

3-4. 심근염 심낭염

■ 요약

- ▶ 2021년 3~8월 사이, 국내 전체 인구집단에서 인구 10만 명당 약 0.043건의 급성심근염과 0.170건의 급성심낭염이 발생할 것으로 예측되었음. 그러나 관찰된 발생률은 6개월간 급성심근염과 급성심낭염 각각 0.367건(10만 명당), 0.228건(10만 명당)으로 기댓값 대비 심근염 8.53배(95% 신뢰구간 0.37-0.23), 심낭염 1.34배(95% 신뢰구간 1.20-1.50) 증가하였음.
- ▶ 성별 및 연령별에서도 기댓값 대비 높은 관찰값이 측정되었으며, 여성에서는 발생률의 증가도 유의하게 관찰되었음. 그러나 여성에서의 기댓값 대비 관찰값의 증가가 남성보다 더 높은 것으로 나타난 연령집단이 있으며 이에 대해서는 해석상 유의하여야 함.
- ▶ 급성심근염의 위험구간의 발생률은 대조구간 대비 Pfizer백신 3.57배(95% 신뢰구간 2.48-5.14), Moderna백신 5.67배(95% 신뢰구간 2.38-13.50)로 통계적으로 유의한 발생률 증가가 관찰되었음. 급성심낭염의 위험구간의 발생률은 대조구간 대비 Pfizer백신 9.60배 (95% 신뢰구간 5.01-18.41), Moderna백신 7.00배(95% 신뢰구간 2.74-17.41)로 통계적으로 유의한 발생률 증가가 관찰되었음. AstraZeneca백신과 Johnson에서는 발생률비의 유의한 증가는 관찰되지 않았음.
- ▶ 백신 접종 후 발생하는 심근염은 국내 자료에서 비플림의 발생가능성이 있으나 유의한 발생률 증가가 확인되었고, 해외의 위험률 증가와 유사한 경향을 보임. 또한 해외 연구결과 인과성의 기준을 충족한다고 볼 수 있음.
- ▶ 반면 심근염이 동반되지 않은 심낭염은 국내 자료에서의 발생률 증가가 관찰되었으나, 바이어스의 개입가능성이 있음. 연구자료의 한계로 진단의 정확성을 확보하기 어려운 점이 문제임. 또한 해외 연구결과에서도 인과성의 기준을 완전히 만족한다고 판단하기 어려움. 따라서 추가적인 연구가 요구됨.

가. 관찰발생률/기대발생률

(1) 분석방법

- 심근염 및 심낭염의 백신 접종 이전 과거의 4년간의 발생률 추이를 분석하여 2021년 2월 이후 예상되는 발생률을 제시하고, 실제 관측된 발생률과의 차이를 통해 백신 접종이 질환 발생에 영향을 주는지 실마리정보를 확인한다.

① 심근염·심낭염의 조작적 정의

- 심근염과 심낭염을 건강보험 청구자료 내에서 정의하기 위해 다음과 같은 KCD-7 질병 분류코드와 진단에 활용되는 필수적 검사의 수가 코드 및 의료이용 형태를 정의하였다.

표 4-3-1. 심근염의 기댓값 대비 관측값 평가를 위한 조작적 정의

| | |
|--------|--|
| 정의 | 생애 첫 번째 주상병으로 심근염 진단받은 환자로 Troponin I or T 또는 CK-MB 검사 이력이 있는 입원(응급실 입원 포함) 또는 응급실 내원, 외래환자 |
| ICD-10 | I40, I40.0, I40.1, I40.8, I40.9, I41, I41.0, I41.1, I41.2, I41.8, I51.4, A36.8, A52.0, B26.8 |
| 수가코드 | (Troponin I, T) D4021, D4022, D4023 (CK-MB) D4040 |
| 제외기준 | 확인된 심근염 발생 5년 이전에 심근염 진단코드로 주상병으로 포함한 입원 또는 외래 청구 이력이 있는 환자 |

표 4-3-2. 심낭염의 기댓값 대비 관측값 평가를 위한 조작적 정의

| | |
|--------|---|
| 정의 | 생애 첫 번째 주상병으로 심낭염 진단받은 환자로 ESR 또는 CRP 검사 이력이 있는 입원(응급실 입원 포함) 또는 응급실 내원, 외래환자 |
| ICD-10 | I30, I31.9, I32, I01.0 |
| 수가코드 | (ESR) D010 (CRP) D011 |
| 제외기준 | 확인된 심낭염 발생 5년 이전에 심낭염 진단코드로 주상병으로 포함한 입원 또는 외래 청구 이력이 있는 환자 |

② 기댓값 예측

- 기댓값 예측은 2018년 1월부터 2021년 2월까지의 월별 10만명당 발생률을 측정하여 시계열을 구성하고, ARIMA(자기회귀통합이동평균) 모델을 활용하여 2021년 2월 이후 2021년 8월까지의 예상치를 산출하였다.¹⁾
- 또한 세부군의 예측발생률과 95% 신뢰구간을 산출하였다.

(2) 분석 결과

- 2021년 3월부터 8월까지 6개월간 우리나라 전체 인구집단에서는 10만 명당 약 0.043건의 급성심근염이 발생할 것으로 예상되었다. 그러나 실제 6개월간 관찰건수는 10만 명당 약 0.367건으로 발생률비는 8.515(95% 신뢰구간 7.123-10.247)로 평가되었다(표 4-3-3).
- 2021년 3월부터 8월까지 6개월간 우리나라 전체 인구집단에서는 10만 명당 약 0.170건의 급성심낭염이 발생할 것으로 예상되었다. 그러나 실제 6개월간 관찰건수는 10만 명당 약 0.228건으로 발생률비는 1.341(95% 신뢰구간 1.197-1.502)로 평가되었다(표 4-3-3).

표 4-3-3. 급성 심근염, 심낭염의 2021년 3월~8월 간 6개월 기댓값 대비 관측값

| 질환 | 10만 명당 실제 발생률 | 10만 명당 예상 발생률 | 발생률비 | p-value |
|--------|------------------|------------------|-----------------------|---------|
| 급성 심근염 | 0.367 | 0.043 | 8.515 (7.123, 10.247) | <.001 |
| 급성 심낭염 | 0.228 | 0.17 | 1.341 (1.197, 1.502) | <.001 |

- 또한 대부분의 성별, 연령별 세부군에서 기댓값 대비 높은 관측값이 측정되었으며, 여성에서 발생률의 증가도 유의하게 관찰되었다. 그러나 여성에서의 기댓값 대비 관측값의 증가가 남성보다 더 높은 것으로 나타나며 이는 해외 연구결과와 상반되는 결과로 접종 후 이상반응에 대한 우려로 인한 의료이용 증가의 가능성을 완전히 배제할 수 없음을 의미한다. 따라서 자기대조군을 활용한 연구에서 위험구간 경과 후 대조군을 활용한 평가가 요구된다.

1) <https://doi.org/10.3346/jkms.2021.36.e67>

표 4-3-4. 급성 심근염, 심낭염의 2021년 3월~8월 간 연령별, 성별 6개월 기댓값 대비 관측값(10만 명당)

| | | 급성심근염 | | | | 급성심낭염 | | | |
|--------|-------|-------|--------|-----------------------|---------|-------|-------|----------------------|---------|
| | | 관측값 | 기댓값 | 발생률비 (95%신뢰구간) | p-value | 관측값 | 기댓값 | 발생률비 (95%신뢰구간) | p-value |
| 여 자 | 13-17 | 0.074 | 0.074 | 1 (0.23, 4.345) | 1.000 | 0 | 0.059 | 0 (0, 1.515) | 0.125 |
| | 18-29 | 0.85 | 0.076 | 11.235 (6.835, 19.69) | <.001 | 0.174 | 0.08 | 2.167 (1.21, 4.024) | <.001 |
| | 30-39 | 0.658 | 0.069 | 9.5 (5.467, 17.85) | <.001 | 0.163 | 0.069 | 2.357 (1.227, 4.767) | <.001 |
| | 40-49 | 0.454 | 0.057 | 7.929 (4.532, 14.974) | <.001 | 0.164 | 0.09 | 1.818 (1.055, 3.212) | 0.030 |
| | 50-64 | 0.405 | 0.062 | 6.542 (4.24, 10.515) | <.001 | 0.162 | 0.124 | 1.312 (0.887, 1.952) | 0.184 |
| | 65-74 | 0.141 | <0.001 | Inf (5.748, Inf) | <.001 | 0.208 | 0.215 | 0.971 (0.588, 1.604) | 1.000 |
| | 75+ | 0.12 | 0.106 | 1.133 (0.532, 2.437) | 0.860 | 0.373 | 0.451 | 0.828 (0.564, 1.211) | 0.355 |
| 남 자 | 13-17 | 0.166 | 0.222 | 0.75 (0.324, 1.69) | 0.572 | 0.305 | 0.208 | 1.467 (0.727, 3.04) | 0.324 |
| | 18-29 | 0.894 | 0.149 | 6 (4.222, 8.745) | <.001 | 0.415 | 0.205 | 2.02 (1.43, 2.883) | <.001 |
| | 30-39 | 0.361 | 0.082 | 4.389 (2.606, 7.784) | <.001 | 0.233 | 0.201 | 1.159 (0.759, 1.776) | 0.538 |
| | 40-49 | 0.237 | 0.047 | 5 (2.662, 10.211) | <.001 | 0.201 | 0.178 | 1.133 (0.744, 1.731) | 0.61 |
| | 50-64 | 0.248 | 0.054 | 4.619 (2.86, 7.797) | <.001 | 0.238 | 0.207 | 1.148 (0.843, 1.566) | 0.404 |
| | 65-74 | 0.080 | 0.074 | 1.091 (0.441, 2.729) | 1.000 | 0.402 | 0.355 | 1.132 (0.769, 1.67) | 0.573 |
| | 75+ | 0.194 | 0.08 | 2.429 (0.957, 6.927) | 0.064 | 0.869 | 0.709 | 1.226 (0.865, 1.743) | 0.268 |

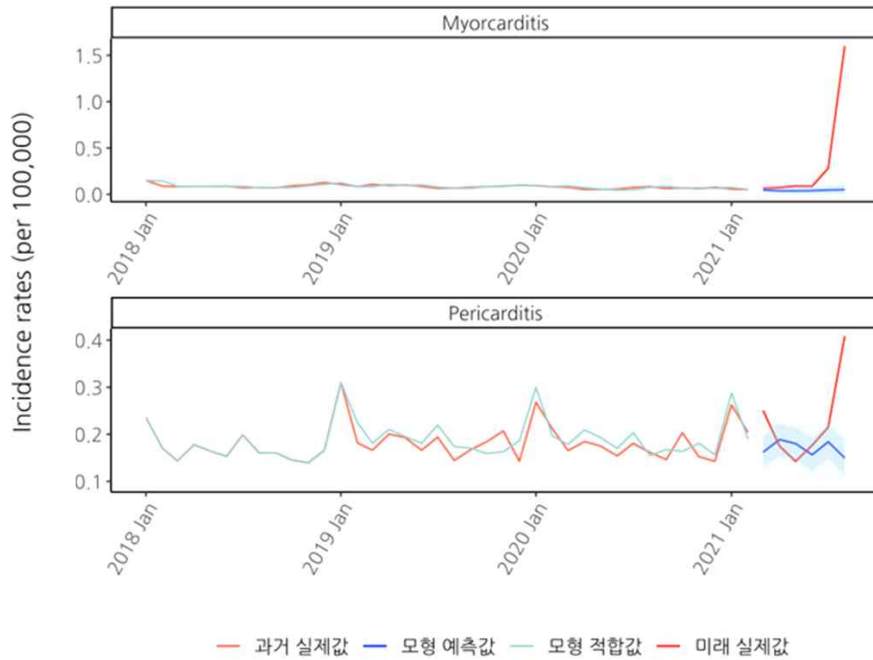


그림 4-3-1. 급성심근염과 급성심낭염의 기댓값 대비 관측값 월별 추이

나. 연관성 분석

- 코로나19백신 접종은 드물지만 생명을 위협할 수 있는 중증이상반응의 발생가능성이 있다. 이미 위험성이 알려진 바이러스전달체 백신에서 혈소판 감소성 혈전증 등이 대표적이며, mRNA백신 접종 후 급성 심근염 또는 심낭염이 발생할 수 있다는 해외의 다수의 보고가 있다.²⁾³⁾
- 국내에서 코로나19 mRNA백신 접종 후 발생하는 심근염 또는 심낭염에 대한 감시 및 평가를 위해 질병관리청 및 예방접종 대응추진단은 전문가 자문단을 운영하고 있으며, 국내에서 신고되는 심근염·심낭염에 대해 인과성 평가를 진행하고 있다.
- 그러나 현재까지 국내 자료를 바탕으로 mRNA 코로나19백신 접종 후 발생하는 심근염 및 심낭염에 대한 구체적인 역학적 평가는 수행되지 않았으며, 면밀한 인과성 평가가 요구된다.

