



코로나19 COVID-19 Vaccine  
백신안전성연구센터 Safety Research Center

www.kovasc.com

## 코로나19백신안전성연구센터 뉴스레터 제4호



임상연구부 차장  
을지의대 감염내과 신형식

### I. 코로나19와 코로나백신에서 배우는 사람의 면역

코로나바이러스(SARS-CoV-2, 이하 코로나)와의 전쟁이 막바지에 이르러 평화의 시대가 오고 있다. 어떤 사람은 코로나와의 전쟁이 아니라 '박쥐와 인류와의 전쟁'이라고 부르는 게 더 옳다는데, 인류가 자연을 파괴하고 침범하면서 보금자리를 잃은 박쥐가 다양한 바이러스로 인류를 괴롭히니 박쥐와 인류와의 전쟁이 더 옳은 단어일지도 모른다. 전쟁이란 말을 들으면 예전에 읽었던 '전쟁이 발명한 과학기술의 역사'란 책이 어렴풋이 기억난다. 코로나와의 전쟁에서도 그러하리라고 생각할 수 있다. 3년여 동안 수많은 연구와 대책이 세워졌고, 그런 가운데 mRNA 코로나19백신이 탄생하였다. mRNA 백신을 단기간에 개발하여 많은 사람에게 접종한 의학의 발전은 대단한 성과이며, mRNA 백신으로 인류가 코로나와의 전쟁에서 승기를 잡은 듯하다. 코로나가 아직도 우리 주위에서 맴돌고 있으나 승자는 인류임이 틀림 없을 것이다.

바이러스는 기본적으로 혼자서 증식할 수 없고 숙주세포 내로 들어가 숙주세포 내의 모든 기관과 에너지를 이용하여 증식하게 된다. 코로나가 빠르게 인간들 사이로 감염되면서 인류는 공황상태에 빠졌던 것 같다. 그런 와중에서도 백신과 치료제를 개발하여 대응하였다.

코로나가 빠른 속도로 인류를 감염시키고 있을 때, 또한 코로나는 각 사람의 호흡기 세포들에 쏟아져 들어갔다. 순식간에 많은 세포가 감염되면서 각각의 세포들도 또한 공황상태에 빠졌다. 그러나 대부분의 젊은 세포들은 잘 극복해 내고 있었고, 불행하게도 노인의 세포 중 일부는 공황상태에서 바이러스를 제대로 막아내지 못하고 사멸하였을 것이다.

### Contents

- I. 코로나19와 코로나백신에서 배우는 사람의 면역 1
- II. 코로나19백신 안전성 국제동향4 5
- III. 기관별 코로나19백신 안전성 관련 업무 소개 12
- IV. 코로나19백신 안전성 연구센터 동향 15
  - 1. 역학연구부
  - 2. 임상연구부
  - 3. 5차포럼 결과요약



또한, 대다수 면역세포는 바이러스를 없애기 위해 자신의 세포들도 같이 공격하여 바이러스와 숙주세포가 한꺼번에 파괴되었다. 바이러스를 막아낸 거의 모든 세포는 바이러스를 이겨내면서 어떤 기능을 개발해내고 보존하였던 것인가?

사람의 면역은 선천면역(innate immunity)과 후천면역(adaptive immunity)로 구분한다. 피부와 점막장벽, 호중구, 호산구, 대식세포, 자연살해세포, 인터페론, 그리고 보체 등이 선천면역을 대표한다. 더 나아가 바이러스가 감염되는 첫 번째 세포들이 선천면역을 대표하고 있다. 바이러스가 호흡기 세포내로 들어왔을 때 세포 내의 많은 소기관에서는 무슨 일들이 벌어지고 있을까에 대한 연구가 그동안 무수히 이루어져 왔다<sup>1)</sup>. 외부 RNA와 DNA를 감지하는 Toll-like receptor와 RIG-1 like receptor, 그리고 NOD-like receptor 등이 작용하여 인터페론 등 항바이러스 기작을 만들어 대항한다고 알려지게 되었다. 세포 내의 에너지발전소인 미토콘드리아도 바이러스 증식에 필요한 에너지와 핵산을 빼앗기지 않기 위해 활동한다<sup>2)</sup>. 세포 내의 소기관과 더 나아가 세포 내의 무수히 많은 단백질과 사이토카인이 코로나바이러스의 증식을 막기 위해 새로운 대응법을 고안해냈을 것이다. 인류는 코로나와의 전쟁 동안 획득한, 복잡하고도 체계적인 일련의 과정을 더 밝혀내어, 다가올 또 다른 바이러스와의 전쟁을 대비하는 데 활용하게 될 것이다.

mRNA 백신은 사람의 근육세포 내로 들어가 세포 내 소기관들을 이용해 스파이크 단백질을 만들어 체액성면역과 세포성 면역을 유도하였으니 가히 바이러스와 전쟁은 과거와 다르게 세포 내에서 벌어지는 전쟁이며, 그 과정에서 세포 내 면역을 더 정확히 이해하게 되는 계기가 될 것이다. 코로나19 대유행 이전에 세포내로 들어가는 백신은 약독화 생바이러스 백신이었다. 이외에는 사백신이나 바이러스의 일정 성분을 이용한 서브유닛 백신으로 표적 세포내로 들어가지 않고 체액성 면역과 세포성 면역을 유도한다. 코로나19 대유행동안 투여된 mRNA 백신은 세포 내로 들어가 스파이크 단백질을 만들어 면역세포가 작동하게끔 유도하지만 표적세포내로 들어가는 것은 아니다.

바이러스와 처음 만나게 되는 표적세포, 즉 코로나와 같은 호흡기 바이러스는 호흡기 세포가 처음 만나는 세포이므로 호흡기 세포의 선천면역이 가장 중요한 역할을 하게 된다<sup>3)</sup>. 모든 바이러스와의 면역에서 처음 만나게 되는 표적세포의 세포내 선천면역이 중요하다는 것을 다시 한번 확인하게 된 코로나와의 전쟁이었다. mRNA 백신은 위대한 발명이었으나 호흡기 세포의 선천면역을 훈련시킬 수 있는 완벽한 백신은 아니다. 더 나아가 호흡기 점막에서 작동하는 분비성 IgA와 세포성 면역도 제대로 유도하지 못한다. 영국에서 시행된 젊은 성인에게 고의로 코로나를 노출한 연구결과를 다시 돌아보면 많은 것을 시사하고 있다<sup>4)</sup>. 34명의 젊은 성인을 대상으로 코로나를 일부러 노출했는데, 단지 18명(53%)만이 감염되어 잘 낮고 항체가 형성되었다. 나머지 16명은 감염되지 않았고 항체가 형성되지 않았다니, 도대체 호흡기 세포 내에서 무슨 일이 벌어



진 것인가. 아니면 단순히 연구상 어려인가? 인류는 아직 바이러스의 표적세포 내에서의 세포 내 선천면역에 대한 이해가 충분하지 못하여 이 과정을 정확히 이해하지 못하고 있다. 많은 연구와 통찰력을 통해 세포 내 면역에 대한 이해와 지식을 높여나가야 할 것이다. 현재 투여되었던 mRNA 백신이 단순히 항체와 T 세포면역을 유도하지만 호흡기 세포와 같은 표적세포 내의 선천면역을 훈련시키는 백신이 아니다. 이런 면에서 코로나 감염후 얻는 자연면역이 코로나 백신보다 더 우월하다는 연구결과를 이해할 수 있다<sup>5)</sup>.

