보도자료 2022. 3. 4 (금)	대한민국의학한림원 National Academy of Medicine of Korea 사무처 이메일 : namok2@kams.or.kr

* 보도자료는 3월 4일(금) 오후 4시 이후에 배포 바랍니다.

“ 대한민국의학한림원 코로나19백신안전성위원회 제2차 포럼 - 제1회 연구결과 발표 ”
- 사망, 급성심근경색증, 심낭염, 심근염, 뇌졸중 -

대한민국의학한림원(원장 왕규창)은 코로나19 예방접종후 이상반응의 과학적 인과성 평가를 목표로 **코로나19백신안전성위원회**(위원장 박병주)를 2021년 11월 12일에 발족시켰으며 3월 4일(금) 오후 4시에 코로나19백신안전성위원회 제2차 포럼을 통해 **첫 번째 연구결과 발표회를 개최**한다. (**유튜브 링크** : https://youtu.be/r-tCfhKU2hE)

본 발표회는 코로나19 예방접종에 따른 **사망률, 급성심근경색증, 심근염·심낭염 및 뇌졸중**에 대한 분석과 신고모니터링을 통해 수집된 정보의 분석에 대한 연구결과 보고회이다. 이번 발표는 담당 연구진들이, 토론은 유명순 교수(서울대 보건대학원), 최재욱 교수(고려대 의대), 민태원 기자(국민일보), 박재형 교수(충남대 의대)가 참여한다.

이번 연구결과에 따르면 코로나19 백신접종에 따른 **사망률의 증가는 확인되지 않았으며, 급성심근경색증은 인과적 기준을 충족하지 않았다.** 그러나 **급성심근염은 mRNA 백신(화이자, 모더나)접종과 인과성을 인정할만한 근거가 충분**하였다. 반면 **급성심낭염**은 현재까지 인과성을 인정할 명백한 근거가 부족하며, **뇌졸중은** 현재까지의 연구로는 백신접종과의 연관성이 뚜렷하지 않아 **추가적인 연구가 필요**하다. 이번 연구결과는 상기 질환들에 대한 중간결과이므로 후속 연구가 계속 진행될 예정이며 연구결과는 대한민국의학한림원 홈페이지(www.namok.or.kr)를 통하여 투명하게 공개된다.

코로나19백신안전성위원회 박병주 위원장은 “이번에 진행한 인과성 평가연구는 **인구집단을 대상**으로 이루어진 것이며 **개인을 대상으로 한 이상반응에 대한 인과성 인정 행정기준은 아니라는 점**에 대하여 국민 여러분의 깊은 이해를 부탁드린다”고 하며, “더불어, 향후 원활한 연구진행에 필요한 **정확하고 신속한 자료 확보**를 위해 정부 등 관련 기관이 적극적으로 협조해 주시기를 바란다”고 말했다.

또한 코로나19백신안전성위원회는 코로나19백신 접종 이후 **이상반응으로 인하여 고통받는 분들의 아픔과 답답함에 대하여 깊이 공감**하며 특히 **사망하신 분들과 가족분들에게도 마음속 깊은 위로**를 드린다. 코로나19백신안전성위원회는 향후 이어지는 연구에서 과학적 인과성에 대하여 더욱 정확한 결과를 만들기 위해 최선의 노력을 다할 것이다. 이어질 연구결과들이 정부가 사상 초유의 코로나19 감염병 사태를 지혜롭게 풀어나가는 데 도움이 되길 기대한다.

* 유튜브 링크 : 대한민국의학한림원 코로나19백신안전성위원회 제2차 포럼 - 제1회 연구결과발표회 (https://youtu.be/r-tCfhKU2hE)
* 연구결과에 대한 추가적인 질문사항은 의학한림원 이메일(namok2@kams.or.kr)로 접수하며 연구결과와 관련 없는 질문사항은 접수하지 않습니다.

* 붙임 1. 코로나19 예방접종 후 이상반응 인과성 평가 연구(1차 분석 중간보고) 요약
  붙임 2. 용어설명

붙임 1.