2) Witberg, G., Barda, N., Hoss, S., Richter, I., Wiessman, M., Aviv, Y., ... & Kornowski, R. (2021). Myocarditis after Covid-19 vaccination in a large health care organization. *New England Journal of Medicine*.

3) Mevorach, D., Anis, E., Cedar, N., Bromberg, M., Haas, E. J., Nadir, E., ... & Alroy-Preis, S. (2021). Myocarditis after BNT162b2 mRNA vaccine against Covid-19 in Israel. *New England Journal of Medicine*, 385(23), 2140-2149.

(1) 연구방법

① 인구집단 및 자료원

- 본 연구에서는 국민건강보험공단이 제공하는 건강보험 청구자료를 전국민의 백신 접종 전후 이상반응 감시를 위한 자료원으로 활용한다.
- 백신 접종력은 질병관리청이 제공하는 코로나19백신 접종력을 활용한다.
- 코로나19백신 접종자의 관찰기간은 국내 백신 접종 시작일부터 2021년 11월 30일까지로 한다. 따라서 제시된 관찰기간을 충족하지 못한 대상은 연구 대상에서 제외된다.

② 연구방법론

- 본 연구는 다음과 같은 두가지 방법론을 활용하여 우리나라에서 mRNA백신 접종 후 발생하는 심근염·심낭염과 백신 접종 사이의 관련성을 평가한다.
- 특정 노출에 대해 가장 교란 편견이 적은 대조군은 자기 자신이다. 따라서 코로나19백신 접종의 영향이 발생할 것으로 추정되는 시기(Risk interval)과 영향이 감소한 시점(Post-vaccination Control interval) 사이의 발생률 비교는 동반상병 등의 교란 변수가 최소화될 수 있다.
- 본 연구는 아래 제시된 것과 같은 연구방법론을 통해 접종 전 대조군과 접종 후 대조군을 모두 활용하여 백신 접종 1회 전후 심근염·심낭염 발생률비를 집중적으로 평가하였으며, 추가적 평가를 위해 2회 접종 전후 심근염·심낭염 발생률비도 평가하였다.
- 자료원 : 질병관리청 코로나19 접종 등록 정보(2021.02.26.~2021.10.31)와 국민건강보험공단의 청구 데이터베이스 연계 자료원(2002.01.01.~2022.01.10.)
- 연구기간 : 코로나19백신 긴급승인된 2021년 2월 26일부터 데이터 활용 가능 시기까지

○ 연구대상

| | |
|------|--|
| 선정기준 | 코로나 19 접종등록 정보를 기준으로 2021년 2월 27일부터 10월 31일까지 접종이력이 있는 자 |
| 제외기준 | <ul style="list-style-type: none"> • 접종일 기준, 19세 미만 • 백신 접종 이력이 2차만 있는 경우 • 외국인 • 동일차수 중복 • 관찰기간(observation period)이전 심근염 진단환자 • 관찰기간 내(2021.02.26.~2021.10.31.) 최종 백신투여일로부터 42일이 경과 되지 않은 자 • 접종이력에 따른 제외기준 |

○ 주요 노출 : 관찰기간 내 모든 코로나19백신 접종

○ 관심 질환

- 급성 심근염: 아래 주상병으로 진단받았으며, 진단검사 청구내역이 있는 입원 환자

| Index | Definition |
|-------------------|---|
| Acute myocarditis | (ICD-10) I40, I40.0, I40.1, I40.8, I40.9, I41, I41.0, I41.1, I41.2, I41.8, I51.4, A36.8, A52.0, B26.8 |
| Troponin I, T | (수가코드) D4021, D4022, D4023 |
| CK-MB | (수가코드)D4040 |

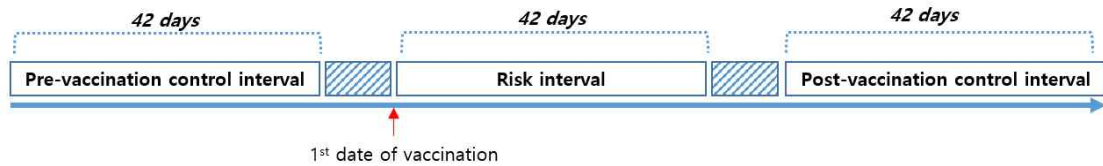
- 급성 심낭염: 아래 주상병으로 진단받았으며, 진단검사(혈액, 영상 검사) 청구내역이 있는 입원 환자

| Index | Definition |
|-------------------|--|
| Acute myocarditis | (ICD-10) I30, I319, I32, I010 |
| ESR | (수가코드) D0100 |
| CRP | (수가코드) D0111, D0112, D0113, D0114 |
| 심전도 | (수가코드) E6541, E6544, E6545, E6546, E7261, EX871 |
| 심초음파 | (수가코드) HE124, HE125, HE141, HE224, HE225, HE524, HE525 |
| 흉부/심장 CT | (수가코드) HA424, HA434, HA444, HA464, HA474, HA834 |
| 흉부/심장 MRI | (수가코드) EB431, EB432, EB433, EB611 |

(2) 분석 내용

○ 연구설계: 자기대조군 연구 (Self-controlled risk interval design)

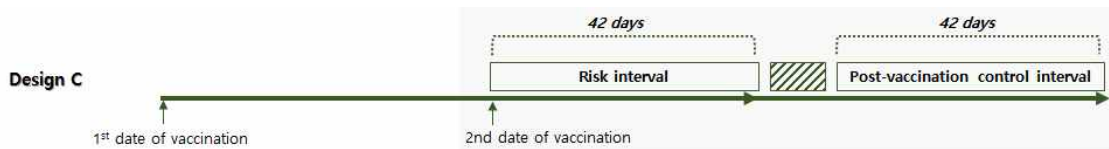
㉓ 설계 1) 1회 백신 접종 후 평가



- 발생률비

- 1) (위험시기의 관찰 인년 중 급성심근염 · 심낭염 발생건수)/(접종 전 대조시기의 관찰 인년 중 급성심근염 · 심낭염 발생건수)
- 2) (위험시기의 관찰 인년 중 급성심근염 · 심낭염 발생건수)/(접종 후 대조시기의 관찰 인년 중 급성심근염 · 심낭염 발생건수)

㉔ 설계 2) 2회 백신 접종 후 평가



- 발생률비

- 1) (위험시기의 관찰 인년 중 급성심근염 · 심낭염 발생건수)/(접종 전 대조시기의 관찰 인년 중 급성심근염 · 심낭염 발생건수)
- 2) (위험시기의 관찰 인년 중 급성심근염 · 심낭염 발생건수)/(접종 후 대조시기의 관찰 인년 중 급성심근염 · 심낭염 발생건수)

○ 분석 방법

| | | |
|---|---------|---|
| 1 | 기술분석 | <ul style="list-style-type: none"> • 연구대상자의 기본정보 기술 • 연구대상자 투여백신의 특성 기술 • 연구대상자 특성 및 투여백신의 종류에 따른 Time to event |
| 2 | 발생률비 측정 | <ul style="list-style-type: none"> • 백신의 종류(제조사)와 차수에 따라 분석수행 |
| 3 | 세부군별 분석 | <ul style="list-style-type: none"> • 성별 • 연령(20세 단위, 19~39, 40~59, 60세 이상) • 최초 접종일 기준 접종 시기별(21.02.27.~04.30., 05.01.~07.30., 08.01.~10.31.) • 가입구분(건강보험/의료급여) • 최초 접종일 기준, 요양병원 입원여부 |

(3) 분석 결과

① 백신 1회 접종 후 급성 심근염·심낭염 발생률 비교

- 본 연구는 백신 1회 접종 직후 위험구간(접종 후 42일까지)과 대조구간(접종 후 43일-84일 까지)의 ㉠ 급성 심근염, ㉡ 급성 심낭염의 발생률비를 비교하였다.
- 접종 후 위험시기(접종 후 42일까지)와 위험 시기 후 대조구간(접종 후 50-92일)의 발생률비를 주요하게 평가하였으며, 접종 전 대조구간(접종 49일에서 7일 전)과의 비교는 참조적으로 활용되었다.

㉠ 급성 심근염

- 접종 후 대조구간을 활용한 연구에서 발생률비는 심근염에서 전체 백신 2.56배 (95% 신뢰구간 1.99-3.28배), Pfizer백신 3.57배 (95% 신뢰구간 2.48-5.14배), Moderna백신 5.67배 (95% 신뢰구간 2.38-13.50배)으로 통계적으로 유의한 발생률 증가가 관찰되었다.
- 또한 40세 미만에서 더 높은 발생률비를 보였다.
- AstraZeneca백신과 Johnson 1회 접종에서는 통계적으로 유의한 발생률 증가가 관찰되지 않았다.

㉡ 급성 심낭염

- 접종 후 대조구간을 활용한 연구에서 발생률비는 심낭염에서 전체 백신 5.15배 (95% 신뢰구간 3.39-7.84배), Pfizer백신 9.60배 (95% 신뢰구간 5.01-18.41배), Moderna백신 7.00

배 (95% 신뢰구간 2.74-17.41배)의 발생률 비를 보여 통계적으로 유의한 발생률 증가가 관찰되었다.

- 또한 40세 미만에서 더 높은 발생률비를 보였다.
- AstraZeneca백신과 Johnson 1회 접종에서는 통계적으로 유의한 발생률 증가가 관찰되지 않았다.

표 4-3-5. 자기대조군 연구대상자의 기초 특성(급성 심근염)

| 1회 접종자 | | N | % 또는 표준편차 |
|----------------------------|-------------|------------|-----------|
| 계 | | 11,592,284 | 100 |
| 성별 | 남성 | 6,239,502 | 53.82 |
| | 여성 | 5,352,782 | 46.18 |
| 연령 | 평균 | 40.12 | 12.42 |
| | ~29 | 2,711,537 | 23.39 |
| | 30~39 | 2,879,699 | 24.84 |
| | 40~49 | 3,386,573 | 29.21 |
| | 50~59 | 1,942,342 | 16.76 |
| | 60~69 | 479,832 | 4.14 |
| | 70세 이상 | 192,301 | 1.66 |
| 결과변수 ICD-10 코드 (심근염) | I40 | 16 | |
| | I42 | 440 | |
| | I514 | 4 | |
| 백신 | AstraZeneca | 710,373 | 6.13 |
| | Pfizer | 7,429,127 | 64.09 |
| | Moderna | 2,209,880 | 19.06 |
| | Johnson | 1,242,904 | 10.72 |

표 4-3-6. 자기대조군 연구대상자의 기초 특성(급성 심낭염)

| 1회 접종자 | | N | % 또는 표준편차 |
|--------|----|------------|-----------|
| 계 | | 11,594,137 | 100 |
| 성별 | 남성 | 6,240,771 | 53.83 |
| | 여성 | 5,353,366 | 46.17 |

| | | | |
|---------------------------|-------------|-----------|-------|
| 연령 | 평균 | 40.13 | 12.42 |
| | ~29 | 2,711,631 | 23.39 |
| | 30~39 | 2,879,867 | 24.84 |
| | 40~49 | 3,387,057 | 29.21 |
| | 50~59 | 1,942,849 | 16.76 |
| | 60~60 | 480,136 | 4.14 |
| | 70세 이상 | 192,597 | 1.66 |
| 결과변수 ICD-10코드 (심낭염) | I40 | 145 | |
| | I42 | 30 | |
| | I514 | 1 | |
| 백신 | AstraZeneca | 710,866 | 6.13 |
| | Pfizer | 7,430,111 | 64.09 |
| | Moderna | 2,210,141 | 19.06 |
| | Johnson | 1,243,019 | 10.72 |