코로나19백신의 부작용 또한 예기하지 못한 것들이 있었다. 대뇌정맥동 혈전증, 장간막정맥 혈전증, 코로나19를 가볍게 앓고 지나갈 것으로 추정되는 젊은 사람에서의 심근염, 여성의 부정자궁출혈 등은 심각한 우려를 불러일으켰다. mRNA 백신의 표적세포였던 근육세포가 아닌 다른 세포에 들어가 스파이크 단백질을 만들어 문제가 생긴 것인가? 아니면 과다하게 만들어진 스파이크 단백질이 혈액내로, 또는 림프액 내로 들어가고, 스파이크 단백질이 예상했던 것보다 오랫동안 존재하면서 문제가 생긴 것인가<sup>6)</sup>. 또는 mRNA 백신이 근육세포가 아닌 혈소판으로 들어가 혈전 형성을 자극하였는지도 모른다<sup>7)</sup>. 백신 부작용에 대한 정밀한 연구 또한 의학 발전에 지대한 공헌을 하게 될 것이다.

인류는 그동안 이해하지 못하고 있던 많은 생명현상을 코로나19 대유행중 알게 되었고 앞으로도 밝혀나가야 할 것이다. 코로나19백신안전성연구센터는 부족한 자료에도 불구하고 국내 인간 집단 내에서의 코로나19백신과 부작용의 인과성을 밝히기 위해 1년 6개월여간 분투해왔다. 부작용의 정확한 기전을 밝혀내는 연구는 아니지만 부작용 발생의 큰 방향성을 찾아내고자 노력하였다. 이러한 연구를 토대로 하여 부작용에 대한 기전을 다시 연구하고, 더 안전하고 효과적인 mRNA 백신이 개발될 수 있는 기초자료를 얻게 될 것이다. 코로나19백신안전성연구센터의 연구자께서 과거에 알려지지 않았던 부작용으로 고통을 겪었던 환자들을 위하여 시간을 아껴가며 인과성을 밝히는데 노력하여 주심에 감사드린다.



코로나19 COVID-19 Vaccine  
백신안전성연구센터 Safety Research Center

## [참고문헌]

- 1) Schultze JL and Aschenbrenner AC. COVID-19 and the human innate immune system. *Cell* 2021;184:1671-92.
- 2) Sorouri M, Chang T, Hancks DC. Mitochondria and viral Infection: advances and emerging battlefronts. *mBio* 2022;13:e02096-21.
- 3) Diamond MS and Kanneganti T. Innate immunity: the first line of defense against SARS-CoV-2. *Nat Immunol* 2022;23:165-76.
- 4) Killingley B, Mann AJ, Kalinova M, Boyers A, Goonawardane N, Zhou J, et al. Safety, tolerability and viral kinetics during SARS-CoV-2 human challenge in young adults. *Nat Med* 2022;28:1031-41.
- 5) Goldberg Y, Mandel M, Bar-On YM, Bodenheimer O, Freedman LS, Ash N, et al. Protection and waning of natural and hybrid immunity to SARS-CoV-2. *NEJM* 2022;386:2201-21
- 6) Röltgen K, Nielsen SCA, Silva O, Younes SF, Zaslavsky M, Costales C, et al. Immune Imprinting, breadth of variant recognition, and germinal center response in human SARS-CoV-2 infection and vaccination. *Cell* 2022;185:1025-40.
- 7) chwertz H, Rowley JW, Schumann GG, Thorack U, Campbell RA, Manne BK, et al. Endogenous LINE-1 (Long Interspersed Nuclear Element-1) reverse transcriptase activity in platelets controls translational events through RNA-DNA Hybrids. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2018;38:801-15



## II. 코로나19백신안전성 국제동향4: 국내외 예방접종 후 이상사례 인과성 평가체계

### 들어가는 글

감시체계를 통해 수집된 이상사례 사례들은 그것이 백신으로 인한 것이라고 단정 지을 수 없다. 수집된 데이터와 정보를 가지고 이상사례 사례와 백신이 인과적 연관성이 있는 것인지 인과성 평가를 수행하여야 한다. 인과성 평가는 국가마다 다른 방식으로 진행되고 있는데, 그러다보니 국가 간의 비교나 국제적인 협력에 제한이 있다. 국가 간의 협력을 위해 인과성 평가를 표준화하려는 노력이 지속되고 있다. 이에 WHO는 2013년에 인과성평가 매뉴얼을 발간하였고, 2018년에 다시 업데이트 하였다. 이번 뉴스레터에서는 WHO에서 발표한 인과성 평가 매뉴얼의 개괄적인 내용을 알아보고, 몇몇 국가들이 인과성 평가를 어떻게 진행하고 있는지 살펴보았다.

국제 동향1 : 세계 코로나19백신접종 동향 및 백신 안전성 관리

국제 동향2 : 국내외 백신 도입 과정

국제 동향3 : 국내외 코로나19백신 안전성 감시체계

**국제 동향4 : 국내외 예방접종 후 이상사례 인과성 평가체계**

국제 동향5 : 국내외 코로나19 예방접종 피해보상 체계

국제 동향6 : 백신 안전성 관리를 통한 백신접종 망설임 해소

국제 동향7 : 국내외 백신 안전성 국제적 동향 고찰에서의 시사점

### 목글

#### 1. WHO 인과성 평가 매뉴얼<sup>1)</sup>

인과성 평가는 예방접종 후 이상사례 데이터를 체계적으로 검토하여 이상사례와 백신과의 인과성 가능성을 결정하는 것이다. 인과성 평가의 질은 다음에 의해 결정된다.