[코로나19 예방접종 후 이상반응 인과성 평가 연구(1차 분석 중간보고) 요약]

□ 연구추진과정

(1) 인과성 관련 국내·외 연구동향 및 문헌고찰

(2) 질병관리청-국민건강보험공단 연계DB 및 신고모니터링자료 탐색

(3) 국내 코로나19 예방접종과 이상반응간의 관련성에 관한 통계적 분석

(4) 통계적 분석결과에 대한 논의

(5) 연관성 및 인과성 검토

□ 연구추진내용

○ 문헌검색을 통하여 국내·외 이상반응감시체계 파악 및 코로나19백신과 이상반응 질환간의 연관성에 관한 연구동향 파악

○ 본 연구의 국내 이상반응의 분석자료 : 질병관리청 코로나19 예방접종등록정보데이터와 질병관리청 코로나19 예방접종등록정보-국민건강보험공단 청구데이터베이스 연계 자료원활용

○ 연구방법에 따른 내용

1) 기술역학적 연구방법을 적용한 이상반응 질환의 기댓발생값과 관찰발생값의 비 산출, 시간별 발생패턴 분석, 보고분율비 및 보고오즈비 산출

2) 분석역학적 연구방법을 적용한 연관성 평가, 자기-대조환자군연구 및 자기-대조위험구간 연구를 활용한 백신 접종에 따른 총 사망, 심근염·심낭염, 급성심근경색증의 발생위험을 평가

3) 각 질환별 연구결과와 선행문헌 고찰, 임상자문 내용을 바탕으로 Bradford-Hill criteria 및 Committee of US Surgeon General criteria를 적용한 인과적 근거를 평가

□ 연구분석 결과

1. 코로나19백신과 전체 사망의 분석결과

- 평가 방법은 3가지로 (1) 코로나19백신 접종자와 특성이 유사한 2019년 20년 인구집단과의 접종기준일 14, 28일 이내 사망률 비교(이하 외래기반 과거대조군연구), (2) 자기대조군을 활용한 접종자의 접종 직후(접종 후 42일까지)와 백신의 급성이상반응의 영향이 줄어들 것으로 판단되는 대조구간(접종 후 43일째에서 84일까지)의 사망률 비교(이하 자기대조군연구), (3) 60세 이상 국민을 대상으로 2020-21년 진행된 인플루엔자 예방접종과 코로나19백신 접종자의 14, 28일 이내 사망률 비교(이하 인플루엔자백신 대조군연구)임.
- 외래기반 과거대조군연구에서 COVID-19 백신 1회, 2회 접종자와 2019년, 20년 대조군의 기준일자 14일, 28일 이내 사망률을 비교한 결과 코로나19백신 접종군의 사망률 증가는 관찰

되지 않았음.

- 모든 종류의 백신 1회 접종자의 사망률 비는 대조구간 대비 위험구간에 1.00배(95% 신뢰구간 0.97-1.02)로 위험구간과 대조구간의 전체 사망률 차이는 존재하지 않았다. 또한 남성 0.98배(95% 신뢰구간 0.95-1.02), 여성 1.01배(95% 신뢰구간 0.97-1.06), 40세 미만 1.00배(95% 신뢰구간 0.85-1.17), 40-59세 1.04배(95% 신뢰구간 0.96-1.13), 60세 이상 0.99배(95% 신뢰구간 0.96-1.02)로 통계적으로 유의한 차이를 보이지 않았음.
- 60세 이상 대상으로 코로나19백신 1회, 2회 접종자와 인플루엔자백신 접종자(’20-’21년)와의 14일, 28일 이내 사망률을 비교한 결과, 코로나19백신 접종군의 사망률 증가는 관찰되지 않았음.
- 코로나19백신 접종은 3가지 대조군을 활용한 연구에서 통계적으로 유의미한 사망률의 증가는 확인할 수 없었음. 그러나 본 연구결과는 통계적 검출한계와 연구방법론에 따른 한계가 존재함. 특히 혈소판감소성혈전증, 아나필락시스, 심근염 등의 생명을 위협할 수 있는 이상반응이 매우 드물지만 존재하고, 이외에 다른 알려지지 않은 이상반응에 대해서도 별도의 평가가 필요함.

2. 코로나19백신과 급성심근경색증의 분석결과.