표 4-3-7. 자기대조군 연구설계를 활용한 코로나19백신 1회 접종 직후와 대조구간의 심근염, 심낭염 발생률 비교

| | | 백신 접종 전 대조구간 대비 접종 후 위험구간의 발생률비 | | | 백신 접종 후 대조구간 대비 위험구간의 발생률비 | | |
|-----------|-------------|------------------------------------|----------|-------|-------------------------------|----------|-------|
| | | 발생률비 | 95% 신뢰구간 | | 발생률비 | 95% 신뢰구간 | |
| 심근염 발생 | 전체 백신 | 4.07 | 3.03 | 5.49 | 2.56 | 1.99 | 3.28 |
| | AstraZeneca | 4.27 | 2.22 | 8.24 | 1.21 | 0.79 | 1.84 |
| | Pfizer | 5.08 | 3.33 | 7.73 | 3.57 | 2.48 | 5.14 |
| | Moderna | 3.09 | 1.57 | 6.10 | 5.67 | 2.38 | 13.50 |
| | Johnson | 1.17 | 0.39 | 3.47 | 1.75 | 0.51 | 5.98 |
| 심낭염 발생 | 전체 백신 | 14.89 | 7.58 | 29.24 | 5.15 | 3.39 | 7.84 |
| | AstraZeneca | 1.00 | 0.14 | 7.10 | 0.29 | 0.06 | 1.38 |
| | Pfizer | 19.20 | 7.81 | 47.18 | 9.60 | 5.01 | 18.41 |
| | Moderna | - | - | - | 7.00 | 2.74 | 17.87 |
| | Johnson | 0.50 | 0.05 | 5.51 | 0.25 | 0.03 | 2.24 |

표 4-3-8. 자기대조군 연구설계를 활용한 코로나19백신 1회 접종 후 세부군별 급성 심근염 발생률 비교

| | | | 백신 접종 전 대조구간 대비 접종 후 위험구간의 발생률비 | | | 백신 접종 후 대조구간 대비 위험구간의 발생률비 | | | | |
|-------------|-----------------|--------|---------------------------------|----------|---------|----------------------------|----------|---------|--------|-------|
| | | | 발생률비 | 95% 신뢰구간 | p-value | 발생률비 | 95% 신뢰구간 | p-value | | |
| 전체 백신 | 성별 | 남성 | 3.88 | 2.65 | 5.69 | <.001 | 2.67 | 1.91 | 3.72 | <.001 |
| | | 여성 | 4.38 | 2.73 | 7.04 | <.001 | 2.42 | 1.66 | 3.53 | <.001 |
| | 연령 | 40세 미만 | 4.54 | 2.49 | 8.27 | <.001 | 3.69 | 2.12 | 6.41 | <.001 |
| | | 40-59세 | 3.63 | 2.31 | 5.70 | <.001 | 3.11 | 2.03 | 4.76 | <.001 |
| | | 60세 이상 | 1.76 | 1.21 | 2.57 | <.001 | 5.25 | 2.46 | 11.18 | <.001 |
| | 접종 일자 | 2-5월 | 4.00 | 1.75 | 9.16 | <.001 | 2.00 | 1.05 | 3.80 | 0.03 |
| | | 6-8월 | 4.78 | 3.16 | 7.23 | <.001 | 2.30 | 1.68 | 3.15 | <.001 |
| | | 9월 이후 | 3.15 | 1.90 | 5.21 | <.001 | 3.94 | 2.27 | 6.82 | <.001 |
| | Astra Zeneca | 성별 | 남성 | 5.20 | 2.00 | 13.54 | <.001 | 1.30 | 0.73 | 2.33 |
| 여성 | | | 3.50 | 1.41 | 8.67 | 0.01 | 1.11 | 0.59 | 2.06 | 0.75 |
| 연령 | | 40세 미만 | - | - | - | - | 0.50 | 0.05 | 5.51 | 0.57 |
| | | 40-59세 | 1.33 | 0.30 | 5.96 | 0.71 | 0.80 | 0.21 | 2.98 | 0.74 |
| | | 60세 이상 | 5.25 | 2.46 | 11.18 | <.001 | 1.31 | 0.83 | 2.08 | 0.25 |
| 접종 일자 | | 2-5월 | 5.50 | 1.22 | 24.81 | 0.03 | 1.00 | 0.43 | 2.31 | 1.00 |
| | | 6-8월 | 4.25 | 1.97 | 9.18 | <.001 | 1.21 | 0.74 | 2.00 | 0.45 |
| | 9월 이후 | 2.00 | 0.18 | 22.06 | 0.57 | - | - | - | - | |
| Pfizer | 성별 | 남성 | 4.73 | 2.71 | 8.26 | <.001 | 3.09 | 1.93 | 4.94 | <.001 |
| | | 여성 | 5.55 | 2.92 | 10.54 | <.001 | 4.36 | 2.44 | 7.79 | <.001 |
| | 연령 | 40세 미만 | 5.13 | 2.40 | 10.93 | <.001 | 4.10 | 2.05 | 8.18 | <.001 |
| | | 40-59세 | 5.33 | 2.88 | 9.88 | <.001 | 3.56 | 2.11 | 6.00 | <.001 |
| | | 60세 이상 | 4.50 | 1.86 | 10.90 | <.001 | 3.00 | 1.41 | 6.38 | <.001 |
| | 접종 일자 | 2-5월 | 3.40 | 1.25 | 9.22 | 0.02 | 5.67 | 1.66 | 19.34 | 0.01 |
| | | 6-8월 | 9.63 | 4.65 | 19.93 | <.001 | 3.67 | 2.26 | 5.94 | <.001 |
| 9월 이후 | | 2.92 | 1.56 | 5.49 | <.001 | 2.92 | 1.56 | 5.49 | <.001 | |
| Moder na | 성별 | 남성 | 2.78 | 1.30 | 5.95 | 0.01 | 25.00 | 3.39 | 184.50 | <.001 |
| | | 여성 | 4.50 | 0.97 | 20.83 | 0.05 | 1.80 | 0.60 | 5.37 | 0.29 |
| | 연령 | 40세 미만 | 8.00 | 1.84 | 34.79 | 0.01 | 8.00 | 1.84 | 34.79 | 0.01 |
| | | 40-59세 | 2.13 | 0.92 | 4.92 | 0.08 | 4.35 | 2.57 | 7.37 | <.001 |
| | | 60세 이상 | 1.00 | 0.06 | 15.99 | 1.00 | - | - | - | - |

| | | | 백신 접종 전 대조구간 대비 접종 후 위험구간의 발생률비 | | | | 백신 접종 후 대조구간 대비 위험구간의 발생률비 | | | |
|---------|------|--------|---------------------------------|----------|-------|---------|----------------------------|----------|-------|---------|
| | | | 발생률비 | 95% 신뢰구간 | | p-value | 발생률비 | 95% 신뢰구간 | | p-value |
| | 접종일자 | 2-5월 | - | - | - | - | - | - | - | - |
| | | 6-8월 | 2.40 | 0.85 | 6.81 | 0.10 | 4.00 | 1.13 | 14.17 | 0.03 |
| | | 9월이후 | 3.67 | 1.49 | 9.04 | <.001 | 7.33 | 2.19 | 24.50 | <.001 |
| Johnson | 성별 | 남성 | 1.50 | 0.42 | 5.32 | 0.53 | 1.50 | 0.42 | 5.32 | 0.53 |
| | | 여성 | 0.50 | 0.05 | 5.51 | 0.57 | - | - | - | - |
| | 연령 | 40세 미만 | 0.33 | 0.03 | 3.20 | 0.34 | 0.50 | 0.05 | 5.51 | 0.57 |
| | | 40-59세 | 2.00 | 0.18 | 22.06 | 0.57 | 2.00 | 0.18 | 22.06 | 0.57 |
| | | 60세 이상 | 2.00 | 0.37 | 10.92 | 0.42 | 4.00 | 0.45 | 35.79 | 0.22 |
| | 접종일자 | 2-5월 | - | - | - | - | - | - | - | - |
| 6-8월 | | 1.00 | 0.32 | 3.10 | 1.00 | 1.50 | 0.42 | 5.32 | 0.53 | |
| 9월 이후 | | - | - | - | - | - | - | - | - | |

② mRNA백신 2회 접종 후 급성 심근염·심낭염 발생률 비교

○ 본 연구는 백신 2회 접종 직후 위험구간(접종후 42일까지)과 대조구간(접종 후 43일-84일까지)의 ㉠ 급성 심근염, ㉡ 급성 심낭염, ㉢ 급성 심근염 또는 심낭염의 발생률 비를 비교하였다.

㉠ 급성 심근염

○ 접종 후 대조구간을 활용한 연구에서 발생률비는 심근염에서 mRNA백신 1.08배 (95% 신뢰구간 0.87-1.35배), Pfizer백신 1.00배 (95% 신뢰구간 0.80-1.25배), Moderna백신 4.25배 (95% 신뢰구간 1.43-12.63배)으로 Moderna백신에서 통계적으로 유의한 발생률 증가가 관찰되었다.

○ 또한 40세 미만에서 더 높은 발생률비를 보였다.

○ AstraZeneca백신과 Johnson 2회 접종에서는 통계적으로 유의한 발생률 증가가 관찰되지 않았다.

㉡ 급성심낭염

○ 접종 후 대조구간을 활용한 연구에서 발생률비는 심낭염에서 mRNA백신 전체 1.59배

표 4-3-9. 자기대조군 연구설계를 활용한 코로나19백신 1회 접종 후 세부군별 급성 심낭염 발생률 비교

| | | | 백신 접종 전 대조구간 대비 접종 후 위험구간의 발생률비 | | | 백신 접종 후 대조구간 대비 위험구간의 발생률비 | | | | |
|----------|-----------------|--------|---------------------------------|----------|---------|----------------------------|----------|---------|-------|-------|
| | | | 발생률비 | 95% 신뢰구간 | p-value | 발생률비 | 95% 신뢰구간 | p-value | | |
| 전체 백신 | 성별 | 남성 | 12.00 | 5.22 | 27.60 | <.001 | 4.80 | 2.75 | 8.37 | <.001 |
| | | 여성 | 20.67 | 6.49 | 65.84 | <.001 | 5.64 | 2.97 | 10.70 | <.001 |
| | 연령 | 40세 미만 | 92.00 | 12.82 | 660.08 | <.001 | 10.22 | 5.16 | 20.27 | <.001 |
| | | 40-59세 | 9.25 | 3.30 | 25.95 | <.001 | 4.11 | 1.98 | 8.52 | <.001 |
| | | 60세 이상 | 1.25 | 0.34 | 4.65 | 0.74 | 0.63 | 0.20 | 1.91 | 0.41 |
| | 접종 일자 | 2-5월 | 3.00 | 0.31 | 28.84 | 0.34 | 1.00 | 0.20 | 4.95 | 1.00 |
| | | 6-8월 | 11.00 | 4.40 | 27.48 | <.001 | 3.93 | 2.18 | 7.06 | <.001 |
| | | 9월 이후 | 25.33 | 7.99 | 80.30 | <.001 | - | - | - | - |
| | AstraZ eneca | 성별 | 남성 | 1.00 | 0.06 | 15.99 | 1.00 | 0.25 | 0.03 | 2.24 |
| 여성 | | | 1.00 | 0.06 | 15.99 | 1.00 | 0.33 | 0.03 | 3.20 | 0.34 |
| 연령 | | 60세 이상 | 0.50 | 0.05 | 5.51 | 0.57 | 0.14 | 0.02 | 1.16 | 0.07 |
| 접종 일자 | | 2-5월 | 1.00 | 0.06 | 15.99 | 1.00 | 0.33 | 0.03 | 3.20 | 0.34 |
| | | 6-8월 | - | - | - | - | - | - | - | - |
| | | 9월 이후 | 1.00 | 0.06 | 15.99 | 1.00 | 0.25 | 0.03 | 2.24 | 0.22 |
| Pfizer | 성별 | 남성 | 13.25 | 4.80 | 36.61 | <.001 | 13.25 | 4.80 | 36.61 | <.001 |
| | | 여성 | 43.00 | 5.92 | 312.26 | <.001 | 7.17 | 3.05 | 16.84 | <.001 |
| | 연령 | 40세 미만 | - | - | - | - | 22.00 | 6.92 | 69.97 | <.001 |
| | | 40-59세 | 6.75 | 2.36 | 19.29 | <.001 | 3.86 | 1.68 | 8.86 | <.001 |
| | | 60세 이상 | 3.00 | 0.31 | 28.84 | 0.34 | - | - | - | - |
| | 접종 일자 | 2-5월 | - | - | - | - | - | - | - | - |
| | | 6-8월 | 15.33 | 4.77 | 49.30 | <.001 | 9.20 | 3.66 | 23.15 | <.001 |
| 9월 이후 | | 24.00 | 5.83 | 98.74 | <.001 | 9.60 | 3.82 | 24.11 | <.001 | |

*Moderna백신, Johnson은 N수 부족으로 의미있는 결과를 제시할 수 없음 (95% 신뢰구간 1.02-2.48배), Pfizer백신 1.40배 (95% 신뢰구간 0.88-2.24배), Moderna백신 4.50배 (95% 신뢰구간 0.97-20.83배)의 발생률 비를 보여 전체 mRNA백신에서 통계적으로 유의한 발생률 증가가 관찰되었다.