- 예방접종 후 이상사례 보고 시스템의 반응성, 조사효과와 질, 보고와 관련된 기능
- 필요한 의료 및 실험들, 필요한 정보에 접근할 수 있는 지 여부
- 인과성 평가 과정의 질

인과성 평가는 먼저는 인구집단 수준에서, 두 번째는 개인 수준에서 이루어져야 한다. 또한 신호 감지를 통해서도 이루어질 수 있다. 인구집단 수준의 인과성 평가는 역학조사를 통해 진행되고, 인과성을 평가하는 여러가지 기준에는, 시간적 선행성, 높은 통계적 인과성 확률, 용량에 비례한 반응, 다른 방법 및 환경에서도 같은 결과 도출, 다른 가능성의 배제, 생물학적 타당성이 있다. 개인 차원의 인과성 평가는 보통 그 이상사례와 백신의 관계를 하나의 케이스만을 바탕으로 결정할 수 없다. 하지만 백신에 대한 반응을 예측할 수 있고, 이상사례가 예방 혹은 치료가 가능한지

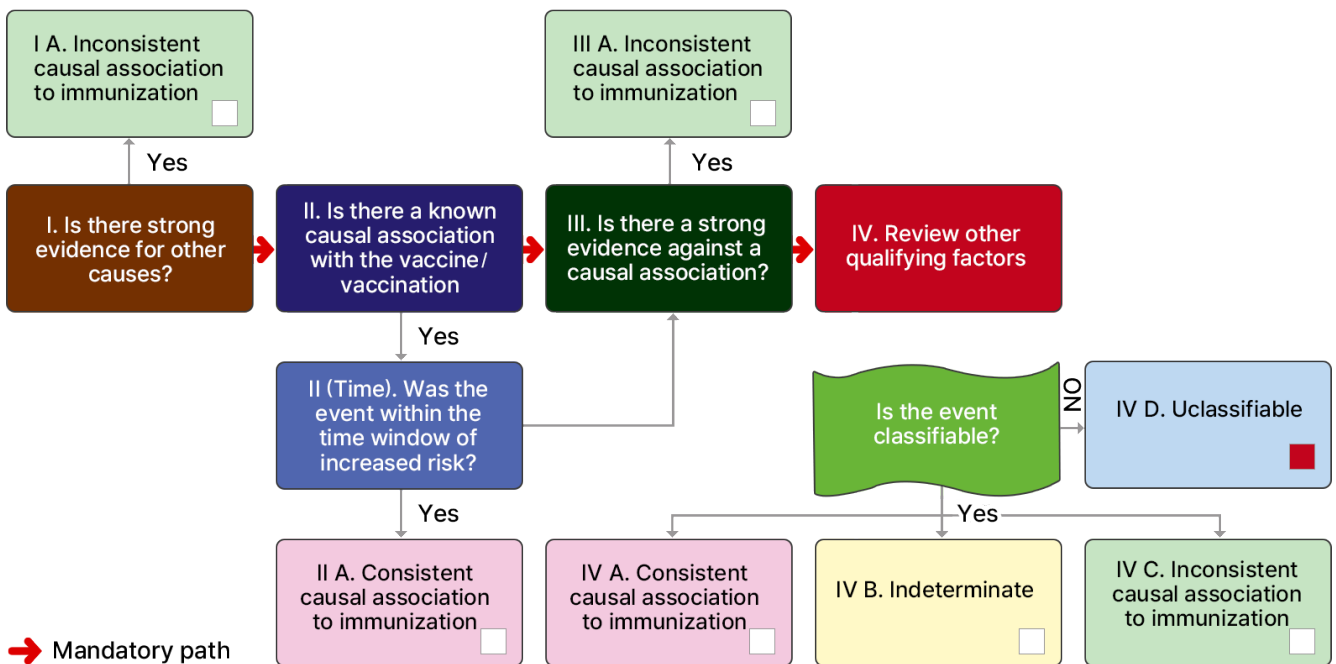


**코로나19 COVID-19 Vaccine Safety Research Center**  
**백신안전성연구센터**

도 알아볼 수 있기 때문에 이들의 관계를 살펴보는 것은 중요하다. 개인 수준에서의 인과성 평가 기준은, 시간적 선행성, 백신이 이상사례를 일으켰다는 증거, 인구집단 기반의 인과성 증거, 생물학적 타당성, 가능한 다른 원인들, 선행연구가 있다. 특정 백신이 특정 이상사례를 일으켰는지에 대한 평가는 개인 수준의 모든 증거를 고려하고, 가능하면 감시자료, 군집감시 및 비임상 자료도 고려한다. 이는 규제당국이 의사결정을 하는 데에 도움이 된다.

인과성 평가는 이상적으로는 각 과의 전문가들이 포함된 검토팀 혹은 위원회에 의해 시행되어야 한다. 특별 케이스 검토를 위해 외부 의학 전문가도 초청되어야 한다.

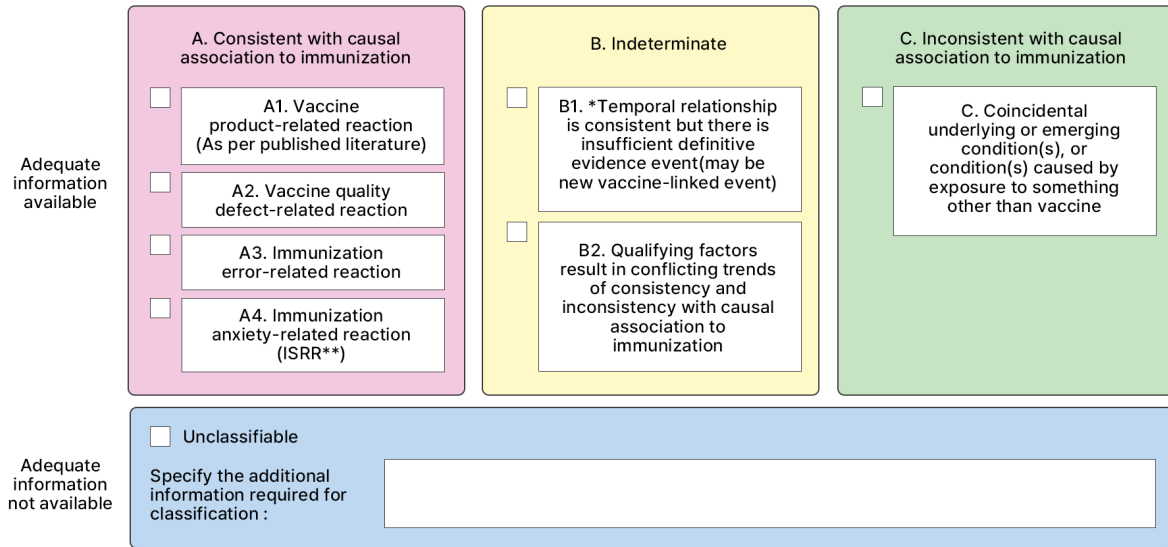
이상사례의 인과성 평가 크게 네 가지 단계를 거친다. 먼저, 이상사례 케이스가 인과성 평가를 위한 최소한의 기준을 만족하는지 평가한다. 두 번째는, 해당 이상사례의 인과성 가능성을 확인하기 위해 관련된 정보에 대한 체계적 검토를 하게 된다. 세 번째는, 체계적 검토에서 얻어진 정보를 가지고 알고리즘을 사용해 인과성과 관련된 트렌드를 파악하게 된다<그림1>. 마지막으로, 해당 이상사례의 백신 혹은 예방접종과의 연관성을 전 단계에서 결정된 트렌드를 기반으로 분류화가 이뤄진다<그림2>.