- 코로나19백신과 급성심근경색증 간의 연관성을 평가하기 위하여 급성심근경색증의 국내 약 10년 간의 발생추이를 확인하고, 코로나19백신 접종 후 급성심근경색증의 예상 발생률과 실관측된 발생률을 비교함. 또한 자기-대조 환자군 연구(Self-Controlled Case Series, SCCS) 설계를 이용하여 코로나19백신을 접종받은 사람에서 급성심근경색증 발생 시 백신으로 인한 것이라 예상하는 ‘위험구간(접종 후 1~28일)’과 급성심근경색증 발생 시 백신과 관련 없다고 예상하는 ‘대조구간(관찰기간 내 위험구간을 제외한 기간)’을 비교함.
- 2021년 3월부터 8월까지 6개월 간의 전반적인 급성심근경색증 발생률 예측값 대비 실제 관찰값의 발생률비는 1.04(95% 신뢰구간: 1.01-1.06)로 유의수준 0.05에서 코로나19 예방접종 이전에 비하여 접종 이후의 급성심근경색증 발생률이 통계적으로 유의하게 높게 발생한 것으로 나타남. 이 결과로 급성심근경색증 발생률이 높아진 원인을 알 수 없지만, 코로나19 감염이 급성심근경색증 발생의 위험인자로 알려져 있으므로 코로나19 감염 환자가 늘어난 것이 급성심근경생증 환자 발생률이 높아진 것에 영향을 미쳤을 가능성이 있음.
- 코로나19백신 접종이 처음 시작된 2021년 2월 26일~2021년 4월 30일까지 코로나19백신을 1차 접종받은 사람은 3,422,281명이었으며, 이 중 코로나19백신 1차 접종 후 90일 이내에 급성심근경색증이 발생한 총 환자는 919명으로 확인되었음.
- 코로나19백신 접종 후 위험구간에서의 급성심근경색증 발생위험을 대조구간에서의 발생위험과 비교한 결과, 위험구간에서의 발생은 대조구간에서의 발생 대비 1.02배(95% 신뢰구간 0.90-1.17)였으며, 통계적으로 유의한 위험 증가는 관찰되지 않았음. 또한 민감도 분석에서 위험구간을 28일보다 더 짧은 기간으로 조정하였음에도 통계적으로 유의한 위험은 관찰되지 않았음.
- 해당 연구결과와 국내・외 인과적 근거 평가를 종합해보면, 코로나19백신과 급성심근경색증은 모든 인과적 기준을 충족하지 않았으므로 인과성을 충족하지 않음.

▸ 이번 연구에서는 건강보험 청구명세서가 전국 의료기관으로부터 접수되어 심사와 평가를 거쳐 데이터베이스화하는데 일정한 기간이 소요되는 문제를 고려하여 분석대상 환자를 1차 접종일이 2021년 4월 30일 이전인 사람으로 한정하여 분석하였음. 해당 기간 동안 화이자백신 접종자가 대부분 급성심근경색의 위험요인 중 하나인 75세 이상 고령이었다는 점을 고려해 볼 때, 추후 누적된 데이터를 이용하여 다양한 플랫폼 활용과 연령대의 추가적인 안전성 분석이 필요함.

3. 코로나19백신과 심근염・심낭염의 분석결과.

▸ 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 8.5배(95% 신뢰구간 0.37-0.23), 심낭염 1.3배(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 나타나 이에 대해서는 해석상 유의하여야 함.

▸ 백신 1회 접종 후 급성심근염의 위험구간의 발생률은 대조구간 대비 화이자백신 3.57배(95% 신뢰구간 2.48-5.14), 모더나백신 5.67배(95% 신뢰구간 2.38-13.50)로 통계적으로 유의한 발생률 증가가 관찰되었음. 백신 1회 접종 후 급성심낭염의 위험구간의 발생률은 대조구간 대비 화이자백신 9.60배 (95% 신뢰구간 5.01-18.41), 모더나백신 7.00배(95% 신뢰구간 2.74-17.41)로 통계적으로 유의한 발생률 증가가 관찰되었음. 아스트라제네카백신과 얀센백신에서는 발생률비의 유의한 증가는 관찰되지 않았음.

▸ 백신 접종 후 발생하는 심근염은 국내 자료에서 비뚤림의 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, 급성심낭염은 추가적인 조사와 관찰기간이 필요하며 현재까지 인과성을 인정할 수 있는 충분한 근거가 존재하지 않음. 해외 연구결과에서도 인과성의 기준을 완전히 만족한다고 판단하기 어려움. 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 높음. 이 문제의 해결을 위해 백신 접종 후 흉통으로 질병관리청에 보고된 6만여 명의 환자에 대해 얼마나 많은 환자에서 건강보험관리공단의 진단명이 급성심낭염으로 되어있는지 확인하는 과정이 필요함.

4. 코로나19백신과 뇌졸중의 분석결과

▸ 코로나19백신과 뇌졸중 간의 연관성을 평가하기 위하여 뇌졸중의 코로나19백신 접종 시행 이전 10년 간의 발생추이로 접종 시행 이후 6개월간의 예상발생율을 계산하고, 코로나19백신 접종 후 관측된 발생률을 비교함.

▸ 코로나19백신 접종이 처음 시작된 2021년 2월 26일부터 2021년 4월 30일까지 코로나19백신

을 1차 접종 후 90일 이내에 뇌졸중이 발생한 총 환자는 3,609명을 대상으로 예방접종 안전성 평가를 위하여 개발된 자기-대조 환자군 연구(Self-Controlled Case Series, SCCS) 설계를 이용하여 코로나19백신을 접종 후 28일이내(위험구간)의 뇌졸중 발생위험이 그 이후(대조구간)에 비하여 더 높은지를 확인하였음.

