(0.2)	0	(0.0)	3	(0.2)	
Not vaccinated	395	(17.7)	30	(29.7)	296	(17.2)	
1차 AstraZeneca	206	(9.2)	18	(17.8)	169	(9.8)	
1차 Moderna	19	(0.9)	1	(1.0)	12	(0.7)	
1차 Pfizer-BioNTech	136	(6.1)	11	(10.9)	90	(5.2)	
1차 Janssen	32	(1.4)	0	(0.0)	25	(1.5)	
1차 Novavax	2	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	

Type of third dose							0.0014
Pfizer-BioNTech	355	(15.9)	30	(29.7)	256	(14.9)	
2차 AstraZeneca	82	(3.7)	6	(5.9)	54	(3.1)	
2차 Moderna	3	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.1)	
2차 Pfizer-BioNTech	261	(11.7)	24	(23.8)	195	(11.3)	
2차 not vaccinated	9	(0.4)	0	(0.0)	6	(0.3)	
Janssen	1	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	
1차 Janssen	1	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	
Moderna	149	(6.7)	9	(8.9)	114	(6.6)	
2차 AstraZeneca	108	(4.8)	9	(8.9)	75	(4.4)	
2차 Moderna	34	(1.5)	0	(0.0)	32	(1.9)	
2차 not vaccinated	7	(0.3)	0	(0.0)	7	(0.4)	
Novavax	1	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	
2차 Pfizer-BioNTech	1	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	
Not vaccinated	1,725	(77.3)	62	(61.4)	1,347	(78.4)	
2차 AstraZeneca	511	(22.9)	9	(8.9)	372	(21.6)	
2차 Moderna	51	(2.3)	2	(2.0)	41	(2.4)	
2차 Pfizer-BioNTech	781	(35.0)	21	(20.8)	649	(37.8)	
2차 Novavax	4	(0.2)	0	(0.0)	3	(0.2)	
2차 not vaccinated	378	(16.9)	30	(29.7)	282	(16.4)	
Type of fourth dose							
Pfizer-BioNTech	1	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	
3차 Pfizer-BioNTech	1	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	
Novavax	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	
3차 Pfizer-BioNTech	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	
Not vaccinated	2,229	(99.9)	101	(100)	1,718	(99.9)	
3차 Janssen	1	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	
3차 Moderna	149	(6.7)	9	(8.9)	114	(6.6)	
3차 Pfizer-BioNTech	353	(15.8)	30	(29.7)	255	(14.8)	
3차 Novavax	1	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	
3차 not vaccinated	1,725	(77.3)	62	(61.4)	1,347	(78.4)	

○ 코로나19백신 접종 및 급성호흡곤란증후군 발생 시기 분포

- 2021년 2월 26일부터 2022년 3월 1일 동안 코로나19백신 1차 접종후 급성호흡곤란증후군으로 입원/응급실 방문한 환자 5,947명의 코로나19백신 접종으로부터 급성호흡곤란증후군 발생 시기 분포를 파악하였음. 코로나19백신 접종 이후 증가추세로 보이나, 코로나 19 유행에 따른 Acute Lung Injury 발생 증가에 따른 급성호흡곤란증후군 발생에 기여하여, 단순 발생 시기 분포의 적절한 해석이 불가능함.

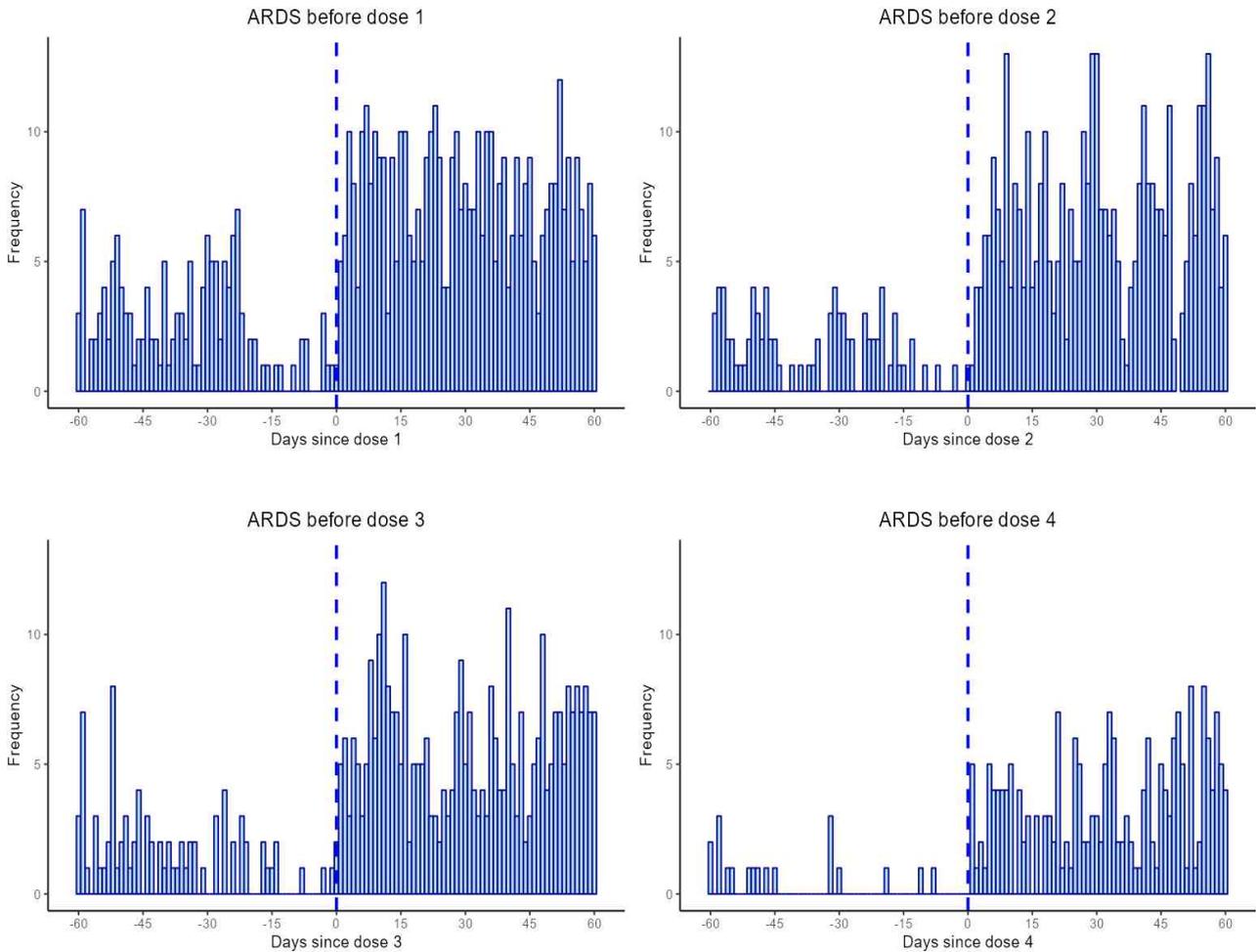


그림 코로나19 백신 접종과 급성호흡곤란증후군 발생 간 시간간격

(3) 일차 분석(Primary analysis)