<그림 1> 인과성 평가 알고리즘



## 코로나19 COVID-19 Vaccine Safety Research Center 백신안전성연구센터



\*B1 : Potential signal and maybe considered for investigation

\*\*Immunization stress related response

<그림 2> 인과성 평가 분류

인과성 평가는 전체적인 논리를 갖춰야 한다. 먼저 평가를 위해 접근 가능한 정보와 자원이 적절한지를 평가해야 한다. 해당 정보와 자원이 적절하지 않으면, 인과성 평가는 불가능하고, 해당 케이스는 분류되지 않는다. 적절한 정보라 할지라도 인과성 정확성은 평가자의 전문성, 경험과 기술에 의해 결정되게 된다.

개인 차원에서는 인과적 관계를 설정할 수 없기 때문에 체계적 검토를 통한 다양한 케이스를 검토하고 전문가 그룹의 논의를 거쳐 인과성에 대한 보다 명확한 설명을 해야 한다. 때론 한 가지 이상의 결과를 도출할 수도 있고, 추후 같은 케이스 혹은 비슷한 케이스에 대한 추가적인 정보가 가능하게 되면 인과성이 변할 수도 있다.

## 2. 각 국가별 인과성 평가 체계

### 1) 미국<sup>2)</sup>

미국의 인과성 평가는 두개의 축을 근거로 삼는데, 하나는 역학적 증거이고, 다른 하나는 기전적 증거이다. 전문가 위원회는 각 관계 당 세 개의 평가를 진행하는데, 첫 번째, 역학적 문헌들을 평가하여 가중치를 부여하고, 두 번째, 기전적 문헌들에서 부여할 가중치를 평가한다. 각 개별 문헌은 강점과 약점이 평가되고, 증거체계가 종합되어, 증거 가중치를 할당하게 된다. 이 가중치는 전문가 위원회가 증거의 질과 양을 평가해서 나온 결과이며, 이를 통해 인과관계 결론을 내리게 된다. 전문가 위원회는 인과성 결론에 대해서 '인과적 관계를 강하게 설명한다.', '인과적 관계를 받아들이길 지지한다.', '인과적 관계를 판단하기에 적절치 않다.', '인과적 관계를 거부하길 지지한다.' 이렇게 네 개로 분류한다. 전문가 위원회는 최종 인과성 결정을 위한 프레임워크를 <그림 3>과 같이 설정하였다. 여기서 보이는바와 같이 이 프레임워크는 백신의 효과에 대한 것이 아니라, 이상사례를 일으키는지 질문에 대한 답만을 한다.



Evidence that Determined the Causality Conclusions

EPIDEMIOLOGIC ASSESSMENT						MECHANISTIC ASSESSMENT					CAUSALITY CONCLUSION			
High (increased)	High (null/decreased)	Moderate (increased)	Moderate (null/decreased)	Limited	Insufficient	Strong	Inter-mediate	Low-Inter-mediate	Weak	Lacking	Inadequate to Accept or Reject	Favors Rejection	Favors Acceptance	Convincingly Supports
						Strong								Convincingly Supports
		Moderate (increased)												Favors Acceptance
	High (null/decreased)*						Inter-mediate							Favors Rejection
			Moderate (null/decreased), Limited, or insufficient**											Inadequate to Accept or Reject
								Low-Intermediate, Weak, or Lacking***						Inadequate to Accept or Reject

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

<그림 3> 미국의 인과성 평가 후 인과성 결론

2) 영국<sup>3)</sup>

영국은 백신 접종 후 이상사례 혹은 부작용을 누구나 보고할 수 있는 Yellow Card를 운영한다. 이 시스템을 통해 경험되는 모든 이상사례, 의심되는 이상사례를 볼 수 있다. 하지만 이것이 백신과 인과적 관계에 있다는 것은 아니다. Yellow Card를 통해 등록된 데이터는 분석되어 전반적 패턴과 인과적 관계 규명을 위한 증거로 사용된다. 인과성 평가를 위해서는 이 데이터 뿐 아니라 국제적 데이터들도 사용되어, 영국의 독립적인 전문가 자문기구 '인체의약품위원회 (Commission on Human Medicines, CHM)' 및 그 전문가 자문위원회에서 인과성평가를 진행하게 된다.

3) 네덜란드<sup>4)</sup>

네덜란드 보건당국은 인과성 평가를 위해 진단의 심각도와 기간, 시간적 간격, 생물학적 타당성, 증상의 특이성, 다른 원인들 가능성, 백신이 원인인 증거, 기저질환 혹은 수반되는 건강문제 등이 고려된다. 그 결과 인과성은 다음의 5개중 하나로 분류되게 된다<그림 4>.

1-Certain	involvement of vaccine vaccination is conclusive through laboratory proof or mono-specificity of the symptoms and a proper time interval
2-Probable	involvement of vaccine is acceptable with high biologic plausibility and fitting interval without indication of other causes
3-Possible	involvement of vaccine is conceivable, because of the interval and the biologic plausibility but other cause are as well plausible/possible
4-Improbable	other causes are established or plausible with the given interval and diagnosis
5-Unclassifiable	the data are insufficient for diagnosis and/or causality assessment

<그림 4> 예방접종 후 이상사례 인과성 분류





## 코로나19 COVID-19 Vaccine Safety Research Center 백신안전성연구센터

보건당국이 시행한 인과성 평가 결과를 소아과, 신경과, 면역학, 약물감시, 미생물, 역학 전문가들로 구성된 전문가 패널그룹이 다시 평가하게 된다.