- 예측발생률 대비 관찰발생률비는 1.011배(95% 신뢰구간 0.998, 1.024)로, 코로나19 예방접종 이전에 비하여 접종 이후의 뇌졸중 발생률이 증가하였다고 판단할 근거를 찾을 수 없었음.
- 자기-대조환자군연구에서 위험구간의 뇌졸중 발생은 대조구간에서의 발생률에 비하여 1.18배 높았고, 이 차이는 통계적으로 유의하였음. 하지만, 위험의 증가는 1회 예방접종을 받은 사람에서만 관찰되었으며, 특히 화이자백신을 1회만 맞은 사람에서 높았음. 한편, 화이자백신을 2차까지 모두 맞은 사람은 0.81배로 뇌졸중 발생위험이 감소하는 것이 관찰되었음.
- 비뚤림의 가능성: 관찰발생율/예측발생율 비교에서 일부 연령층에서 IRR 1.05 또는 1.06의 통계적으로 유의한 연관성이 관찰되었는데, 최근의 보장성 강화정책으로 인한 case identification algorithm의 문제에서 기인한 비뚤림의 가능성이 있음. 자기-대조 환자군 연구에서는 앞서 언급한 환자 정의의 타당성의 이슈와 함께 부작용으로 인한 예방접종 지연 또는 중단에 따른 비뚤림의 가능성이 존재함.
- 해당 연구결과와 문헌고찰, 인과성의 근거 평가를 실시한 결과, 관련성의 강도가 낮으며, 생물학적 개연성이 낮음. 기존 지식과의 일치성까지 낮음을 고려한다면 코로나19백신 접종과 뇌졸중 발생의 연관성은 뚜렷하지 않은 것으로 판단됨.
- 이번 연구에서는 건강보험 자료의 처리와 활용에 소요되는 기간을 고려하여 분석 대상 환자의 1차 접종일을 2021년 4월 30일 이전으로 제한하였음. 해당 기간 동안 화이자백신 접종자 대부분이 75세 이상 고령이었다는 점을 고려해 볼 때, 추후 누적된 데이터 활용하며, 진단명 타당도 이슈가 해결된 자료원에서, 부작용 발생으로 인한 예방접종 지연까지 고려된 분석이 필요함.

□ 향후진행 방향

향후 국민건강보험공단 청구데이터베이스의 시간차(청구-심사-지급), 3차 추가접종자료 등을 고려하여 추가적인 분석이 필요함.

예방접종 후 이상반응 신고자료를 업데이트하는 것을 비롯하여, 급성심근경색증, 심근염·심낭염 외 국내 주요 이슈가 되는 이상반응 질환들에 대한 백신과의 연관성을 분석하고 검토하는 작업을 계속 진행할 예정임.

붙임 2.

[용어 설명]

- 자기-대조 환자군 연구(Self-Controlled Case Series design, SCCS design): 사전에 설정한 관찰 구간 내에 특정 이상반응이 발생한 환자에서 예방접종 후 위험 구간에서의 특정 이상반응의 발생률과 관찰 기간에서 위험 구간을 제외한 나머지 대조 구간에서의 특정 이상반응의 발생률을 비교하는 역학적 연구설계
- 자기-대조 위험 구간 연구(Self-controlled Risk Interval design, SCRI design): 예방접종을 받은 사람에서 사전에 설정한 예방접종 후 위험 구간에서의 특정 이상반응의 발생률과 접종 이전 또는 이후의 대조 구간에서의 특정 이상반응의 발생률을 비교하는 역학적 연구설계
- 기술역학(Descriptive epidemiology): 연구대상이 되는 현상을 있는 그대로 기술하는 것을 목적으로 하며, 특히 역학연구에서는 인구집단내 질병, 병적상태, 사망 등의 규모와 분포를 시간, 사람, 장소의 3가지 측면에서 설명함. 이는 인과관계를 제시할 수는 없으며 추가적인 분석역학 연구가 필요함
- 보고분율비(Proportional Reporting Ratio, PRR): 특정 약물로 인한 유해사례 신고건 가운데 특정 유해사례가 차지하는 분율을 다른 약물로 인한 유해사례 신고건 가운데 특정 유해사례가 차지하는 분율로 나눈 것
- 오즈(odds): 어떤 사건이 일어날 확률과 일어나지 않을 확률의 비, A 사건이 일어날 확률을 p라고할 때, A 사건이 일어날 오즈(odds)는 다음과 같이 정의된다. odds(p)=p/(1-p)
- 보고오즈비(Reporting Odds Ratio, ROR): 특정 약물에 의해 발생한 특정 유해사례의 오즈를 다른 약물에 의한 특정유해사례의 오즈로 나눈 것