- 코로나19백신 접종 이후 위험구간과 대조구간에서의 급성호흡곤란증후군 발생률을 비교하는 분석을 수행하였음.
- 코로나19백신 접종 이후 7일 위험구간에서 대조구간 대비 IRR (95% CI)은 0.64 (0.53-0.78)로 나타났음.

표 코로나19백신 접종 후 급성호흡곤란증후군 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	
7 days	101	1,719	84.18	918.98	1.2	1.87	0.64 (0.53-0.78)

Abbreviation: IRR, incidence rate ratio

(4) 이차 분석(Secondary analysis)

- 코로나19백신 접종 dose 별 급성호흡곤란증후군의 발생위험도를 분석하였음.
- 코로나19백신 1차, 2차, 3차, 1, 2차 접종 이후 7일의 위험구간에서 IRR (95% CI)은 각각 0.58 (0.43-0.77), 0.49 (0.35-0.69), 0.63 (0.40-1.00), 0.57 (0.46-0.71) 이었음.

표 코로나19백신 접종 후 급성호흡곤란증후군 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	46	1,719	42.6	918.98	1.08	1.87	0.58 (0.43-0.77)
2nd dose	36	1,334	33.89	618.9	1.06	2.16	0.49 (0.35-0.69)
3rd dose	19	197	7.65	50.14	2.48	3.93	0.63 (0.40-1.00)
1st, 2nd dose	82	1,719	76.5	918.98	1.07	1.87	0.57 (0.46-0.71)

Abbreviation: IRR, incidence rate ratio

(5) 소그룹분석(Subgroup analysis)

- 사전에 정의된 소그룹인 성별, 연령군, 사회적경제학적 수준, 지역, 기저질환 등에 대해 코로나19백신 접종 이후 위험구간 7일에 대해 대조구간에 대비 급성호흡곤란증후군 발생률을 비교하였음.
- 18-29세, 30-39세 연령군에서 유의하지 않지만 1보다 높은 IRR (95% CI)을 확인할 수 있었음 (18-29세 1.74 (0.62-4.89); 30-39세 1.06 (0.38-2.96)).
- 입원여부, 약물사용여부, 동반질환에 따라 코로나19백신 접종 이후 급성호흡곤란증후군 발생 위험이 유의하게 증가하는 양상 나타나지 않았음.
- 접종한 백신 종류에 따른 소그룹분석을 수행하였음. 단일 제품 백신 접종과 combination 접종, mRNA 백신 접종여부에 대하여 코로나19백신 접종 이후 위험구간 7일에 대해 대조구간에 대비 급성호흡곤란증후군 발생률을 비교하였음.
- 코로나19백신 접종 양상에 따른 소그룹분석 결과, 급성호흡곤란증후군 발생 이전 접종 백신 종류별 소그룹 Pfizer-BioNTech 접종자 (IRR (95% CI), 0.58 (0.43-0.77)), AstraZeneca 접종자 (IRR (95% CI), 0.61 (0.42-0.90)), Moderna 백신 접종자 (IRR (95% CI), 0.37 (0.12-1.16))에서 모두 급성호흡곤란증후군 발생 위험이 유의하게 나타나지 않았으며, Heterologous 접종자 (IRR (95% CI), 1.14 (0.73-1.76))을 확인하였음.
- mRNA 백신 접종 여부에 따른 소그룹분석 결과 mRNA 백신을 1회 이상 접종한 사람들에서 급성호흡곤란증후군 발생 위험(IRR (95% CI), 0.66 (0.52-0.83))이 높게 나타나지 않았고, mRNA 백신만 접종한 사람들보다 mRNA 백신과 다른 기전의 백신을 교차접종받은 사람에서 위험도가 소폭 높게 관찰되었음.(IRR (95% CI), 1.15 (0.74-1.78)).

표 코로나19백신 접종 후 급성호흡곤란증후군 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	62	1,057	50.87	550.2	1.22	1.92	0.63 (0.49-0.82)
female	39	662	33.31	368.78	1.17	1.8	0.65 (0.47-0.90)
Age							
18-29	4	25	1.23	13.39	3.25	1.87	1.74 (0.62-4.89)
30-39	4	41	2.25	24.48	1.78	1.68	1.06 (0.38-2.96)
40-49	3	73	3.74	42.34	0.8	1.72	0.47 (0.15-1.49)
50-59	9	162	7.96	84.96	1.13	1.91	0.59 (0.31-1.15)
60-69	21	369	18.79	209.12	1.12	1.76	0.63 (0.41-0.98)
70-79	26	529	25.68	283.33	1.01	1.87	0.54 (0.37-0.80)
80+	34	520	24.53	261.37	1.39	1.99	0.70 (0.49-0.98)
Insurance type							
Health insurance	85	1,547	76.08	831	1.12	1.86	0.60 (0.48-0.75)
Medicaid aid	16	172	8.1	87.98	1.98	1.96	1.01 (0.61-1.68)
Region							
Metropolitan city	66	1,188	60.8	663.79	1.09	1.79	0.61 (0.47-0.78)
Rural areas	35	531	23.37	255.18	1.5	2.08	0.72 (0.51-1.01)
입원 유무							
Yes	83	1,503	73.85	807.96	1.12	1.86	0.60 (0.49-0.75)
No	18	216	10.32	111.01	1.74	1.95	0.90 (0.56-1.44)
Vaccine type							
Homologous	79	1,521	71.33	787.47	1.11	1.93	0.57 (0.46-0.72)
Pfizer-BioNTech	49	879	43.21	448.21	1.13	1.96	0.58 (0.43-0.77)