### 4) 호주<sup>5)</sup>

호주는 어떤 기준들을 만족시키는 예방접종 후 이상사례 혹은 백신 안전성 문제 감지가 있게 되면 전문가 그룹 (the Vaccine Safety Investigation Group, VSIG)이 결성되고, 인과성 평가를 하게 된다. 인과성 평가를 하는 동안 호주 보건당국은 이 평가를 위한 비서역할을 하게 된다. 인과성 평가는 보고된 케이스와 백신과의 인과적 가능성을 평가하기 위해 체계적으로 데이터를 검토한다. 위원회는 WHO에서 제시한 예방접종 후 이상사례 인과성 평가 매뉴얼을 따르고, 그 평가체계도 따르고 있다. 인과성 평가 후 보건당국이 이를 검토하게 된다.

### 5) 일본<sup>6)</sup>

일본에서는 백신 안전성 모니터링은 주로 후생노동성(MHLW)과 의약품의료기기종합기구(PMDA)에서 수행한다. 먼저 예방접종 후 이상사례를 실시간으로 보고하게 되어있고, 백신에 대한 안전성 문제를 감지하는 시스템이 작동한다. 의약품의료기기종합기구는 국가 감염병 연구소와 협력하여, 추가적인 조사와 인과성 평가를 한 후에 평가 결과를 후생노동성에 보고하게 된다. 인과성 평가 시 사용되는 도구 등에 대한 내용은 파악할 수 없었다.

### 6) 싱가포르<sup>7)</sup>

싱가포르 보건과학청은 다음의 6가지를 고려하여 심층면담을 한 후, 이상사례 보고서를 작성한다.

- 이전 백신 접종 경험
- 가능한 다른 원인들
- 백신이 이상사례를 일으킬 수 있는 생물학적 타당성
- 시간적 타당성
- 이상사례의 특성
- 재접종

의료기관으로부터 보고를 받은 후, 보건과학청은 인과성 평가를 하고, 인과성 평가 후 그 결과는 WHO 분류를 따른다.

### 7) 한국<sup>8)</sup>

한국에서는 이상사례 신고사례가 인과성 평가를 위한 기준을 만족하는지 확인 후, 근거자료를 검토하여, 다른 원인이 있는지, 알려진 백신과의 인과관계가 있는지, 인과관계에 대한 강력한 증거가 있는지, 다른 기타요인이 있는지를 확인한다. 인과성 평가의 알고리즘은 WHO 매뉴얼에 제시된 알고리즘을 따른다. 하지만 인과성 평가 분류는 5가지로 분류하여, 인과성이 명백한 경우, 인과성에 개연성 있는 경우, 인과성에 가능성 있는 경우, 인과성이 인정되기 어려운 경우, 명확히 인과성이 없는 경우로 결론이 내려진다.



## 맺는 글

백신접종 망설임 및 거부가 증가함에 따라 WHO내 국제 백신안전성 자문위원회는 예방접종 후 인과성 평가 과정 및 표준을 업데이트하였고, 국제 백신 안전성 연구를 위한 독립적 네트워크인 Brighton Collaboration은 표준화된 케이스 정의를 주기적으로 업데이트 하는 등 국제적인 노력이 진행되고 있다. 하지만 이상 살펴본 국가들의 정부기관에서는 인과성 평가를 위해 어떠한 알고리즘을 가지고, 어떻게 이상사례를 분류하고 있는지 등을 명확하게 언급하지 않은 국가들이 많이 있었다. 국내 보고서에서는 비교적 어떤 알고리즘으로 어떤 분류체계를 따르는지 잘 설명되어 있고, 매년 업데이트 된 자료를 발표하고 있다. 또한 인과성 평가는 케이스에 따라 다르게 진행되기 때문에, 케이스의 특수성을 고려한 인과성 평가 도구 혹은 매뉴얼에 대한 필요성을 느껴, 국내 연구진에 의해 길랭-바레 증후군에 대한 인과성 평가 가이드라인의 개발이 시도되기도 하였지만<sup>9)</sup>, 이러한 시도가 다양한 케이스 혹은 다양한 국가에서 이뤄지지 않는 것이다.

백신접종 망설임을 해결하고, 국가 차원의 보건정책 및 백신 프로그램을 성공적으로 운영하기 위해서는 반드시 투명하고 명확한 근거가 필요하며, 국제적인 협력도 필요하다. 국가 간 예방접종 프로그램이 다양하고, 인과성 평가 알고리즘이나 보고체계도 다르기 때문에 국가 간 협력을 위해서는 일정 수준의 표준화가 필요할 것이다. 이에 국내에서 시도된 바와 같이, 공통된 뼈대로서의 한 가이드라인을 가지고(예. WHO 매뉴얼), 각 국가 및 특정 케이스에 맞는 가이드라인을 개발하여 국가 간 협력이 가능하면서도, 인과성 평가의 근거를 제시해야 한다. 이러한 노력을 통해 국제간 협력이 가능해지고, 여러 이해 관계자들 간의 소통도 가능하여 백신 망설임 해소와 효과적인 정책수립이 가능해 질것으로 보인다.

## [참고문헌]

- 1) WHO. Causality assessment of an adverse event following immunization (AEFI): user manual for the revised WHO classification second edition, 2019 update. Geneva: World Health Organization; 2019
- 2) Committee to Review Adverse Effects of Vaccines; Institute of Medicine. Adverse Effects of Vaccines: Evidence and Causality. Washington (DC): National Academies Press (US); 2011.
- 3) Medicines & Healthcare products Regulatory Agency. Coronavirus Vaccines Summary of Yellow Card reporting [Internet]. Gov.UK. 2022 [cited April 5 2023]. Available from: <https://www.gov.uk/government/publications/coronavirus-covid-19-vaccine-adverse-reactions/coronavirus-vaccine-summary-of-yellow-card-reporting>.
- 4) National Institute for Public Health and the Environment. Adverse Events in the Netherlands. Bilthoven: RIVM; 2011.
- 5) Australian Government, Department of Health. Vaccine Safety Investigation Group - Work Instruction [Internet]. Australian Government. 2019 [cited April 5 2023]. Available from: <https://www.tga.gov.au/sites/default/files/2023-01/foi-4029-06.PDF>.