- 또한 40세 미만에서 더 높은 발생률비를 보였다.
- AstraZeneca백신과 Johnson 2회 접종에서는 통계적으로 유의한 발생률 증가가 관찰되지 않았다.

표 4-3-10. 자기대조군 연구대상자의 기초 특성(급성 심근염)

| 2회 접종자 | | N | % 또는 표준편차 |
|--------|---------|-----------|-----------|
| 계 | | 9,839,760 | 100 |
| 성별 | 남성 | 4,368,868 | 44.4 |
| | 여성 | 5,470,892 | 55.6 |
| 연령 | 29세 이하 | 1,610,835 | 16.37 |
| | 30-39세 | 791,427 | 8.04 |
| | 40-49세 | 1,151,841 | 11.71 |
| | 50-59세 | 2,848,449 | 28.95 |
| | 60-69세 | 328,448 | 3.34 |
| | 70세 이상 | 3,108,760 | 31.59 |
| 백신 | Pfizer | 8,846,809 | 89.90 |
| | Moderna | 992,783 | 10.10 |

표 4-3-11. 자기대조군 연구대상자의 기초 특성(급성 심낭염)

| 2회 접종자 | | N | % 또는 표준편차 |
|---------------------|---------|-----------|-----------|
| 계 | | 9,843,460 | 100 |
| 성별 | 남성 | 4,370,599 | 44.4 |
| | 여성 | 5,472,861 | 55.6 |
| 연령 | 29세 이하 | 1,610,867 | 16.36 |
| | 30-39세 | 791,461 | 8.04 |
| | 40-49세 | 1,151,949 | 11.7 |
| | 50-59세 | 2,849,051 | 28.94 |
| | 60-69세 | 328,618 | 3.34 |
| | 70세 이상 | 3,111,514 | 31.61 |
| 결과변수 ICD-19 코드(심낭염) | I30 | 145 | |
| | I319 | 30 | |
| | I32 | 1 | |
| 백신 | Pfizer | 8,850,330 | 89.91 |
| | Moderna | 992,992 | 10.09 |

표 4-3-12. 자기대조군 연구설계를 활용한 코로나19백신 2회 접종 직후와 대조구간의 심근염, 심낭염 발생률 비교

| | | 백신 접종 후 대조구간 대비 위험구간의 발생률비 | | |
|--------|-----------|----------------------------|----------|-------|
| | | 발생률비 | 95% 신뢰구간 | |
| 심근염 발생 | 전체 mRNA백신 | 1.08 | 0.87 | 1.35 |
| | Pfizer | 1.00 | 0.80 | 1.25 |
| | Moderna | 4.25 | 1.43 | 12.63 |
| 심낭염 발생 | 전체 mRNA백신 | 1.59 | 1.02 | 2.48 |
| | Pfizer | 1.40 | 0.88 | 2.24 |
| | Moderna | 4.50 | 0.97 | 20.83 |

표 4-3-13. 자기대조군 연구설계를 활용한 코로나19백신 2회 접종 후 세부군별 급성 심근염 발생률 비교

| | | | 백신 접종 후 대조구간 대비 위험구간의 발생률비 | | | |
|---------------|------|--------|----------------------------|----------|--------|---------|
| | | | 발생률비 | 95% 신뢰구간 | | p-value |
| 전체 mRNA 백신 | 성별 | 남성 | 1.07 | 0.77 | 1.48 | 0.678 |
| | | 여성 | 1.09 | 0.82 | 1.46 | 0.551 |
| | 연령 | 40세 미만 | 9.00 | 2.09 | 38.79 | 0.003 |
| | | 40-59세 | 2.38 | 1.32 | 4.26 | 0.004 |
| | | 60세 이상 | 0.82 | 0.64 | 1.05 | 0.115 |
| | 접종일자 | 2-6월 | 0.83 | 0.64 | 1.06 | 0.139 |
| 7월 이후 | | 2.50 | 1.56 | 4.01 | 0.0001 | |
| Pfizer | 성별 | 남성 | 0.97 | 0.69 | 1.36 | 0.862 |
| | | 여성 | 1.02 | 0.76 | 1.38 | 0.879 |
| | 연령 | 40세 미만 | 6.50 | 1.47 | 28.80 | 0.014 |
| | | 40-59세 | 2.08 | 1.07 | 4.03 | 0.030 |
| | | 60세 이상 | 0.82 | 0.64 | 1.05 | 0.114 |
| | 접종일자 | 2-6월 | 0.83 | 0.64 | 1.06 | 0.139 |
| 7월 이후 | | 2.15 | 1.26 | 3.65 | 0.005 | |
| Moderna | 성별 | 남성 | 3.33 | 0.92 | 12.11 | 0.067 |
| | | 여성 | 7.00 | 0.86 | 56.89 | 0.069 |
| | 연령 | 40세 미만 | - | - | - | - |
| | | 40-59세 | 3.67 | 1.02 | 13.14 | 0.0461 |
| | | 60세 이상 | 1.00 | 0.06 | 15.99 | 1.000 |
| | 접종일자 | 2-6월 | - | - | - | - |
| 7월 이후 | | 4.25 | 1.43 | 12.63 | 0.009 | |

표 4-3-14. 자기대조군 연구설계를 활용한 코로나19백신 2회 접종 후 세부군별 급성 심낭염 발생률 비교

| | | | 백신 접종 후 대조구간 대비 위험구간의 발생률비 | | | |
|---------------|------|--------|----------------------------|----------|-------|---------|
| | | | 발생률비 | 95% 신뢰구간 | | p-value |
| 전체 mRNA 백신 | 성별 | 남성 | 1.67 | 0.93 | 2.99 | 0.087 |
| | | 여성 | 1.50 | 0.76 | 2.95 | 0.240 |
| | 연령 | 40세 미만 | 6.00 | 1.77 | 20.37 | 0.004 |
| | | 40-59세 | 2.71 | 1.14 | 6.46 | 0.024 |
| | | 60세 이상 | 0.64 | 0.33 | 1.24 | 0.186 |
| | 접종일자 | 2-6월 | 0.59 | 0.32 | 1.10 | 0.097 |
| | | 7월 이후 | 7.00 | 2.74 | 17.87 | <0.001 |
| Pfizer | 성별 | 남성 | 1.56 | 0.83 | 2.93 | 0.163 |
| | | 여성 | 1.21 | 0.60 | 2.46 | 0.591 |
| | 연령 | 40세 미만 | 7.00 | 1.59 | 30.80 | 0.010 |
| | | 40-59세 | 2.33 | 0.90 | 6.07 | 0.083 |
| | | 60세 이상 | 0.64 | 0.33 | 1.24 | 0.186 |
| | 접종일자 | 2-6월 | 0.58 | 0.31 | 1.09 | 0.090 |
| | | 7월 이후 | 6.75 | 2.36 | 19.29 | <0.001 |
| Moderna | 성별 | 남성 | 2.50 | 0.49 | 12.89 | 0.273 |
| | | 여성 | - | - | - | - |
| | 연령 | 40세 미만 | 4.00 | 0.45 | 35.79 | 0.215 |
| | | 40-59세 | 5.00 | 0.58 | 42.80 | 0.142 |
| | | 60세 이상 | - | - | - | - |
| | 접종일자 | 2-6월 | 1.00 | 0.06 | 15.99 | 1.000 |
| | | 7월 이후 | 8.00 | 1.00 | 63.96 | 0.050 |

다. 문헌고찰 및 인과성 검토

(1) 심근염

| 기준(Criterion) | | 증거(Evidence) | 충족 여부 |
|--------------------------------------|--|---|-------|
| Hill | Committee of US Surgeon General | | |
| 관련성의 강도 (Strength of association) | 관련성의 강도 (Strength of association) | <ul style="list-style-type: none"> 일반적인 심근염, 특히 바이러스성 심근염은 연간 10만명 당 1-10명의 발생률을 보인다고 알려져 있고, mRNA 코로나19 백신 접종 후 7-42일 내에 10만명 당 1.4-5.0명의 발생률이 보고되고 있다. 덴마크에서 2020.10부터 2021.10까지 4,931,775명의 백신 접종자에서 접종 28일 내에 발생한 심근염과 심근심낭염을 분석한 population-based cohort study에서 Pfizer백신 접종 후 발생위험도는 1.34 (0.90-2.00), Moderna백신 접종 후 발생위험도는 3.92 (2.30-6.68)로 나타났고, self-controlled case series에서는 Pfizer백신 접종 후 rate ratio 1.48 (0.93-2.36), Moderna백신 접종 후 rate ratio 6.25 (2.83-13.82)로 나타났다.⁴⁾ 이스라엘에서 가장 큰 Health Care Organization인 Clalit Health Service의 데이터를 분석한 결과 mRNA백신 1차 접종으로부터 42일까지 10만명 당 2.13건의 심근염 발생률이 확인되었다. 남성 10만명 당 4.12건, 여성 10만명 당 0.23건의 심근염이 발생하였고 16-29세의 남성에서는 10만명 당 10.69건으로 심근염의 발생률이 가장 높게 나타났다.¹⁾ 이스라엘에서 Ministry of Health data를 분석한 결과 Pfizer백신 접종 후 심근염의 발생은 2017-2019년 발생빈도를 기반으로 계산한 기대빈도보다 높게 나타났다. 1차 접종으로부터 21일, 2차 접종으로부터 30일간을 포함하여 분석할 때 백신 미접종자에서의 기대빈도에 비해 1차 접종 후 1.42배 (95% CI 0.92-2.10), 2차 접종 후 5.34배 (95% CI 4.48-6.40) 높은 발생률을 보였다.²⁾ 미국에서 national passive reporting system (VAERS)을 통해 보고된 데이터를 분석한 결과 2021.12부터 2021.08까지 mRNA백신 접종 후 1626건의 심근염이 보고되었다. 접종 7일 이내의 심근염 발생률은 multiple age & sex strata에서 2017-2019 claims data 기반으로 계산된 기대빈도를 초과하였다. 백신 접종 후 발생하는 심근염의 빈도는 12-15세 남성에서 Pfizer백신 100만 접종 당 70.7건, 16-17세 남성에서 Pfizer백신 100만 접종 당 105.9건, 18-24세 남성에서 Pfizer백신 100만 접종 당 52.4건, Moderna백신 100만 접종 당 56.3건으로 나타났다.⁵⁾ | 충족 |
| 일관성 (Consistency) | 결과의 반복성 (Replication of the findings) | 위의 4개 연구에서 비교적 일관된 결과가 보고되고 있다. (2차 접종 후 발생률 증가, 젊은 남성에서 높은 발생률 보고, 백신 미접종자에서 기대되는 빈도보다 높은 발생률 보고) 덴마크의 보고에서는 adjusted hazard ratio가 Pfizer백신 접종 후에는 유의하게 높지 않았던 것이 타 연구와의 차이점이다. | 충족 |
| 특이성 (Specificity) | 연관성의 특이성 (Specificity of the association) | 대부분 젊고 기저질환이 없는 연령대에서 백신 접종 이외의 위험요소가 없는 환자에서 발생하여 연관성의 특이성이 있다고 볼 수 있다. | 충족 |
| 시간적 선후 관계 (Temporality) | 시간적 선후 관계 (Temporal relationship) | 백신 접종으로부터 7일부터 42일까지 연구마다 risk interval을 다르게 설정하였으나 접종 후 위험구간 동안에 기대되는 발생빈도보다 높은 심근염의 발생률이 보고되었다. | 충족 |