AstraZeneca	27	541	23.41	286.1	1.15	1.89	0.61 (0.42–0.90)
Moderna	3	85	4.19	44.33	0.72	1.92	0.37 (0.12–1.16)
Janssen	0	13	0.34	7.17	0	1.81	0.37 (0.12–1.16)
Novavax	0	3	0.17	1.67	0	1.8	0.37 (0.12–1.16)
Heterologous	22	198	12.85	131.5	1.17	1.51	1.14 (0.73–1.76)
vaccine type							
≥1 mRNA	74	1,162	60.24	624.04	1.23	1.86	0.66 (0.52–0.83)
mRNA only	52	965	47.53	493.65	1.09	1.95	0.56 (0.42–0.74)
mRNA + others	22	197	12.71	130.39	1.73	1.51	1.15 (0.74–1.78)
no mRNA	27	557	23.93	294.94	1.13	1.89	0.60 (0.41–0.88)
Comorbidities							
Charlson Comorbidity Index							
< 5	66	1,182	58.11	638.53	1.14	1.85	0.61 (0.48–0.78)
≥ 5	35	537	26.07	280.45	1.34	1.91	0.70 (0.50–0.98)
Myocardial infarction							
Yes	2	46	2.2	24.14	0.91	1.91	0.48 (0.12–1.94)
No	99	1,673	81.98	894.84	1.21	1.87	0.65 (0.53–0.79)
Congestive heart failure							
Yes	13	289	13.72	148.15	0.95	1.95	0.49 (0.28–0.85)
No	88	1,430	70.46	770.83	1.25	1.86	0.67 (0.54–0.83)
Peripheral vascular disorders							
Yes	25	399	20.02	222.6	1.25	1.79	0.70 (0.47–1.04)
No	76	1,320	64.15	696.38	1.18	1.9	0.63 (0.50–0.79)
Cerebrovascular disease							
Yes	21	370	18.03	199.93	1.16	1.85	0.63 (0.41–0.98)
No	80	1,349	66.15	719.04	1.21	1.88	0.64 (0.52–0.81)
Dementia							
Yes	25	389	18.79	207.23	1.33	1.88	0.71 (0.47–1.06)
No	76	1,330	65.39	711.75	1.16	1.87	0.62 (0.49–0.78)
Chronic pulmonary disease							
Yes	38	581	27.28	296.56	1.39	1.96	0.71 (0.51–0.99)
No	63	1,138	56.9	622.41	1.11	1.83	0.61 (0.47–0.78)
Rheumatic disease							
Yes	9	106	5.31	56.97	1.69	1.86	0.91 (0.46–1.79)
No	92	1,613	78.86	862	1.17	1.87	0.62 (0.51–0.77)
Peptic ulcer disease							
Yes	22	398	19.3	208.8	1.14	1.91	0.60 (0.39–0.92)
No	79	1,321	64.87	710.18	1.22	1.86	0.65 (0.52–0.82)
Mild liver disease							
Yes	38	563	27.02	290.57	1.41	1.94	0.73 (0.52–1.01)
No	63	1,156	57.16	628.41	1.1	1.84	0.60 (0.47–0.77)
Diabetes without chronic complication							
Yes	44	694	35.27	382.01	1.25	1.82	0.69 (0.51–0.93)
No	57	1,025	48.9	536.97	1.17	1.91	0.61 (0.47–0.80)
Diabetes with chronic complication							
Yes	19	288	14.49	156.36	1.31	1.84	0.71 (0.45–1.13)
No	82	1,431	69.68	762.61	1.18	1.88	0.63 (0.50–0.78)
Hemiplegia or paraplegia							
Yes	6	82	3.89	43.87	1.54	1.87	0.83 (0.36–1.87)
No	95	1,637	80.29	875.1	1.18	1.87	0.63 (0.52–0.78)
Renal disease							
Yes	15	220	11.49	121.08	1.31	1.82	0.72 (0.43–1.21)
No	86	1,499	72.69	797.89	1.18	1.88	0.63 (0.51–0.78)
Any malignancy							
Yes	16	254	12.08	127.12	1.32	2	0.66 (0.40–1.09)
No	85	1,465	72.09	791.86	1.18	1.85	0.64 (0.51–0.79)

Moderate or severe liver disease								
Yes	3	22	0.96	9.28	3.13	2.37	1.32 (0.39-4.45)	
No	98	1,697	83.22	909.69	1.18	1.87	0.63 (0.52-0.77)	
Metastatic solid tumor								
Yes	7	59	2.77	30.05	2.52	1.96	1.29 (0.60-2.77)	
No	94	1,660	81.4	888.93	1.15	1.87	0.62 (0.50-0.76)	
AIDS/HIV								
Yes	0	2	0.11	1.52	0	1.31	-	
No	101	1,717	84.07	917.45	1.2	1.87	0.64 (0.53-0.78)	
Autoimmune								
Yes	24	295	14.95	160.36	1.6	1.82	0.88 (0.58-1.33)	
No	77	1,427	69.22	758.61	1.11	1.88	0.59 (0.47-0.74)	
Acute respiratory failure								
Yes	2	37	1.65	16.96	1.21	2.18	0.56 (0.14-2.28)	
No	99	1,682	82.53	902.02	1.2	1.86	0.64 (0.53-0.79)	
Acute upper respiratory disease								
Yes	36	565	28.6	308.82	1.26	1.83	0.69 (0.49-0.96)	
No	65	1,154	55.57	610.15	1.17	1.89	0.62 (0.48-0.79)	
Bronchitis								
Yes	36	544	26.68	286.66	1.35	1.9	0.71 (0.51-1.00)	
No	65	1,175	57.49	632.31	1.13	1.86	0.61 (0.47-0.78)	
Pneumonia								
Yes	13	212	9.63	101.94	1.35	2.08	0.65 (0.37-1.13)	
No	88	1,507	74.55	817.04	1.18	1.84	0.64 (0.52-0.79)	
COPD								
Yes	14	178	8.35	90.84	1.68	1.96	0.86 (0.50-1.47)	
No	87	1,541	75.82	828.13	1.15	1.86	0.62 (0.50-0.76)	
Asthma								
Yes	22	284	13.29	146.21	1.66	1.94	0.85 (0.55-1.31)	
No	79	1,435	70.89	772.77	1.11	1.86	0.60 (0.48-0.75)	
Hypersensitivity pneumonitis								
Yes	0	0	0	0	0	0	-	
No	101	1,719	84.18	918.98	1.2	1.87	0.64 (0.53-0.78)	
Medication use								
Methotrexate								
Yes	2	30	1.5	16.04	1.34	1.87	0.71 (0.17-0.78)	
No	99	1,689	82.68	902.93	1.2	1.87	0.64 (0.52-1.14)	
Anticancer drugs								
Yes	11	183	8.81	90.9	1.25	2.01	0.62 (0.34-0.08)	
No	90	1,536	75.36	828.07	1.19	1.85	0.64 (0.52-0.80)	