**코로나19** COVID-19 Vaccine  
Safety Research Center  
**백신안전성연구센터**

- 6) Yamaguchi T, Iwagami M, Ishiguro C, Fujii D, Yamamoto N, Narisawa M, Tsuboi T, Umeda H, Kinoshita N, Iguchi T, Noda T. Safety monitoring of COVID-19 vaccines in Japan. *The Lancet Regional Health-Western Pacific*. 2022;23:1-11.
- 7) Health Sciences Authority. Reporting vaccine adverse events [Internet]. A Singapore Government Agency website. 2020 [cited April 5 2023]. Available from: <https://www.hsa.gov.sg/announcements/safety-alert/reporting-vaccine-adverse-events>
- 8) 질병관리청. 예방접종 후 이상사례 관리지침 [Internet]. 질병관리청 웹사이트. 2022 [cited April 5 2023] Available from: <https://www.kdca.go.kr/board/board.es?mid=a20507020000&bid=0019>
- 9) Lee H, Kang H-Y, Cho S, Park S, Kim A-Y, Jung S-Y, Seong BL, Lee Y-M. Causality Assessment Guidelines for Adverse Events Following Immunization with a Focus on Guillain-Barré Syndrome. *Vaccines*. 2020; 8(1):1-14.



### III. 기관별 코로나19백신 안전성 관련 업무 소개

브라이튼콜라보레이션(Brighton Collaboration, 이하 BC)	
설립 배경	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 브라이튼콜라보레이션 (Brighton Collaboration, 이하 BC)은 의료 전문가들을 위한 비영리 글로벌 백신 안전 연구 네트워크로서, 공식적으로는 2000년에 설립 되었지만, 설립 추진은 1년 전에 시작 됨 (브라이튼 국제 과학 백신 회의에서, Robert(Bob)Chen – 현재 BC의 Scientific Director가 발표함)</li> <li>• Robert(Bob)Chen은 강연에서 국제적으로 통용되는 표준을 개발하여 백신 안전성 모니터링을 개선할 필요가 있다고 강조함</li> </ul>
목적	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 백신 안전성에 대한 지속적인 모니터링을 위한 표준화되고 검증된 객관적인 방법들을 제공(이러한 방법들은 국제 규제 및 공중 보건 기관에서 사용하도록 인정되고 권장되어짐)</li> <li>• 백신의 유익성-위해성 비율을 평가함으로써, 백신 수급자와 보건당국 담당자들을 포함한 여러 이해 관계자들이 신뢰할 수 있는 안전 정보를 제공하는 것에 기여함</li> </ul>
주요 활동분야	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. 기준 설정           <ul style="list-style-type: none"> <li>• 사례 정의, 지침 및 프로토콜을 발행함으로써, 임상 시험, 감시 시스템 및 면허 후 임상 연구 내 및 전체에 걸쳐 데이터 비교 가능성을 향상</li> </ul> </li> <li>2. 임상 평가           <ul style="list-style-type: none"> <li>• AEFI에 관해서는 신속한 대응이 요구된다. 신속한 정보 교환을 위해 커뮤니티 전문 지식을 활용함으로써, AEFI에 관한 신속한 대응을 가능하게 하며 개별 사례 관리 개선에 기여</li> </ul> </li> <li>3. 데이터 공유           <ul style="list-style-type: none"> <li>• 허가된 백신과 인과적으로 관련된 예방접종 후 심각한 부작용은 일반적으로 드물지만(&lt;1:100,000). 이러한 희귀성은 탐지 및 위험 분석을 어렵게 함.</li> <li>• 따라서 부작용의 위험성을 추정하려면 대규모 데이터 세트가 필요하며, 이를 위해 국제적인 공동 관측 연구의 수행을 촉진함으로써 위험성 평가 개선</li> </ul> </li> <li>4. 공신력(대중의 신뢰)           <ul style="list-style-type: none"> <li>• 백신의 안전성에 대해 대중이 가지는 우려에 대한 이해 증진.</li> <li>• 공공 및 소셜 미디어 모니터링을 위한 새로운 방법을 조화시키고 개발하며 잘못된 정보에 대한 정보를 공유</li> </ul> </li> <li>5. 역량 강화           <ul style="list-style-type: none"> <li>• 전문성, 최첨단 과학적 방법 및 유능한 인프라가 특히 개발도상국에서 제공될 수 있도록, 탁월한 네트워크에 기반한 지식 공유와 협업 프로젝트를 통해, 지역 백신 안전 전문성을 강화</li> </ul> </li> </ol>



## 코로나19 COVID-19 Vaccine 백신안전성연구센터 Safety Research Center

<p><b>백신 관련 업무</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 공중보건, 임상치료, 학계, 규제기관 및 산업계의 57개국 500명 이상의 전문가가 참여하여 데이터 수집, 분석 및 프레젠테이션을 위한 표준화된 Case Definition (사례 정의) 및 지침을 개발.</li> <li>• BC 사례정의 형식(<a href="#">BC 사례정의 개발 및 출간과정에 관한 상세한 설명은 링크 참조</a>)</li> </ul>
<p><b>BC 사례 정의</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 형식: AEFI에 대한 4개의 섹션을 포함</li> <li>• 과정: 총 8개의 단계로 구성             <ul style="list-style-type: none"> <li>1단계: 주제 선정 - 예방접종 후 이상반응의 심각도, 발생 빈도 등을 기반으로 우선순위를 결정</li> <li>2단계: 실무진 구성 - 자원봉사자를 모집하고, 전문분야와 지역을 고려하여 실무진을 구성</li> <li>3단계: 탐색적 검토 - 체계적으로 근거 자료를 수집하여 평가</li> <li>4단계: 초안 작성 - 사례 정의에 대한 초안을 작성</li> <li>5단계: 레퍼런스 그룹 - 검토자를 모집</li> <li>6단계: 동료 검토 - 온라인 설문을 통해 데이터를 수집한 후 실무진에서 결과를 논의</li> <li>7단계: 완성 - 검토 의견을 기반으로 초안 수정 및 편집</li> <li>8단계: 유지, 관리 - 3년-5년마다 혹은 필요 시 사례 정의 문서를 개정</li> </ul> </li> </ul>
<p><b>코로나-19 백신 관련 업무</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• BC는 글로벌 보건 태스크 포스(TFGH)를 통해 Coalition for Epidemic Preparedness Innovations(CEPI)와 파트너십을 맺고 SPEAC(Safety Platform for Emergency vACines) 프로젝트를 통해 CEPI가 지원하는 백신의 안전성 평가를 균일하게 함. SPEAC 프로젝트는 코로나-19 백신 안전성에 관한 임상 시험과 약물 감시를 촉진하기 위한 자원과 도구를 개발함(<a href="#">각 항목에 대한 설명은 링크 참조</a>)</li> <li>• 코로나-19 백신 관련 BC 자원과 도구             <ul style="list-style-type: none"> <li>- <a href="#">SPEAC D2.4 Preliminary guidance on safety data collection for COVID-19 vaccine safety</a></li> <li>- <a href="#">COVID-19 AESI list: Literature Review and Quarterly Updates</a></li> <li>- <a href="#">COVID-19 VS Resource</a></li> <li>- <a href="#">코로나19백신 관련 BC 업무에 관한 동영상 강의</a></li> <li>- <a href="#">AESI Case Definition Companion Guides</a></li> </ul> </li> </ul>