| 기준(Criterion) | | 증거(Evidence) | 충족 여부 |
|---|--|--|-------|
| Hill | Committee of US Surgeon General | | |
| 생물학적 용량-반응 관계 (Biologic gradient) | 용량-반응관계 (Dose-response relationship) | 위의 4개 연구에서 1차 접종 후보다 2차 접종 후에 심근염의 발생률이 증가하였다는 결과가 일관되게 보고되고 있으나 이를 용량-반응관계로 해석하기에는 무리가 있다. 3차 접종이 진행되면서 2차 접종 후의 발생률보다 더 높은 심근염의 발생빈도를 보이는지 연구가 필요하다. 그러나 그럴 가능성이 높지는 않으며, 그보다는 면역학적 감작으로 이를 설명해 볼 수 있다. | 미충족 |
| 개연성 (Plausibility) | 생물학적 개연성 (Biological plausibility) | SARS-CoV-2 mRNA vaccine은 SARS-CoV-2의 viral spike glycoprotein을 coding하는 nucleoside-modified mRNA를 포함하고 있다. 이는 lipid nanoparticle에 둘러싸여 있으며 인체에 접종되어 세포 내로 mRNA가 전달되면 인체의 세포가 spike protein을 생성하게 되고 이것이 adaptive immune response를 촉진시켜 viral spike protein에 대한 IgG antibody를 형성하도록 하여 바이러스 중화능을 갖게 된다. 일부 RNA는 그 자체로 innate immune system을 자극하여 mRNA가 표적 세포 내로 도달되기 전에 mRNA가 분해되어 버리므로 mRNA백신은 innate immunogenicity를 감소시키기 위해 nucleoside modification 과정을 거쳐 출시되었다. 그럼에도 불구하고 일부 genetic predisposition을 가진 사람에서는 mRNA 자체에 대한 immune response가 일어나 proinflammatory cascades가 촉발되고 이것이 심근염을 비롯한 전신반응을 일으키는 것으로 설명할 수 있다. ⁶⁾ | 충족 |
| 기존 지식과의 일치성 (Coherence to previous knowledge) | 기존 지식과의 일치성 (Consistency of other knowledge) | 천연두 (smallpox) 백신 접종 후 부작용으로 발생하는 심근염과 심낭염이 기존에 알려져 있다. 이는 mRNA백신과는 작용기전이 다르나 면역반응 유발을 위해 투여한 백신에 의해 심근염과 심낭염이 발생 가능하다는 것은 알려진 사실이다. ⁷⁾ | 충족 |
| 실험 (Experiment) | | 동물시험 등 특별한 시험은 시행된 적이 없다. | 미충족 |
| 유사성 (Analogy) | | 면역항암제라고 불리는 immune checkpoint inhibitor의 부작용으로 심근염이 발생할 수 있음이 알려져 있고, 이는 면역계의 항진에 따라 심근에 염증세포가 침윤하여 발생한다. 정확한 연관 면역세포의 종류나 면역반응의 자세한 기전은 다를 수 있으나 백신 또한 면역반응을 유도하는 의학적 조작이라는 측면에서 다소 유사하다고 볼 수 있다. | 미충족 |
| | 가능한 다른 해석에 대한 고려 (Consideration of alternative explanations) | | 미충족 |
| | 노출의 중단 (Cessation of exposure) | 아직은 백신접종이 지속되고 있는 시기로, 평가하기 어렵다. 현재는 백신도입 및 코로나19 팬데믹 이전 시기와 비교했을 때의 심근염 발생빈도보다는 백신도입 이후 발생빈도가 높다는 것만 언급할 수 있다. 추후 백신접종이 끝나거나, 전혀 새로운 백신이 개발될 경우 노출의 중단에 대한 결과를 알 수 있을 것이다. | 미충족 |

4) Husby, A., Hansen, J. V., Fosbøl, E., Thieson, E. M., Madsen, M., Thomsen, R. W., ... & Hviid, A. (2021). SARS-CoV-2 vaccination and myocarditis or myopericarditis: population based cohort study. *bmj*, 375.

5) Oster, M. E., Shay, D. K., Su, J. R., Gee, J., Creech, C. B., Broder, K. R., ... & Shimabukuro, T. T. (2022). Myocarditis Cases Reported After mRNA-Based COVID-19 Vaccination in the US From December 2020 to August 2021. *JAMA*, 327(4), 331-340.

6) Bozkurt, B., Kamat, I., & Hotez, P. J. (2021). Myocarditis with COVID-19 mRNA vaccines. *Circulation*, 144(6), 471-484.

7) Cassimatis, D. C., Atwood, J. E., Engler, R. M., Linz, P. E., Grabenstein, J. D., & Vernalis, M. N. (2004). Smallpox vaccination and myopericarditis: a clinical review. *Journal of the American College of Cardiology*, 43(9), 1503-1510.

(2) 심낭염

| 기준(Criterion) | | 증거(Evidence) | 충족 여부 (Met or not) |
|-----------------------------------|---|---|--------------------|
| Hill | Committee of US Surgeon General | | |
| 관련성의 강도 (Strength of association) | 관련성의 강도 (Strength of association) | <ul style="list-style-type: none"> • 미국의 40개 병원에서 의무기록을 통해 코로나19백신 접종 후 발생한 심낭염 증례를 분석한 연구에서 최소 1회 이상 코로나19백신을 접종받은 2,000,287명 중 총 37건 (1차 접종 후 15건, 2차 접종 후 22건)의 심낭염이 확인되었고, 이는 접종 전 기간과 비교할 때 유의하게 높은 발생빈도인 것으로 보고하였다 (접종 전 동일 기간 심낭염의 평균 발생 건수 49.1건, 접종 후 해당 기간 심낭염의 평균 발생 건수 78.8건).⁸⁾ • 영국에서 시행한 self-controlled case series에서 2020.12부터 2021.08까지 총 1,574건의 심낭염이 보고되었고, 이 중 356건이 mRNA백신 접종 후 28일 내에 발생하였으며 188건은 코로나19 감염 환자에서, 154건은 백신 접종 전에 발생하였다. 코로나19 감염 후 14일까지 심낭염으로 인한 입원과 사망이 증가하였으나 (IRR 3.81, 95% CI 1.90-7.63) 백신 접종 후 심낭염으로 인한 입원과 사망은 증가하지 않았고 오히려 더 낮은 위험도를 보였다 (AstraZeneca백신 1차 접종 후 7일 간 IRR 0.59, 95% CI 0.37-0.94, Pfizer백신 1차 접종 후 14일 간 IRR 0.46, 95% CI 0.24-0.90). 또한 코로나19 감염 후 28일간 심낭염의 발생위험도는 IRR 2.79 (95% CI 1.80-4.32)로 높았으나 AstraZeneca백신 1차 접종 후 28일간 심낭염의 발생위험도는 IRR 0.74 (95% CI 0.59-0.92)로 낮았다.⁹⁾ • 미국에서 national passive reporting system (VAERS)을 통해 보고된 데이터를 분석한 결과 2020.12부터 2021.08까지 mRNA백신 접종 후 684건의 심낭염이 보고되었다. 그러나 심근염이 동반되지 않은 심낭염의 발생위험도에 대해서는 분석을 시행하지 않았다.⁷⁾ • 홍콩에서 시행한 hospital control participant와 Pfizer백신 및 Sinovac 백신 접종 후 carditis로 입원한 환자들을 비교한 case-control study에서 Pfizer백신 접종 후 14일간 carditis의 발생위험도는 7.78 (95% CI 3.76-16.13)이었으나 이를 하위분석하면 심근염의 위험도가 9.29 (95% CI 3.94-21.91)이고 심낭염의 위험도는 1.06 (95% CI 0.35-3.22)로 나타났다.¹⁰⁾ | 미충족 |
| 일관성 (Consistency) | 결과의 반복성 (Replication of the findings) | 위의 3개 연구에서 연구결과들이 다소 상반된다. 미국의 40개 병원 의무기록분석에서만 백신접종이 시작된 후 백신접종 이전 시기에 비해 심낭염의 발생건수가 증가하여 연관성이 있을 수 있음을 시사하였고, 이외의 연구에서는 백신접종으로 인한 심낭염의 발생률 증가는 확인되지 않았다. | 미충족 |
| 특이성 (Specificity) | 연관성의 특이성 (Specificity of the association) | 백신 접종 이외의 위험요소가 없는 환자에서 발생하므로 특이적인 연관성이 있다고 해석할 수도 있지만 심낭염 자체가 발생률이 낮은 질환이며 백신 접종과 연관되지 않은 일반적인 바이러스성 심낭염의 경우에도 젊고 기저 질환이 없는 연령대에서 발생할 수 있어 해석에 주의를 요한다. | 미충족 |
| 시간적 선후 관계 (Temporality) | 시간적 선후 관계 (Temporal relationship) | 백신 접종으로부터 수일 정도의 risk interval을 설정한 case control study는 접종 후 위험구간 동안의 심낭염 발생빈도가 기대 발생빈도보다 높지 않다고 하였으나 백신 접종이 시작되기 이전 시기와 백신 접종이 시작된 후의 crude incidence를 비교한 미국 연구에서는 심낭염의 발생이 증가하였다고 하였다. 그러나 이 연구는 미국 내 일부 40개 의료기관의 데이터만 수집한 것이기에 비뚤림(bias)이 작용했을 가능성이 있다. | 미충족 |