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

(6) 민감도분석(Sensitivity analysis)

가. 민감도분석(1) - 다양한 risk window 적용

- 코로나19백신 접종 이후 위험구간의 길이를 다르게 한 민감도분석을 수행하였음.
- 코로나19백신 접종 이후 14일, 28일, 42일, 56일의 위험구간에서 대조구간 대비 IRR은 14일: 0.70 (0.61-0.80); 28일: 0.66 (0.59-0.73); 42일: 0.68 (0.62-0.75); 56일: 0.65 (0.60-0.71)이었음.

표 코로나19백신 접종 후 급성호흡곤란증후군 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	
14 days	222	1,598	166.64	836.51	1.33	1.91	0.70 (0.61-0.80)
28 days	415	1,405	311.8	691.47	1.33	2.03	0.66 (0.59-0.73)
42 days	621	1,199	434.05	569.39	1.43	2.11	0.68 (0.62-0.75)
56 days	790	1,030	542.52	460.71	1.46	2.24	0.65 (0.60-0.71)

Abbreviation: IRR, incidence rate ratio

- Dose risk estimation을 적용한 이차 분석에 대하여 위험구간의 길이를 다르게 한(14일, 28일, 42일, 56일) 민감도분석을 수행하였음.
- 코로나19백신 3차 접종 이후 42일, 56일 위험구간에서 IRR (95% CI) 1.02 (0.80-1.31), 1.09 (0.82-1.44)로 나타나는 것을 제외하고, 7일로 정의한 결과와 동일하게 모든 구간에서 코로나19백신 접종 이후 급성호흡곤란증후군 위험성이 유의하게 높지 않은 것으로 나타남.

표 코로나19백신 접종 후 급성호흡곤란증후군 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	
1st dose							
14 days	46	1,719	42.6	918.98	1.08	1.87	0.58 (0.43-0.77)
28 days	161	1,405	151.21	691.47	1.06	2.03	0.52 (0.45-0.61)
42 days	226	1,199	198.65	569.39	1.14	2.11	0.54 (0.47-0.62)
56 days	265	1,030	237.37	460.71	1.12	2.24	0.50 (0.44-0.57)
2nd dose							
14 days	36	1,334	33.89	618.9	1.06	2.16	0.49 (0.35-0.69)
28 days	163	1,137	133.83	500.64	1.22	2.27	0.54 (0.46-0.63)
42 days	256	997	198.57	426.32	1.29	2.34	0.55 (0.48-0.63)
56 days	357	867	261.06	357.03	1.37	2.43	0.56 (0.50-0.63)
3rd dose							
14 days	19	197	7.65	50.14	2.48	3.93	0.63 (0.40-1.00)
28 days	90	125	26.68	31.07	3.37	4.02	0.84 (0.65-1.08)
42 days	138	77	36.75	20.99	3.76	3.67	1.02 (0.80-1.31)
56 days	167	48	44.02	13.73	3.79	3.5	1.09 (0.82-1.44)
1st, 2nd dose							
14 days	82	1,719	76.5	918.98	1.07	1.87	0.57 (0.46-0.71)
28 days	324	1,405	285.05	691.47	1.14	2.03	0.56 (0.50-0.63)
42 days	482	1,199	397.22	569.39	1.1	2.11	0.58 (0.52-0.64)
56 days	622	1,030	498.44	460.71	1.25	2.24	0.56 (0.51-0.61)

Abbreviation: IRR, incidence rate ratio

- 소그룹분석 중 연령에 따른 위험구간 민감도분석을 수행하였음.
- 일차 분석 결과 위험구간 7일의 IRR (95% CI)은 0.64 (0.53-0.78)로 확인되었으며, 18-29세 그룹에서 14일/28일 IRR (95% CI) 1.31 (0.54-3.20), 1.32 (0.63-2.79)로 유의하지 않지만 1보다 높은 IRR값이 산출되었으며, 42일/56일 IRR (95% CI)은 0.92 (0.44-1.96), 0.97 (0.47-2.02)로 유의하지 않지만 위험구간 7일에 비해 높은 값이 산출되었음.
- 18-29세 이외의 그룹에서 위험구간 민감도에 따른 결과는 7일과 유사한 양상으로 나타남.

표 위험구간 민감도분석의 연령 소그룹에 따른 결과- 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	
Age							
18-29							
14 days	6	23	2.42	12.19	2.48	1.89	1.31 (0.54-3.20)
28 days	11	18	4.62	10	2.38	1.8	1.32 (0.63-2.79)
42 days	12	17	6.34	8.29	1.89	2.05	0.92 (0.44-1.96)
56 days	15	14	7.66	6.95	1.96	2.01	0.97 (0.47-2.02)
30-39							
14 days	6	39	4.41	22.32	1.36	1.75	0.78 (0.33-1.87)
28 days	12	33	8.45	18.29	1.42	1.8	0.79 (0.41-1.53)
42 days	16	29	11.58	15.15	1.38	1.91	0.72 (0.39-1.34)
56 days	21	24	14.21	12.51	1.48	1.92	0.77 (0.43-1.36)
40-49							
14 days	10	66	7.44	38.63	1.34	1.71	0.79 (0.40-1.54)
28 days	22	54	14.54	31.56	1.51	1.71	0.89 (0.54-1.46)
42 days	32	44	20.16	25.93	1.59	1.7	0.94 (0.60-1.46)
56 days	39	37	24.79	21.29	1.57	1.74	0.91 (0.59-1.39)
50-59							
14 days	23	148	15.72	77.19	1.46	1.92	0.76 (0.50-1.18)
28 days	41	130	30.46	62.48	1.35	2.08	0.65 (0.46-0.91)
42 days	64	107	43.47	49.62	1.47	2.16	0.69 (0.51-0.92)
56 days	88	83	52.71	40.2	1.67	2.06	0.81 (0.61-1.07)
60-69							
14 days	53	337	37.13	190.78	1.43	1.77	0.81 (0.61-1.07)
28 days	95	295	72	155.93	1.32	1.89	0.70 (0.56-0.87)
42 days	148	242	104.46	123.48	1.42	1.96	0.72 (0.59-0.88)
56 days	192	198	134.36	93.6	1.43	2.12	0.68 (0.56-0.82)
70-79							
14 days	54	501	50.89	258.12	1.06	1.94	0.55 (0.41-0.72)
28 days	113	442	94.25	214.78	1.2	2.06	0.58 (0.48-0.71)
42 days	168	387	130.65	178.38	1.29	2.17	0.59 (0.50-0.71)
56 days	209	346	164.31	144.71	1.27	2.39	0.53 (0.45-0.63)
80+							
14 days	70	484	48.62	237.28	1.44	2.04	0.71 (0.55-0.90)
28 days	121	433	87.5	198.43	1.38	2.18	0.63 (0.52-0.77)
42 days	181	373	117.39	168.53	1.54	2.21	0.70 (0.59-0.82)
56 days	226	328	144.47	141.45	1.56	2.32	0.67 (0.58-0.79)