**코로나19** COVID-19 Vaccine  
Safety Research Center  
**백신안전성연구센터**

<p><b>진행중/ 완료된 프로젝트</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <a href="#">Reactivation of the Brighton Collaboration Digital Innovations in Vaccine Safety (DIVaS) Working Group</a></li> <li>• <a href="#">CARESAFE</a></li> <li>• <a href="#">International Network of Special Immunization Services (INSIS)</a></li> <li>• <a href="#">Digital Innovations in Vaccine Safety (DIVaS)</a></li> <li>• <a href="#">Benefit-Risk Assessment of Vaccines by TechnoLOGY (BRAVATO; ex-V3SWG)</a></li> <li>• <a href="#">Safety Platform for Emergency vACcines (SPEAC)</a></li> <li>• <a href="#">Global Alignment of Immunization Safety Assessment in Pregnancy (GAIA)</a></li> <li>• <a href="#">Systematic Observational Method for Narcolepsy and Influenza Immunization Assessment (SOMNIA)</a></li> <li>• <a href="#">Global Research in Paediatrics (GRiP)</a></li> <li>• <a href="#">Viral Vector Vaccines Safety Working Group (V3SWG)</a></li> </ul>
<p><b>옥스퍼드대학교 백신 지식 프로젝트(Vaccine Knowledge Project)</b></p>	
<p><b>설립 배경</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 백신 지식 프로젝트는 옥스퍼드 대학교 소아과의 학술 연구 그룹인 옥스퍼드 백신 그룹이 관리함.</li> <li>• 프로젝트 사이트는 정기적으로 업데이트되어 정보가 가능한 한 최신이고 정확한지 확인하고 백신 연구의 최첨단에 있는 학술계 스태프가 감독함.</li> </ul>
<p><b>목적</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 백신과 전염병에 대한 독립적인 증거 기반 정보의 원천으로서, 다소 복잡한 주제에 대한 명확한 정보를 제공하는 것이 주 목적이며, 고품질의 신뢰할 수 있는 연구에 대한 참조로 이러한 정보를 뒷받침함.</li> </ul>
<p><b>주요 활동 분야</b></p>	<p>1. 백신 관련 정보 제공</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 영국을 포함한 다른 나라들의 <a href="#">백신 접종 스케줄</a></li> <li>• <a href="#">백신 안전성</a> (주성분, 부작용, 임상 연구 결과)</li> <li>• 코로나-19를 포함한 전염병에 관한 설명과 해당 백신</li> <li>• 집단 면역성</li> </ul>



**코로나19** COVID-19 Vaccine  
Safety Research Center  
**백신안전성연구센터**

코로나-19 백신  
관련 업무

- [코로나-19 백신 관련 정보](#) 제공 :
  - Key facts about COVID-19 vaccines
  - Pfizer BioNTech vaccine
  - Oxford AstraZeneca vaccine
  - Who should have the vaccines?
  - Safety and side effects
  - Vaccine ingredients
  - Nucleic acid and viral vector vaccines explained
- [코로나-19 백신과 임신부에 관한 정보](#) 제공 :
  - COVID-19 vaccines in pregnancy
  - Key vaccine facts
  - Are COVID-19 vaccines recommended for pregnant people?
  - Safety and side effects of COVID-19 vaccines in pregnancy
  - Benefits of vaccination during pregnancy
  - Which vaccines are used in pregnant people?
  - COVID-19 vaccines: breastfeeding, fertility and IVF
  - Resources for healthcare workers
- [코로나-19 백신 관련 FAQ](#)



## IV. 코로나19백신안전성연구센터 동향

### 1. 역학연구부

#### 백신 접종 후 이상반응 평가를 위한 실제 임상 자료(Real world evidence)의 개념과 활용

실제 임상 자료를 활용한 백신 접종 후 이상반응 평가 연구의 개요

백신 접종 후 이상반응 평가에 대한 연구는 백신의 안전성을 보장하고 예방 접종 프로그램의 효율성을 입증하는 중요한 과제 중 하나이다. 이를 위해서는 임상 시험 결과뿐만 아니라 실제 현장에서 수집된 자료를 활용한 실제 임상 근거도 중요하게 고려되어야 한다.

실제 임상 자료(Real-World Data; RWD)는 건강보험 청구자료, 병원 의무기록, 국가 단위 등록 통계, 임상 다기관 코호트, 시판 후 의약품 조사 자료 등 다양한 출처에서 수집될 수 있다. 이러한 자료를 적절한 연구 방법론으로 분석하고 해석하여 실제 임상 근거(Real-World Evidence; RWE)를 도출할 수 있다.

백신 접종 후 이상반응 평가를 위한 RWE 연구에서는 적절한 자료 수집 방법과 분석 기법이 중요하다. 또한 데이터 과학을 활용하여 대규모 자료를 처리하고 효율적으로 분석하는 방법도 중요하게 고려되어야 한다. 이를 통해 백신 접종 후 발생 가능한 이상반응을 빠르게 탐지하고 예방하는 데 기여할 수 있다<sup>1-2)</sup>. 따라서 이번 호에서는 백신 접종 후 이상반응 평가에 대한 RWE 연구 기법과 기계 학습 기술을 소개하고, 이를 활용하여 백신 안전성과 효율성 평가에 기여하는 방법을 다룰 것이다.

#### 1. 실제 임상 자료 연구를 위한 준비

##### 1) 통계 프로그램 및 프로그래밍 언어

RWD를 활용하기 위해서는 먼저 분석에 필요한 언어 또는 통계 패키지를 익혀야 한다. RWD는 다른 기초 의학, 임상 의학 연구와는 달리 최소 수만 명에서 최대 1-2억명 이상의 연구대상자를 보유하며 이를 효과적으로 다루기 위해서는 반드시 프로그래밍 언어 또는 통계 프로그램의 도움이 필요하다. <표 1>

국내 임상 연구에서 가장 흔히 활용되는 통계 프로그램은 IBM사의 SPSS이다. SPSS는 그래픽 유저 인터페이스를 가지고 있으며, 프로그래밍에 대한 지식 없이 데이터를 처리할 수 있게 해준다. 반면 SPSS는 낮은 접근 문턱을 가지고 있으나 대규모의 자료를 처리하는데 한계가 있고, SYNTAX 작성 등의 기능을 제공하나 반복작업, 정밀한 통계 분석에서는 훨씬 더 업무 시간이 증가하는 문제가 있다. 따라서 국내의 주요 RWD 보유 기관은 SAS institute의 SAS를 기반으로 연구환경을 제공한다. SAS는 건강보험 청구자료, 암빅데이터 등의 기초 프로그램이며 통계 분석이 프로시저(Procedure) 단위로 제공되어 고급 통계 방법론에 비교적 쉽게 접근할 수 있다.