| 기준(Criterion) | | 증거(Evidence) | 충족 여부 (Met or not) |
|---|--|--|--------------------|
| Hill | Committee of US Surgeon General | | |
| 생물학적 용량-반응 관계 (Biologic gradient) | 용량-반응관계 (Dose-response relationship) | 미국 연구에서 1차 접종 후 심낭염이 193건, 2차 접종 후 374건으로 2차 접종 후에 더 많이 발생하였다고 보고하였으나 이를 용량-반응관계로 해석하기는 어렵다. 심근염과 심낭염의 추정 발생기전을 고려할 때 이는 용량-반응관계보다는 면역학적 감작에 의한 것으로 설명된다. 미국 외의 연구결과에서는 심낭염의 발생률 자체가 백신 접종 후에 증가하지 않는 결과를 보였다. | 미충족 |
| 개연성 (Plausibility) | 생물학적 개연성 (Biological plausibility) | SARS-CoV-2 mRNA vaccine은 SARS-CoV-2의 viral spike glycoprotein을 coding하는 nucleoside-modified mRNA를 포함하고 있다. 이는 lipid nanoparticle에 둘러싸여 있으며 인체에 접종되어 세포 내로 mRNA가 전달되면 인체의 세포가 spike protein을 생성하게 되고 이것이 adaptive immune response를 촉진시켜 viral spike protein에 대한 IgG antibody를 형성하도록 하여 바이러스 중화능을 갖게 된다. 일부 RNA는 그 자체로 innate immune system을 자극하여 mRNA가 표적 세포 내로 도달되기 전에 mRNA가 분해되어 버리므로 mRNA백신은 innate immunogenicity를 감소시키기 위해 nucleoside modification 과정을 거쳐 출시되었다. 그럼에도 불구하고 일부 genetic predisposition을 가진 사람에서는 mRNA 자체에 대한 immune response가 일어나 proinflammatory cascades가 촉발되고 이것이 심근염 및 심낭염을 비롯한 전신반응을 일으키는 것으로 설명할 수 있다. ⁸⁾ | 충족 |
| 기존 지식과의 일치성 (Coherence to previous knowledge) | 기존 지식과의 일치성 (Consistency of other knowledge) | 천연두 (smallpox) 백신 접종 후 부작용으로 발생하는 심근염과 심낭염이 기존에 알려져 있다. 이는 mRNA백신과는 작용기전이 다르나 면역반응 유발을 위해 투여한 백신에 의해 심근염과 심낭염이 발생 가능하다는 것은 알려진 사실이다. ⁹⁾ | 충족 |
| 실험 (Experiment) | | 동물시험 등 특별한 시험은 시행된 적이 없다. | 미충족 |
| 유사성 (Analogy) | | 면역항암제라고 불리는 immune checkpoint inhibitor의 부작용으로 심낭염이 발생할 수 있음이 알려져 있고, 이는 면역계의 항진에 따라 심근에 염증세포가 침윤하여 발생한다. 정확한 연관 면역세포의 종류나 면역반응의 자세한 기전은 다를 수 있으나 백신 또한 면역반응을 유도하는 의학적 조작이라는 측면에서 다소 유사하다고 볼 수 있다. | 충족 |
| | 가능한 다른 해석에 대한 고려 (Consideration of alternative explanations) | | 미충족 |
| | 노출의 중단 (Cessation of exposure) | 아직은 백신접종이 지속되고 있는 시기로, 평가하기 어렵다. 현재는 백신도입 및 코로나19 팬데믹 이전 시기와 비교했을 때의 심근염 발생빈도보다는 백신도입 이후 발생빈도가 높다는 것만 언급할 수 있다. 추후 백신접종이 끝나거나, 전혀 새로운 백신이 개발될 경우 노출의 중단에 대한 결과를 알 수 있을 것이다. | 미충족 |

- 8) Diaz, G. A., Parsons, G. T., Gering, S. K., Meier, A. R., Hutchinson, I. V., & Robicsek, A. (2021). Myocarditis and pericarditis after vaccination for COVID-19. *Jama*, 326(12), 1210-1212.
- 9) Patone, M., Mei, X. W., Handunnetthi, L., Dixon, S., Zaccardi, F., Shankar-Hari, M., ... & Hippisley-Cox, J. (2021). Risks of myocarditis, pericarditis, and cardiac arrhythmias associated with COVID-19 vaccination or SARS-CoV-2 infection. *Nature medicine*, 1-13.
- 10) Tsun Lai, F. T., Li, X., Peng, K., Huang, L., Ip, P., Tong, X., ... & Kei Wong, I. C. (2022). Carditis After COVID-19 Vaccination With a Messenger RNA Vaccine and an Inactivated Virus Vaccine: A Case-Control Study. *Annals of Internal Medicine*.

- 대한민국 의학한림원 코로나19백신 안전성 위원회 역학 1분과는 코로나19백신 접종 후 심근염 또는 심낭염 발생과의 상관성을 평가하기 위한 연구를 수행하였다.
- 코로나19백신 접종 후 국내 심근염 또는 심낭염 발생률은 기댓값 대비 심근염 8.5배, 심낭염 1.3배 증가하였다. 코로나19백신 1회 접종자는 대조구간 대비 위험구간의 심근염 발생률이 전체 백신 2.56(1.99-3.28), Pfizer백신 3.57(2.48-5.14), Moderna백신 5.67(2.38-13.50)으로 통계적으로 유의한 발생률 증가가 관찰되었다. 또한 심낭염에서 전체 백신 5.15(3.39-7.84), Pfizer백신 9.60(5.01-18.41), Moderna백신 7.00(2.74-17.41)의 발생률을 보여 통계적으로 유의한 발생률 증가가 관찰되었다.
- AstraZeneca백신과 Johnson에서 급성 심근염 및 심낭염의 증가는 관찰되지 않았다.
- 국내 자료를 활용한 연구는 급성 심낭염에서의 과다보고 문제, 2회 접종 후의 관찰 건수 부족의 문제 등이 있으나, 급성 심근염에 있어 통계적으로 유의한 발생률의 증가를 발견할 수 있었다.
- 국외 자료를 활용한 인과성 평가에서도 급성 심근염은 인과성 충족을 위한 다수의 기준을 만족하고 있으며, 코로나19 mRNA백신 접종과의 인과성을 인정할 수 있는 다수의 근거를 찾을 수 있었다. 그러나 급성 심낭염의 경우 백신 접종과의 명백한 인과성을 인정하기에는 판단의 근거가 모자라다.
- 따라서 국내외 근거를 종합하여 급성 심근염과 mRNA백신 접종과는 인과성을 인정할만한 근거가 충분하다고 판단할 수 있다. 그러나 급성 심낭염은 추가적인 조사와 관찰기간이 필요하며 현재까지 인과성을 인정할 수 있는 충분한 근거가 존재하지 않는다. 특히 급성 심낭염의 경우 mRNA백신 접종 후 흉통으로 내원한 환자의 상당 수가 심낭염의 진단기준을 만족하지 않음에도 진료시의 진단명이 급성심낭염으로 되어 있을 가능성이 있어 과다보고 되었을 가능성이 높다. 이 문제의 해결을 위해 백신 접종 후 흉통으로 질병관리청에 보고된 6만여 명의 환자에 대해 얼마나 많은 환자에서 건강보험관리공단의 진단명이 급성심낭염으로 되어있는지 확인하는 과정이 필요하다.

3-1) 급성심낭염(보완 분석)

■ 요약

- ▶ 급성심낭염 추가 분석을 위하여 자기-대조군을 통해 접종 직후 6주의 위험구간과 위험구간 후 대조구간에서의 발생률을 비교하였음.
- ▶ 1차만 접종한 환자군에서 대조구간을 활용한 연구에서 발생률비는 Pfizer백신 6.87배 (p -value <.0001), Moderna백신 5.22배 (p -value <.0001)로 통계적으로 유의한 발생률 증가가 관찰되었음. 그러나 다른 백신에서는 통계적 유의성을 발견할 수 없었음.
- ▶ 2회 접종을 완료한 환자군에서 대조구간을 활용한 연구에서 발생률비는 Pfizer백신 2회 접종 군 6.50배 (p -value= 0.0137) Moderna백신 2회 접종군 1.77배(p -value= 0.044), AstraZeneca 1회 접종 후 그 외 백신 접종 군 7.00배(p -value= 0.0100)로, 통계적으로 유의한 발생률 증가가 관찰되었음. 하지만, AstraZeneca백신 2회 접종군은 1.49배(p -value= 0.0623)로, 통계적 유의성을 발견할 수 없었음.

가. 연관성 분석

(1) 연구방법

① 인구집단 및 자료원

- 본 연구에서는 국민건강보험공단이 제공하는 건강보험 청구자료를 전국민의 백신 접종 전후 이상반응 감시를 위한 자료원으로 활용한다.
- 백신 접종력은 질병관리청이 제공하는 코로나19백신 접종력을 활용한다.
- 코로나19백신 접종자의 관찰기간은 국내 백신 접종 시작일부터 2021년 12월 30일까지로 한다. 따라서 제시된 관찰기간을 충족하지 못한 대상은 연구대상에서 제외된다.
- (보완 사항) 본 분석에서는 관찰 기간내 코로나19 이상반응 신고내역에 “흉통”이 보고된 자를 제외하였다.

② 연구방법론

- 본 연구는 아래 제시된 것과 같은 연구방법론을 통해 접종 전 대조군과 접종 후 대조군을 모두 활용하여 백신 접종 1회 전후 급성심낭염 발생률을 집중적으로 평가하였으며, 추가적 평가를 위해 2회 접종 전후 급성심낭염 발생률비도 평가하였다.
- 자료원 : 질병관리청 코로나19 접종 등록 정보(2021.02.26.~2021.10.31.)와 국민건강보험공단의 청구 데이터베이스 연계 자료원(2002.01.01.~2022.04.01.)
- 연구기간 : 코로나19백신 긴급승인된 2021년 2월 26일부터 데이터 활용 가능 시기까지
- 연구대상

| | |
|-------|--|
| 선정 기준 | 코로나 19 접종등록 정보를 기준으로 2021년 2월 27일부터 12월 31일까지 접종이력이 있는 자 |
| 제외 기준 | <ul style="list-style-type: none">• 접종일 기준, 19세 미만• 백신 접종 이력이 2차만 있는 경우• 외국인• 동일차수 중복• 관찰기간(observation period)이전 심근염 진단환자• 관찰기간 내(2021.02.26.~2021.10.31.) 최종 백신투여일로부터 42일이 경과 되지 않은 자• 접종이력에 따른 제외기준• 코로나19 이상반응 신고 “흉통”이 보고된 자(추가) |

- 주요 노출 : 관찰기간 내 모든 코로나19백신 접종
- 발생률비 측정: Vaccine의 종류(제조사)와 차수에 따라 분석수행
- 관심 질환: 아래 주상병으로 진단받았으며, 진단검사(혈액, 영상 검사) 청구내역이 있는 입원 환자

| Index | Definition |
|--------------------|--|
| Acute pericarditis | (ICD-10) I30, I319, I32, I010 |
| ESR | (수가코드) D0100 |
| CRP | (수가코드) D0111, D0112, D0113, D0114 |
| 심전도 | (수가코드) E6541, E6544, E6545, E6546, E7261, EX871 |
| 심초음파 | (수가코드) HE124, HE125, HE141, HE224, HE225, HE524, HE525 |
| 흉부/심장 CT | (수가코드) HA424, HA434, HA444, HA464, HA474, HA834 |
| 흉부/심장 MRI | (수가코드) EB431, EB432, EB433, EB611 |

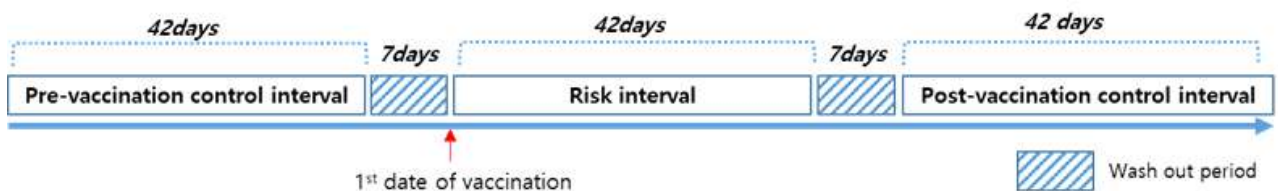
(2) 분석 내용

- 연구설계: 자기-대조환자군 연구 (Self-controlled risk interval design)

* 발생률비(IRR:Incidence Rate Ratio) 산출방법(공통)

- IRR(a): (No of event/person-year at Risk interval)/(No of event/person-year at *pre*-vaccination control interval)
- IRR(b): (No of event/person-year at Risk interval)/(No of event/person-year at *post*-vaccination control interval)

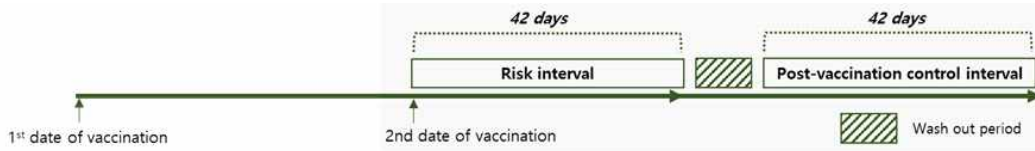
㉑ 설계 1) 1회 백신 접종 후 평가



- 발생률비

- 1) (위험시기의 관찰 인년 중 급성심근염 · 심낭염 발생건수)/(접종 전 대조시기의 관찰 인년 중 급성심근염 · 심낭염 발생건수)
- 2) (위험시기의 관찰 인년 중 급성심근염 · 심낭염 발생건수)/(접종 후 대조시기의 관찰 인년 중 급성심근염 · 심낭염 발생건수)