Abbreviation: IRR, incidence rate ratio

나. 민감도분석(2) - 외래로 진단받은 경우도 환자군으로 추가 고려

- 급성호흡곤란증후군의 정의를 변경하여 민감도분석을 수행하였음. 변경된 정의는 건강보험 청구자료 내에서 주상병 또는 모든 부상병에 급성호흡곤란증후군으로 진단받은 경우임.
- 위험구간 7일 정의하에 코로나19백신 접종 이후 급성호흡곤란증후군의 발생 위험은 대조구간 대비 위험구간에서 IRR (95% CI) 0.84 (0.73-0.97) 이었으며, 14일/28일/42일/56일 민감도분석에서 동일한 양상으로 나타남.

표 코로나19백신 접종 후 급성호흡곤란증후군 발생위험에 대한 일차 분석 - 민감도분석 (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	
7 days	197	2,610	136	1,512.02	1.45	1.73	0.84 (0.73-0.97)
14 days	419	2,388	268.65	1,379.36	1.56	1.73	0.90 (0.81-1.00)
28 days	743	2,064	505.69	1,142.54	1.47	1.81	0.81 (0.75-0.88)
42 days	1,058	1,749	707.65	940.87	1.5	1.86	0.80 (0.75-0.87)
56 days	1,317	1,490	885.04	763.12	1.49	1.95	0.76 (0.71-0.82)

Abbreviation: IRR, incidence rate ratio

- 변경된 정의를 갖는 급성호흡곤란증후군 환자에서 dose risk estimation을 적용한 이차 분석에 대한 민감도분석을 수행하였음.
- 코로나19백신 1차, 2차, 3차, 1, 2차 접종 이후 7일의 위험구간에서 IRR (95% CI)은 각각 0.79 (0.64-0.98), 0.67 (0.52-0.85), 0.79 (0.58-1.08), 0.76 (0.65-0.90) 이었음.

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

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	86	2,610	63.04	1,512.02	1.36	1.73	0.79 (0.64-0.98)
2nd dose	67	2,004	52.94	1,056.99	1.27	1.90	0.67 (0.52-0.85)
3rd dose	44	342	19.99	123.51	2.20	2.77	0.79 (0.58-1.08)
1st, 2nd dose	153	2,610	115.97	1,512.02	1.32	1.73	0.76 (0.65-0.90)

Abbreviation: IRR, incidence rate ratio

다. 민감도분석(3) - 입원 중 산소치료 등 실시한 경우로 환자군을 제한

- 건강보험 청구자료 내에서 주상병 또는 모든 부상병으로 진단받았으며, 급성호흡곤란증후군으로 입원 또는 응급실 방문하고, 급성호흡곤란증후군 관련 시술코드를 청구받은 경우로 제한한 분석 결과임.
- 위험구간 7일 정의하에 코로나19백신 접종 이후 급성호흡곤란증후군의 발생 위험은 대조구간 대비 위험구간에서 IRR (95% CI) 0.63 (0.52-0.78)이었으며, 14일/28일/42일/56일 민감도분석에서 동일한 양상으로 나타남.

표 코로나19백신 접종 후 급성호흡곤란증후군 발생위험에 대한 일차 분석 - 민감도분석 (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	
7 days	94	1,615	78.35	853.73	1.2	1.89	0.63 (0.52-0.78)
14 days	211	1,498	155.12	776.97	1.36	1.93	0.71 (0.61-0.81)
28 days	396	1,313	290.19	641.99	1.36	2.05	0.67 (0.60-0.74)
42 days	595	1,114	404.03	528.31	1.47	2.11	0.70 (0.64-0.77)
56 days	747	962	505.13	427.03	1.48	2.25	0.66 (0.60-0.72)

Abbreviation: IRR, incidence rate ratio

- 변경된 정의를 갖는 급성호흡곤란증후군 환자에서 dose risk estimation을 적용한 이차 분석에 대한 민감도분석을 수행하였음.
- 코로나19백신 1차, 2차, 3차, 1, 2차 접종 이후 7일의 위험구간에서 IRR (95% CI)은 각각 0.54 (0.40-0.74), 0.49 (0.35-0.69), 0.68 (0.43-1.08), 0.55 (0.44-0.70)이었음.

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

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	41	1,615	39.92	853.73	1.03	1.89	0.54 (0.40-0.74)
2nd dose	34	1,247	31.59	572.14	1.08	2.18	0.49 (0.35-0.69)
3rd dose	19	180	6.81	43.74	2.79	4.11	0.68 (0.43-1.08)
1st, 2nd dose	75	1,615	71.51	853.73	1.05	1.89	0.55 (0.44-0.70)

Abbreviation: IRR, incidence rate ratio

라. 민감도분석(4) - 중환자실 입실한 경우로 환자군을 제한

- 건강보험 청구자료 내에서 주상병 또는 모든 부상병에 급성호흡곤란증후군으로 진단받았으며, 급성호흡곤란증후군으로 중환자실 입원 이력이 있는 경우로 제한한 분석 결과임.
- 위험구간 7일 정의하에 코로나19백신 접종 이후 급성호흡곤란증후군의 발생 위험은 대조구간 대비 위험구간에서 IRR (95% CI) 0.69 (0.52-0.89) 이었으며, 14일/28일/42일/56일 민감도분석에서 동일한 양상으로 나타남.

표 코로나19백신 접종 후 급성호흡곤란증후군 발생위험에 대한 일차 분석 - 민감도분석 (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	
7 days	60	985	42.81	483.69	1.40	2.04	0.69 (0.53-0.89)
14 days	113	932	85.19	441.31	1.33	2.11	0.63 (0.52-0.76)
28 days	241	804	159.70	366.85	1.51	2.19	0.69 (0.60-0.79)
42 days	372	673	221.63	305.04	1.68	2.21	0.76 (0.67-0.86)
56 days	473	572	275.65	250.89	1.72	2.28	0.75 (0.67-0.84)

Abbreviation: IRR, incidence rate ratio

- 변경된 정의를 갖는 급성호흡곤란증후군 환자에서 dose risk estimation을 적용한 이차 분석에 대한 민감도분석을 수행하였음.
- 코로나19백신 1차, 2차, 3차, 1, 2차 접종 이후 7일의 위험구간에서 IRR (95% CI)은 각각 0.57 (0.39-0.85), 0.63 (0.43-0.96), 0.56 (0.29-1.09), 0.64 (0.49-0.85) 이었음.

표 코로나19백신 접종 후 급성호흡곤란증후군 발생위험에 대한 이차 분석 - 민감도분석 (4)

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	25	985	21.45	483.69	1.17	2.04	0.57 (0.39-0.85)
2nd dose	26	775	17.39	328.14	1.49	2.36	0.63 (0.43-0.96)
3rd dose	9	111	3.97	27.35	2.27	4.06	0.56 (0.29-1.09)
1st, 2nd dose	51	985	38.84	483.69	1.31	2.04	0.64 (0.49-0.85)

Abbreviation: IRR, incidence rate ratio

마. 민감도분석(5) - 백신 접종 이전 90일 이내 코로나19 감염자 제외 분석

- 일차 분석 대상 인구집단에 포함되어 있던 환자 중 코로나19백신 접종 이전 90일 이내 코로나19 감염이 있는 환자를 제외하여 코로나19백신 접종 후 위험구간에서 급성호흡곤란증후군의 위험을 관찰기간 내 대조구간에서의 급성호흡곤란증후군 발생률과 비교하여 발생률비를 산출하였음.
- 위험구간 7일 정의하에 코로나19백신 접종 이후 급성호흡곤란증후군의 발생 위험은 대조구간 대비 위험구간에서 IRR (95% CI) 0.64 (0.53-0.78) 이었으며, 14일/28일/42일/56일 민감도분석에서 동일한 양상으로 나타남.

표 코로나19백신 접종 후 급성호흡곤란증후군 발생위험에 대한 일차 분석 - 민감도분석 (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	
7 days	101	1,716	84.06	917.48	1.2	1.87	0.64 (0.53-0.78)
14 days	222	1,595	166.41	835.13	1.33	1.91	0.70 (0.61-0.80)
28 days	415	1,402	311.36	690.29	1.33	2.03	0.66 (0.59-0.73)
42 days	620	1,197	433.44	568.38	1.43	2.11	0.68 (0.62-0.75)
56 days	789	1,028	541.77	459.85	1.46	2.24	0.65 (0.60-0.71)

Abbreviation: IRR, incidence rate ratio

- 코로나19백신 접종 이전 90일 이내 코로나19 감염이 있는 환자를 제외한 급성호흡곤란증후군 환자에서 dose risk estimation을 적용한 이차 분석에 대한 민감도분석 수행 결과, 코로나19백신 1차, 2차, 3차, 1, 2차 접종 이후 7일의 위험구간에서 IRR (95% CI)은 각각 0.58 (0.43-0.77), 0.49 (0.35-0.69), 0.63 (0.40-1.01), 0.57 (0.46-0.72) 이었음.

표 코로나19백신 접종 후 급성호흡곤란증후군 발생위험에 대한 이차 분석 - 민감도분석 (5)

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	46	1,716	42.55	917.48	1.08	1.87	0.58 (0.43-0.77)
2nd dose	36	1,332	33.85	618.09	1.06	2.16	0.49 (0.35-0.69)
3rd dose	19	196	7.63	49.85	2.49	3.93	0.63 (0.40-1.01)
1st, 2nd dose	82	1,716	76.4	917.48	1.07	1.87	0.57 (0.46-0.72)

Abbreviation: IRR, incidence rate ratio

바. 민감도분석(6) - 백신 접종 이전 한 번이라도 코로나19 감염력 있는 경우 제외한 분석

- 일차 분석 대상 인구집단에 포함되어 있던 환자 중 급성호흡곤란증후군 발생 이전 코로나19 감염자를 제외하여 코로나19백신 접종 후 위험구간에서 급성호흡곤란증후군의 위험을 관찰 기간 내 대조구간에서의 급성호흡곤란증후군 발생률과 비교하여 발생률비를 산출하였음.
- 위험구간 7일 정의하에 코로나19백신 접종 이후 급성호흡곤란증후군의 발생 위험은 대조구간 대비 위험구간에서 IRR (95% CI) 0.66 (0.54-0.80)이었으며, 14일/28일/42일/56일 민감도분석에서 동일한 양상으로 나타남.

표 코로나19백신 접종 후 급성호흡곤란증후군 발생위험에 대한 일차 분석 - 민감도분석 (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	
7 days	101	1,710	69.00	769.54	1.46	2.22	0.66 (0.54-0.80)
14 days	222	1,589	137.00	701.54	1.62	2.27	0.72 (0.62-0.82)
28 days	414	1,397	256.38	582.25	1.61	2.40	0.67 (0.60-0.75)
42 days	618	1,193	356.34	482.45	1.73	2.47	0.70 (0.64-0.77)
56 days	787	1,024	444.23	394.36	1.77	2.60	0.68 (0.62-0.75)

Abbreviation: IRR, incidence rate ratio

- 급성호흡곤란증후군 발생 이전 코로나19 감염자를 제외한 급성호흡곤란증후군 환자에서 dose risk estimation을 적용한 이차 분석에 대한 민감도분석 수행 결과, 코로나19백신 1차, 2차, 3차, 1, 2차 접종 이후 7일의 위험구간에서 IRR (95% CI)은 각각 0.60 (0.45-0.80), 0.51 (0.37-0.71), 0.65 (0.41-1.04), 0.59 (0.47-0.74) 이었음.