㉔ 설계 2) 2회 백신 접종 후 평가



- 발생률비

- 1) (위험시기의 관찰 인년 중 급성심근염·심낭염 발생건수)/(접종 전 대조시기의 관찰 인년 중 급성심근염·심낭염 발생건수)
- 2) (위험시기의 관찰 인년 중 급성심근염·심낭염 발생건수)/(접종 후 대조시기의 관찰 인년 중 급성심근염·심낭염 발생건수)

○ 분석 방법

| | | |
|---|---------|---|
| 1 | 기술분석 | <ul style="list-style-type: none"> • 연구대상자의 기본정보 기술 • 연구대상자 투여백신의 특성 기술 • 연구대상자 특성 및 투여백신의 종류에 따른 Time to event |
| 2 | 발생률비 추정 | <ul style="list-style-type: none"> • 백신의 종류(제조사)와 차수에 따라 분석수행 |
| 3 | 세부군별 분석 | <ul style="list-style-type: none"> • 성별 • 연령(10세 단위, 19~30, 30~39, 40~49, 50~59, 60세 이상) • 최초 접종일 기준 접종 시기별(21.02.27.~04.30., 05.01.~07.30., 08.01.~10.31.) • 가입구분(건강보험/의료급여) • 최초 접종일 기준, 요양병원 입원여부 |

(3) 분석 결과

① 백신 1회 접종 후 급성 심낭염 발생률 비교

- 본 연구는 백신 1회 접종 직후 위험구간(접종 후 21일까지)과 대조구간(㉔ 접종 전 -8일~28일, ㉕ 1차 접종 이후 28~49일)의 급성심낭염 발생률비를 비교하였다.
- 1회 접종 전 대조구간을 활용한 연구에서 발생률비는 AstraZeneca백신 1.00배 (95% CI 0.14-7.10), Pfizer백신 14.71배 (95% CI 6.84-31.64), Johnson백신 0.50배 (95% CI 0.05-5.51)의 발생률 비를 보여, Pfizer백신에서만 통계적으로 유의한 발생률 증가가 관찰되었다. Moderna 백신은 접종전 대조구간 발생자수가 0명으로 발생률비가 산출되지

않았다.

- 1회 접종 후 대조구간을 활용한 연구에서 발생률은 AstraZeneca백신 0.29배 (95% CI 0.06-1.38), Pfizer백신 6.87배 (95% CI 3.99-11.80), Moderna백신 5.22(95% CI 2.56-10.66), Johnson백신 0.25배 (95% CI 0.05-5.51)의 발생률 비를 보여, Pfizer백신과 Moderna백신에서 통계적으로 유의한 발생률 증가가 관찰되었다.
- 세부그룹별 발생위험비 분석 결과, Pfizer백신 모든 그룹에서, Moderna백신은 60세 이상에서 통계적으로 유의한 발생률 증가가 확인되었다.

표 4-3-15. 자기-대조환자군 연구대상자의 기초 특성

| 1회 접종자 | | N | % 또는 SD | |
|------------|---|-------------|----------------|-------|
| 계 | | 14,206,789 | 100.00 | |
| 성별 | 남자 | 7,718,584 | 54.33 | |
| | 여자 | 6,488,205 | 45.67 | |
| 연령 | 평균(표준편차) | 전체 | 39.28 12.10 | |
| | | AstraZeneca | 59.68 12.53 | |
| | | Pfizer | 38.33 11.51 | |
| | | Moderna | 37.40 10.56 | |
| | | Johnson | 39.63 9.15 | |
| | ~29 | | 3,578,698 | 25.19 |
| | 30~39 | | 3,596,475 | 25.32 |
| | 40~49 | | 4,360,382 | 30.69 |
| | 50~59 | | 1,975,751 | 13.91 |
| | 60세 이상 | | 695,483 | 4.90 |
| 가입구분 | 건강보험 | 13,857,113 | 3.48 | |
| | 의료급여 | 349,676 | 1.42 | |
| 요양병원 입원 여부 | Yes | 57,766 | 0.41 | |
| | No | 14,149,023 | 99.59 | |
| 백신종류 | AstraZeneca | 712,632 | 5.02 | |
| | Pfizer | 1,251,884 | 8.81 | |
| | Moderna | 3,626,077 | 25.52 | |
| | Johnson | 8,616,196 | 60.65 | |
| | Time to event (within risk interval) | AstraZeneca | 15.00 | 7.07 |
| | | Pfizer | 15.52 | 11.97 |
| | | Moderna | 16.38 | 12.89 |
| | | Johnson | 12.00 | . |

| 1회 접종자 | | | N | % 또는 SD |
|----------|-------------|-----------------------------------|-----|---------|
| 급성심낭염 발생 | AstraZeneca | pre-vaccination control interval | 2 | 0.00001 |
| | | Risk interval | 2 | 0.00001 |
| | | post-vaccination control interval | 7 | 0.00005 |
| | Pfizer | pre-vaccination control interval | 7 | 0.00005 |
| | | Risk interval | 103 | 0.00073 |
| | | post-vaccination control interval | 15 | 0.00011 |
| | Moderna | pre-vaccination control interval | 0 | - |
| | | Risk interval | 9 | 0.00006 |
| | | post-vaccination control interval | 2 | 0.00001 |
| | Johnson | pre-vaccination control interval | 2 | 0.00001 |
| | | Risk interval | 1 | 0.00001 |
| | | post-vaccination control interval | 4 | 0.00003 |

표 4-3-16. 자기-대조환자군 연구설계를 활용한 코로나19백신 1회 접종 후 급성심낭염 발생률 비교

| | Risk interval vs, pre-vaccination control interval | | | | Risk interval vs, post-vaccination control interval | | | |
|-------------|--|--------|-------|---------|---|--------|-------|---------|
| | IRR | 95% CI | | p-value | IRR | 95% CI | | p-value |
| 전체 백신 | 13.91 | 7.54 | 25.65 | <.0001 | 4.37 | 3.03 | 6.31 | <.0001 |
| AstraZeneca | 1.00 | 0.14 | 7.10 | 1.0000 | 0.29 | 0.06 | 1.38 | 0.1182 |
| Pfizer | 14.71 | 6.84 | 31.64 | <.0001 | 6.87 | 3.99 | 11.80 | <.0001 |
| Moderna | - | - | - | - | 5.22 | 2.56 | 10.66 | <.0001 |
| Johnson | 0.50 | 0.05 | 5.51 | 0.5714 | 0.25 | 0.03 | 2.24 | 0.2150 |

표 4-3-17. 자기-대조환자군 연구설계를 활용한 코로나19백신 1회 접종 후 세부군별 급성심낭염 발생률 비교

| | | | Risk interval vs, pre-vaccination control interval | | | | Risk interval vs, post-vaccination control interval | | | |
|------|----|-----|--|--------|-------|---------|---|--------|-------|---------|
| | | | IRR | 95% CI | | p-value | IRR | 95% CI | | p-value |
| 전체백신 | 성별 | 남자 | 11.00 | 5.33 | 22.68 | <.0001 | 4.19 | 2.60 | 6.75 | <.0001 |
| | | 여자 | 21.67 | 6.81 | 68.94 | <.0001 | 4.64 | 2.61 | 8.27 | <.0001 |
| | 연령 | ~29 | - | - | - | - | 7.50 | 3.59 | 15.68 | <.0001 |

| | | | Risk interval vs, pre-vaccination control interval | | | | Risk interval vs, post-vaccination control interval | | | | |
|---------|-------------|------------|--|--------|--------|---------|---|-------------|--------------|--------------|--------|
| | | | IRR | 95% CI | | p-value | IRR | 95% CI | | p-value | |
| | | 30~39 | 14.33 | 4.45 | 46.20 | <.0001 | 4.78 | 2.33 | 9.80 | <.0001 | |
| | | 40~49 | 13.50 | 3.21 | 56.77 | 0.000 | 3.86 | 1.68 | 8.86 | 0.002 | |
| | | 50~59 | 18.00 | 2.40 | 134.83 | 0.005 | 9.00 | 2.09 | 38.79 | 0.003 | |
| | | 60세 이상 | 1.00 | 0.14 | 7.10 | 1.000 | 0.25 | 0.05 | 1.18 | 0.080 | |
| | 접종일자 | Feb~April. | 1.00 | 0.06 | 15.99 | 1.000 | 0.33 | 0.03 | 3.20 | 0.341 | |
| | | May~Jul. | 4.50 | 0.97 | 20.83 | 0.054 | 1.29 | 0.48 | 3.45 | 0.618 | |
| | | Aug~ | 17.75 | 8.71 | 36.18 | <.0001 | 13.36 | 7.24 | 24.66 | <.0001 | |
| | 가입구분 | 건강보험 | 13.36 | 7.24 | 24.66 | <.0001 | 4.32 | 2.98 | 6.28 | <.0001 | |
| | | 의료급여 | - | - | - | - | 6.00 | 0.72 | 49.84 | 0.097 | |
| | 요양병원입원 | Yes | - | - | - | - | - | - | - | - | |
| | | No | 13.82 | 7.49 | 25.48 | <.0001 | 4.34 | 3.01 | 6.27 | <.0001 | |
| | AstraZeneca | 성별 | 남자 | 1.00 | 0.06 | 15.99 | 1.000 | 0.25 | 0.03 | 2.24 | 0.215 |
| 여자 | | | 1.00 | 0.06 | 15.99 | 1.000 | 0.33 | 0.03 | 3.20 | 0.341 | |
| 연령 | | ~29 | - | - | - | - | - | - | - | - | |
| | | 30~39 | - | - | - | - | - | - | - | - | |
| | | 40~49 | - | - | - | - | - | - | - | - | |
| | | 50~59 | - | - | - | - | - | - | - | - | |
| | | 60세 이상 | - | - | - | - | 0.17 | 0.02 | 1.38 | 0.097 | |
| 접종일자 | | Feb~April. | 1.00 | 0.06 | 15.99 | 1.000 | 0.33 | 0.03 | 3.20 | 0.341 | |
| | | May~Jul. | - | - | - | - | - | - | - | - | |
| | | Aug~ | - | - | - | - | 1.00 | 0.06 | 15.99 | 1.000 | |
| 가입구분 | | 건강보험 | 1.00 | 0.14 | 7.10 | 1.000 | 0.33 | 0.07 | 1.65 | 0.179 | |
| | | 의료급여 | - | - | - | - | - | - | - | - | |
| 요양병원입원 | | Yes | - | - | - | - | - | - | - | - | |
| | | No | 1.00 | 0.14 | 7.10 | 1.000 | 0.29 | 0.06 | 1.38 | 0.118 | |
| Pfizer | | 성별 | 남자 | 9.83 | 4.25 | 22.77 | <.0001 | 7.38 | 3.52 | 15.43 | <.0001 |
| | | | 여자 | 44.00 | 6.06 | 319.35 | 0.000 | 6.29 | 2.83 | 13.95 | <.0001 |
| | | 연령 | ~29 | - | - | - | - | 6.50 | 2.75 | 15.35 | <.0001 |
| | | | 30~39 | 14.50 | 3.46 | 60.76 | 0.000 | 9.67 | 2.94 | 31.73 | 0.000 |
| | 40~49 | | 8.50 | 1.96 | 36.79 | 0.004 | 4.25 | 1.43 | 12.63 | 0.009 | |
| | 50~59 | | 15.00 | 1.98 | 113.56 | 0.009 | 15.00 | 1.98 | 113.56 | 0.009 | |
| | 60세 이상 | | - | - | - | - | - | - | - | - | |
| | 접종일자 | Feb~April. | - | - | - | - | - | - | - | - | |
| | | May~Jul. | - | - | - | - | - | - | - | - | |
| | | Aug~ | 13.86 | 6.43 | 29.84 | <.0001 | 6.93 | 3.96 | 12.13 | <.0001 | |
| | 가입구분 | 건강보험 | 14.00 | 6.50 | 30.14 | <.0001 | 6.53 | 3.79 | 11.25 | <.0001 | |
| | | 의료급여 | - | - | - | - | - | - | - | - | |
| | 요양병원입원 | Yes | - | - | - | - | - | - | - | - | |
| | | No | 14.57 | 6.78 | 31.34 | <.0001 | 6.80 | 3.95 | 11.69 | <.0001 | |
| Moderna | 성별 | 남자 | - | - | - | - | 5.60 | 2.16 | 14.50 | 0.000 | |
| | | 여자 | - | - | - | - | 4.75 | 1.62 | 13.96 | 0.005 | |
| | 연령 | ~29 | - | - | - | - | 10.00 | 2.34 | 42.78 | 0.002 | |