표 코로나19백신 접종 후 급성호흡곤란증후군 발생위험에 대한 이차 분석 - 민감도분석 (6)

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	46	1,710	34.68	769.54	1.33	2.22	0.60 (0.45-0.80)
2nd dose	36	1,328	27.70	521.14	1.30	2.55	0.51 (0.37-0.71)
3rd dose	19	195	6.61	44.29	2.88	4.40	0.65 (0.41-1.04)
1st, 2nd dose	82	1,710	62.38	769.54	1.31	2.22	0.59 (0.47-0.74)

Abbreviation: IRR, incidence rate ratio

사. 민감도분석(7) - 백신 접종 직전 14일(healthy vaccinee effect period)을 제외한 분석

- 코로나19백신 접종 이전 healthy period 14일을 제외한 급성호흡곤란증후군 환자에서 코로나19백신 접종 후 위험구간에서 급성호흡곤란증후군의 위험을 관찰기간 내 대조구간에서의 급성호흡곤란증후군 발생률과 비교하여 발생률비를 산출하였음.
- 위험구간 7일 정의하에 코로나19백신 접종 이후 급성호흡곤란증후군의 발생 위험은 대조구간 대비 위험구간에서 IRR (95% CI) 0.59 (0.48-0.72)이었으며, 14일/28일/42일/56일 민감도분석에서 동일한 양상으로 나타남.

표 코로나19백신 접종 후 급성호흡곤란증후군 발생위험에 대한 일차 분석 - 민감도분석 (7)

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	101	1,715	83.91	834.59	1.2	2.05	0.59 (0.48-0.72)
14 days	221	1,595	166.11	834.41	1.33	1.91	0.70 (0.61-0.80)
28 days	414	1,402	310.81	689.82	1.33	2.03	0.66 (0.59-0.73)
42 days	620	1,196	432.68	568.13	1.43	2.11	0.68 (0.62-0.75)
56 days	789	1,027	540.8	459.8	1.46	2.23	0.65 (0.60-0.71)

Abbreviation: IRR, incidence rate ratio

- 코로나19백신 접종 이전 healthy period 14일을 제외한 급성호흡곤란증후군 환자에서 dose risk estimation을 적용한 이차 분석에 대한 민감도분석 수행 결과, 코로나19백신 1차, 2차, 3차, 1, 2차 접종 이후 7일의 위험구간에서 IRR (95% CI)은 각각 0.53 (0.40-0.71), 0.48 (0.35-0.67), 0.63 (0.40-1.00), 0.52 (0.42-0.65)이었음.

표 코로나19백신 접종 후 급성호흡곤란증후군 발생위험에 대한 이차 분석 - 민감도분석 (7)

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	46	1,715	42.45	834.59	1.08	2.05	0.53 (0.40-0.71)
2nd dose	36	1,333	33.8	601.9	1.07	2.21	0.48 (0.35-0.67)
3rd dose	9	197	7.63	49.89	2.49	3.95	0.63 (0.40-1.00)
1st, 2nd dose	82	1,715	76.25	834.59	1.08	2.05	0.52 (0.42-0.65)

Abbreviation: IRR, incidence rate ratio

아. 민감도분석(8) - 급성호흡곤란증후군 입원 시 심혈관질환 진단명 있는 환자를 제외

- 코로나19백신 접종 이후로부터 급성호흡곤란증후군 진단 사이 심혈관관련 질환(심근염, 심낭염, 심근경색증, 울혈성심부전 등)을 진단받은 환자를 제외하여 코로나19백신 접종 후 위험구간에서 급성호흡곤란증후군의 위험을 관찰기간 내 대조구간에서의 급성호흡곤란증후군 발생률과 비교하여 발생률비를 산출하였음.
- 위험구간 7일 정의하에 코로나19백신 접종 이후 급성호흡곤란증후군의 발생 위험은 대조구간 대비 위험구간에서 IRR (95% CI) 0.72 (0.57-0.91) 이었으며, 14일/28일/42일/56일 민감도분석에서는 각각 0.80 (0.68-0.94), 0.71 (0.63-0.81), 0.70 (0.63-0.79), 0.68 (0.61-0.76)으로 동일한 양상으로 나타남.

표 코로나19백신 접종 후 급성호흡곤란증후군 발생위험에 대한 일차 분석 - 민감도분석 (8)

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	76	1,151	57.43	625.34	1.32	1.84	0.72 (0.57-0.91)
14 days	169	1,058	113.56	569.21	1.49	1.86	0.80 (0.68-0.94)
28 days	300	927	213.13	469.73	1.41	1.97	0.71 (0.63-0.81)
42 days	431	796	297.6	385.38	1.45	2.07	0.70 (0.63-0.79)
56 days	551	676	372.56	310.26	1.48	2.18	0.68 (0.61-0.76)

Abbreviation: IRR, incidence rate ratio

- 코로나19백신 접종 이후로부터 급성호흡곤란증후군 진단 사이 심혈관관련 질환 진단 환자를 제외한 급성호흡곤란증후군 환자에서 dose risk estimation을 적용한 이차 분석에 대한 민감도분석 수행 결과, 코로나19백신 1차, 2차, 3차, 1, 2차 접종 이후 7일의 위험구간에서 IRR (95% CI)은 각각 0.65 (0.46-0.90), 0.54 (0.37-0.80), 0.80 (0.47-1.35), 0.63 (0.49-0.82) 이었음.

표 코로나19백신 접종 후 급성호흡곤란증후군 발생위험에 대한 이차 분석 - 민감도분석 (8)

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	35	1,151	29.39	625.34	1.19	1.84	0.65 (0.46-0.90)
2nd dose	26	869	22.83	415.02	1.14	2.09	0.54 (0.37-0.80)
3rd dose	15	125	5.22	34.79	2.87	3.59	0.80 (0.47-1.35)
1st, 2nd dose	61	1,151	52.21	625.34	1.17	1.84	0.63 (0.49-0.82)

Abbreviation: IRR, incidence rate ratio

3. 문헌고찰 및 인과성 검토

가. 국내의 문헌고찰

○ 코로나19백신 접종 후 급성호흡곤란증후군

- 미국의 Vaccine Safety Datalink를 활용한 대규모 COVID-19 백신 안전성 감시 연구 (Safety Surveillance)에서는 10,162,227명의 백신 접종 환자 중 12건의 급성호흡곤란증후군 사례가 보고됨.