| | | | Risk interval vs, pre-vaccination control interval | | | Risk interval vs, post-vaccination control interval | | | | | |
|---------|---------|------------|--|--------|-------|---|-------|-------------|--------------|---------|---|
| | | | IRR | 95% CI | | p-value | IRR | 95% CI | | p-value | |
| Johnson | | 30~39 | - | - | - | - | 4.67 | 1.34 | 16.24 | 0.016 | |
| | | 40~49 | - | - | - | - | 5.00 | 1.10 | 22.82 | 0.038 | |
| | | 50~59 | - | - | - | - | 3.00 | 0.31 | 28.84 | 0.341 | |
| | | 60세 이상 | - | - | - | - | - | - | - | - | |
| | 접종일자 | Feb~April. | - | - | - | - | - | - | - | - | |
| | | May~Jul. | - | - | - | - | - | - | - | - | |
| | | Aug~ | 4.78 | 2.33 | 9.80 | <.0001 | - | - | - | - | |
| | 가입구분 | 건강보험 | - | - | - | - | 5.11 | 2.50 | 10.44 | <.0001 | |
| | | 의료급여 | - | - | - | - | - | - | - | - | |
| | 요양병원입원 | Yes | - | - | - | - | - | - | - | - | |
| | | No | - | - | - | - | 5.22 | 2.56 | 10.66 | <.0001 | |
| | Johnson | 성별 | 남자 | - | - | - | - | - | - | - | - |
| | | | 여자 | 1.00 | 0.06 | 15.99 | 1.000 | - | - | - | - |
| | | 연령 | ~29 | - | - | - | - | - | - | - | - |
| 30~39 | | | - | - | - | - | - | - | - | - | |
| 40~49 | | | - | - | - | - | - | - | - | - | |
| 50~59 | | | - | - | - | - | - | - | - | - | |
| 60세 이상 | | | 1.00 | 0.06 | 15.99 | 1.000 | - | - | - | - | |
| 접종일자 | | Feb~April. | - | - | - | - | - | - | - | - | |
| | | May~Jul. | - | - | - | - | - | - | - | - | |
| | | Aug~ | 1.00 | 0.06 | 15.99 | 1.000 | - | - | - | - | |
| 가입구분 | | 건강보험 | 0.50 | 0.05 | 5.51 | 0.571 | 0.25 | 0.03 | 2.24 | 0.215 | |
| | | 의료급여 | - | - | - | - | - | - | - | - | |
| 요양병원입원 | | Yes | - | - | - | - | - | - | - | - | |
| | | No | 0.50 | 0.05 | 5.51 | 0.571 | 0.25 | 0.03 | 2.24 | 0.215 | |

② 백신 2회 접종 후 급성심낭염 발생률 비교

- 본 연구는 백신 2회 접종 직후 위험구간(접종후 42일까지)과 대조구간(접종 후 49일-91일까지)의 급성심낭염의 발생률 비를 비교하였다.
- 2차 접종 후 대조구간을 활용한 연구에서 발생률비는 Pfizer 백신 2회 접종 군 6.50배 (95% CI 1.47-28.80), Moderna백신 2회 접종군 1.77배(95% CI 1.19-2.62), AstraZeneca 2회 접종 군 1.49배(95%CI 0.98-2.26), AstraZeneca 1회 접종 후 그 외 백신 접종 군 7.00(95%CI 7.00-30.80)으로 Pfizer백신 2회 접종군과 Moderna백신 2회 접종군 그리고 AstraZeneca 1회 접종 후 그 외 백신 접종 군에서 통계적으로 유의한 발생률 증가가 관찰되었다.
- 세부그룹별 발생위험비 분석은 일부 세부그룹의 급성심낭염 발생자수의 부족으로 각각의

백신종류에 따라 의미 있는 결과를 찾아내기 어려웠다.

표 4-3-18. 자기-대조환자군 연구대상자의 기초 특성

| 2회 접종자 | | | N | % 또는 SD | |
|-------------------------|---|-----------------------------------|-----------------------------------|-----------------|-----------------|
| 계 | | | 23,413,898 | 100.00 | |
| 성별 | 남자 | | 10,793,020 | 46.10 | |
| | 여자 | | 12,620,878 | 53.90 | |
| 연령 | 평균(표준편차) | Pfizer+Pfizer | 53.89 | 20.22 | |
| | | Moderna+Moderna | 50.52 | 10.46 | |
| | | AstraZeneca+AstraZeneca | 64.08 | 9.05 | |
| | | AstraZeneca+etc | 46.34 | 9.79 | |
| | ~29 | | 2,215,851 | 9.46 | |
| | 30~39 | | 1,620,935 | 6.92 | |
| | 40~49 | | 2,558,572 | 10.93 | |
| | 50~59 | | 5,805,187 | 24.79 | |
| | 60세 이상 | | 11,213,353 | 48.00 | |
| | 가입구분 | 건강보험 | | 22,709,604 | 96.99 |
| 의료급여 | | 704,294 | 3.01 | | |
| 요양병원입원여부 | Yes | | 154,634 | 0.66 | |
| | No | | 23,259,264 | 99.34 | |
| 백신종류 | Pfizer+Pfizer | | 11,244,483 | 48.02 | |
| | Moderna+Moderna | | 1,952,026 | 8.34 | |
| | AstraZeneca+AstraZeneca | | 8,633,577 | 36.87 | |
| | AstraZeneca+etc | | 1,583,403 | 6.76 | |
| | Time to event (within risk interval#1) | Pfizer+Pfizer | | 12.05 | 10.58 |
| | | Moderna+Moderna | | 15.86 | 14.34 |
| | | AstraZeneca+AstraZeneca | | 20.48 | 13.03 |
| | | AstraZeneca+etc | | 17.31 | 13.04 |
| | 급성심낭염 발생 | Pfizer+Pfizer | Risk interval | 55 | 0.000235 |
| | | | post-vaccination control interval | 37 | 0.000158 |
| Moderna+Moderna | | Risk interval | 14 | 0.000060 | |
| | | post-vaccination control interval | 2 | 0.000009 | |
| AstraZeneca+AstraZeneca | | Risk interval | 21 | 0.000090 | |
| | | post-vaccination control interval | 19 | 0.000081 | |
| AstraZeneca+Etc | | Risk interval | 13 | 0.000056 | |
| | | post-vaccination control interval | 2 | 0.000009 | |

표 4-3-19. 자기-대조환자군 연구설계를 활용한 코로나19백신 2회 접종 후 발생률 비교

| | Risk interval(B) vs, post-vaccination control interval | | | |
|-------------------------|--|--------|-------|---------|
| | IRR | 95% CI | | p-value |
| Pfizer+Pfzer | 6.50 | 1.47 | 28.80 | 0.0137 |
| Moderna+Moderna | 1.77 | 1.19 | 2.62 | 0.0044 |
| AstraZeneca+AstraZeneca | 1.49 | 0.98 | 2.26 | 0.0623 |
| AstraZeneca+Etc | 7.00 | 1.59 | 30.80 | 0.0100 |

표 4-3-20. 자기대조군 연구설계를 활용한 코로나19백신 2회 접종 후 세부군별 급성심낭염 발생률 비교

| | | | Risk interval(B) vs, post-vaccination control interval | | | |
|-----------------------------|--------|-------------|--|--------|-------|---------|
| | | | IRR | 95% CI | | p-value |
| Pfizer +Pfzer | 성별 | 남자 | 1.64 | 0.96 | 2.78 | 0.069 |
| | | 여자 | 1.27 | 0.64 | 2.49 | 0.494 |
| | 연령 | ~29 | 4.50 | 1.52 | 13.30 | 0.007 |
| | | 30~39 | - | - | - | - |
| | | 40~49 | 1.17 | 0.39 | 3.47 | 0.782 |
| | | 50~59 | 1.60 | 0.52 | 4.89 | 0.410 |
| | | 60세 이상 | - | - | - | - |
| | 접종일자 | Feb.~April. | - | - | - | - |
| | | May~Jul. | 0.71 | 0.37 | 1.39 | 0.320 |
| | | Aug~ | 3.33 | 1.75 | 6.35 | 0.000 |
| | 가입구분 | 건강보험 | 1.49 | 0.97 | 2.28 | 0.070 |
| | | 의료급여 | 1.50 | 0.25 | 8.98 | 0.657 |
| | 요양병원입원 | Yes | - | - | - | - |
| | | No | 1.49 | 0.98 | 2.26 | 0.062 |
| Moderna +Moderna | 성별 | 남자 | 3.50 | 0.73 | 16.85 | 0.118 |
| | | 여자 | - | - | - | - |
| | 연령 | ~29 | 4.00 | 0.45 | 35.79 | 0.215 |
| | | 30~39 | - | - | - | - |
| | | 40~49 | - | - | - | - |
| | | 50~59 | 9.00 | 1.14 | 71.04 | 0.037 |
| | | 60세 이상 | - | - | - | - |
| | 접종일자 | Feb.~April. | - | - | - | - |
| | | May~Jul. | 1.00 | 0.06 | 15.99 | 1.000 |
| | | Aug~ | 13.00 | 1.70 | 99.37 | 0.013 |
| | 가입구분 | 건강보험 | 7.00 | 1.59 | 30.80 | 0.010 |
| 의료급여 | | - | - | - | - | |
| 요양병원입원 | Yes | - | - | - | - | |
| | No | 7.00 | 1.59 | 30.80 | 0.010 | |
| AstraZeneca +AstraZeneca | 성별 | 남자 | 1.00 | 0.48 | 2.10 | 1.000 |
| | | 여자 | 1.40 | 0.44 | 4.41 | 0.566 |
| | 연령 | ~29 | - | - | - | - |
| | | 30~39 | - | - | - | - |
| | | 40~49 | - | - | - | - |

| | | | Risk interval(B) vs, post-vaccination control interval | | | |
|---------------------|-------------|-------------|--|--------|-------|---------|
| | | | IRR | 95% CI | | p-value |
| AstraZeneca +etc | | 50~59 | 2.00 | 0.37 | 10.92 | 0.424 |
| | | 60세 이상 | 0.69 | 0.30 | 1.62 | 0.396 |
| | 접종일자 | Feb.~April. | - | - | - | - |
| | | May~Jul. | - | - | - | - |
| | | Aug~ | 1.24 | 0.65 | 2.34 | 0.517 |
| | 가입구분 | 건강보험 | 1.11 | 0.59 | 2.06 | 0.752 |
| | | 의료급여 | - | - | - | - |
| | 요양병원입원 | Yes | - | - | - | - |
| | | No | 1.11 | 0.59 | 2.06 | 0.752 |
| | 성별 | 남자 | 4.00 | 0.85 | 18.84 | 0.080 |
| | | 여자 | - | - | - | - |
| | 연령 | ~29 | - | - | - | - |
| | | 30~39 | - | - | - | - |
| | | 40~49 | 4.00 | 0.45 | 35.79 | 0.215 |
| | | 50~59 | 2.00 | 0.18 | 22.06 | 0.571 |
| | | 60세 이상 | - | - | - | - |
| 접종일자 | Feb.~April. | - | - | - | - | |
| | May~Jul. | 4.00 | 0.85 | 18.84 | 0.080 | |
| | Aug~ | - | - | - | - | |
| 가입구분 | 건강보험 | 6.00 | 1.34 | 26.81 | 0.019 | |
| | 의료급여 | - | - | - | - | |
| 요양병원입원 | Yes | - | - | - | - | |
| | No | 6.50 | 1.47 | 28.80 | 0.014 | |