번호	저자 (발행연도)	주요내용
1	Klein et al. (2021) ¹⁾	<ul style="list-style-type: none"> • 미국의 Vaccine Safety Datalink를 활용한 COVID-19 백신의 안전성 감시 (Safety Surveillance) 연구는 미국의 8개의 보험사에 가입되어 있는 10,162,227명의 환자를 2020년 12월 14일부터 2021년 6월 26일까지 매주 추적관찰 하였음. 환자들은 BNT162b2 (화이자) 혹은 mRNA-1273 (모더나) 백신을 접종하였으며 주요 분석은 접종 1-21일 후의 이상반응 발생률을 22-42일 이전 백신을 접종받은 환자와 비교 분석하였음. 본 연구는 중간보고로 급성호흡곤란증후군은 적절한 비교대상이 없어 접종 21일 이내 발생 빈도만(12건) 확인되었음.

1. 기전적 근거(mechanistic evidence) 문헌 평가

번호	저자, 발행연도	주요내용	백신 종류
1	Yoshimura et al. (2022) ²⁾	<ul style="list-style-type: none"> 일본에서 88세 여성이 mRNA-1273 SARS-CoV-2 백신 2차 접종 후 호흡곤란 증상을 보인 후 18일째 사망한 증례가 보고됨. SARS-CoV-2 polymerase chain reaction (PCR) 검사 결과 음성이며, 스테로이드 사용에도 회복되지 않음. 1차 접종 후 감기, 호흡곤란 등 경험하였으며, 부검결과 초기 미만성 폐포 손상 확인됨. 본 증례는 Berlin 정의와 Brighton collaboration case definition 기준에 만족하였으며, window of increased risk 내 발생함. 따라서 백신 접종 후 급성호흡곤란증후군 (vaccine-induced ARDS) 가능성 제시함. 	mRNA-1273
2	Abraham et al. (2022) ³⁾	<ul style="list-style-type: none"> 바레인의 24세 임신한 여성에서 Pfizer-BioNTech 코로나19백신 2차 접종 1일 후 발열, 양측 늑막성 흉통, 호흡곤란, 발한, 심계항진을 보임. 현재까지 알려진 기전은 없으나, 과거 코로나19감염이 백신 접종 후 면역반응 활성화로 급성호흡곤란증후군 유발할 수 있음 	BNT162b2

2. 역학적 근거(epidemiologic evidence) 문헌 평가

번호	저자, 발행연도	주요내용	백신 종류
1	Klein et al. (2021) ¹⁾	<ul style="list-style-type: none"> 미국의 Vaccine Safety Datalink를 활용한 COVID-19 백신의 안전성 감시 (Safety Surveillance) 연구는 미국의 8개의 보험사에 가입되어 있는 10,162,227명의 환자를 2020년 12월 14일부터 2021년 6월 26일까지 매주 추적관찰 하였음. 환자들은 BNT162b2 (화이자) 혹은 mRNA-1273 (모더나) 백신을 접종하였으며 주요 분석은 접종 1-21일 후의 이상반응 발생률을 22-42일 이전 백신을 접종받은 환자와 비교 분석하였음. 본 연구는 중간보고로 급성호흡곤란증후군은 적절한 비교대상이 없어 접종 21일 이내 발생 빈도만(12건) 확인되었음. 	BNT162b2, mRNA-1273
2	본 연구 CoVaSC (2023)	<ul style="list-style-type: none"> 대한민국 대규모 인구에서 자기대조환자군(self-controlled case series) 연구설계를 적용하여 코로나19백신과 급성호흡곤란증후군 간의 연관성 평가를 수행하였음. 급성호흡곤란증후군 발생인원은 3,298명, 평균연령 69.1세이며, 남성의 비율이 52.2%임. 관찰기간 240일 내 위험구간 1-7일과 대조구간 대비 incidence rate ratio는 0.84(0.73-0.97)로 나타남. 이차 분석과 민감도분석 결과 일차 분석과 일치한 결과를 보임 	화이자, 아스트라제네카, 얀센, 노바백스

3. 인과성 평가 프레임워크 적용 결과

구분	평가 결과				
	Strong	Inter-mediate	Low-Inter-mediate	Weak	Lacking
기전적 평가	<p>코로나19백신 접종 후 발생한 급성호흡곤란증후군은 현재까지 밝혀진 기전은 없으며, 접종 후 incidence가 더 높다고 볼 수 없음. 다만, 주로 일본이나 우리나라에서 추정되는 증례가 보고됨(Lacking).</p> <p>급성호흡곤란증후군 정의를 위한 Brighton Collaboration의 case definition이 제안되었으나 이를 건강보험청구자료로 정의하기 곤란함.</p>				
역학적 평가	High (increased risk)	High (decreased risk or no effect)	Moderate (increased risk)	Moderate (decreased risk or no effect)	Limited Insufficient
	<p>백신 접종 후 부작용으로서 급성호흡곤란증후군에 대한 인구집단 연관성 평가 연구는 없음. CoVaSC 자기대조환자군 연구 결과 비교구간 대비 위험구간에서 낮은 IRR을 보임(Moderate(decreased risk or no effect)).</p>				
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				
	<p>기전적 평가 결과와 역학적 평가 결과를 종합하여 백신 유해사례 인과성 평가 프레임워크를 적용하였을 때, 코로나19백신과 급성호흡곤란증후군의 인과성은 현재로서는 관련성이 근거가 인과관계를 인정하거나 거부하기에 부적절하다 (Evidence is inadequate to accept or reject a causal relationship)고 평가할 수 있음</p>				

- 1) Klein, Nicola P., et al. "Surveillance for adverse events after COVID-19 mRNA vaccination." JAMA 326.14 (2021): 1390-1399.
- 2) Yoshimura, Yukihiro, et al. "An autopsy case of COVID-19-like acute respiratory distress syndrome after mRNA-1273 SARS-CoV-2 vaccination." International Journal of Infectious Diseases 121 (2022): 98-101.
- 3) Abraham, Betsy, Hassan Mohammed Saeed, and S. A. Azeez Pasha. "Acute respiratory distress syndrome secondary to COVID-19 mRNA vaccine administration in a pregnant woman: A case report." Qatar Medical Journal 2022.3 (2022): 40.