기업에서 제공하는 통계 패키지 또는 프로그램 이외 가장 각광 받고 있는 프로그래밍 언어는 R이다. R은 통계 및 그래프 작업을 목적으로 한 언어로 무료로 배포되며 오픈 소스 생태계가 형성되어 있다는 장점을 가진다. 따라서 상용 소프트웨어에서 제공할 수 없는 새로운 기법이나 그래프 작성에 있어 압도적 장점을 가진다. 최근 우리나라에서도 국민건강보험 공단을 필두로 다양한 기관에서 R 활용 지원을 늘리고 있다. 또한 패널 연구 등에서 주로 활용되는 STATA, 인공지능 연구의 핵심 언어인 Python 등이 있으나 RWD 연구에서는 SPSS, SAS, R 등이 가장 중요한 위치를 점유하고 있다<sup>3-7)</sup>.

### <표 1> 통계 소프트웨어 비교

통계 소프트웨어	개발사	비교
<a href="#">SPSS</a>	IBM	- 입문자 수준 통계 - 매우 간단한 연구 (N수 1만 이하)
<a href="#">SAS</a>	SAS Institute	- 청구자료 연구, 빅데이터 연구 - 가장 쉬운 고급 통계
<a href="#">STATA</a>	StataCorp	- 패널 자료 활용 - 과거에 익숙한 연구자
<a href="#">R</a>	R Core Team	- 새로운 의학 통계의 표준 - 폭넓은 확장성, GGPlot2의 존재
<a href="#">Python</a>	Python Software Foundation	- 인공지능 연구

## 2) 데이터베이스

RWD 연구에서 데이터베이스의 특성 이해와 확보는 매우 중요한 요소이다. RWD의 주요 자료원은 대부분 연구를 위해 설계된 1차 자료가 아니라 환자 진료, 경제적 관리, 행정 지원 등을 목적으로 한 2차 자료이다. 따라서 자료의 핵심 변수들의 특성을 잘 이해해야 한다. 대한민국에서 주로 활용되는 RWD는 국민건강보험 청구자료, 암등록자료, 응급실 내원 정보 통계, 분산형 빅데이터 등이 있다. 특히 건강보험 청구자료는 전국민을 대상으로 하며 이미 데이터 활용을 위한 기반이 잘 구축되어 있기 때문에 가장 활발하게 사용되는 데이터베이스이다.

건강보험 청구자료는 보편적 의료보장을 위한 국민건강보험의 지불체계를 위해 수집되는 정보이다. 우리나라는 행위별 수가제를 유지하고 있으며, 모든 진료에 대해 환자 정보(나이, 성별, 보험 종류), 의료기관 정보(의료기관 종, 소재지역), 진단명(ICD-10 기반), 처치 기록(처방내역, 시술 및 수

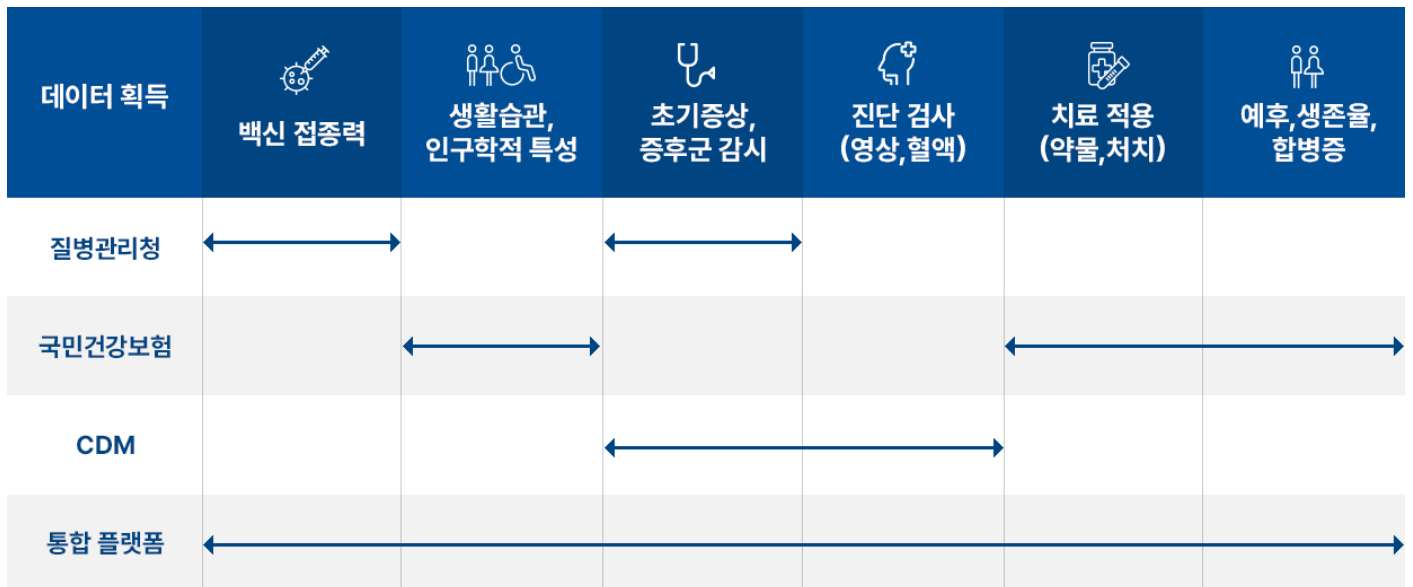


## 코로나19 COVID-19 Vaccine 백신안전성연구센터 Safety Research Center

술 명) 등이 제공된다. 그러나 건강보험 청구자료는 진료비 지불을 위한 기초자료이기 때문에 정확한 시술 및 수술 일자와 비급여 항목에 대한 정보제공은 제한된다. 또한 건강보험 청구자료는 국민건강보험공단, 건강보험심사평가원 두 개 기관에서 제공되며 제공 기관에 따라 환자 개인 자격 정보, 건강검진 결과 등은 제공되지 않을 수 있다.

건강보험 청구자료는 표본 코호트로도 제공되며 이는 건강보험 청구자료가 전국민을 대상으로 해 전수분석의 효율성이 떨어질 수 있고, 대표성 있는 표본을 추출하는 절차가 어렵기 때문이다. 또한 2022년 기준 각 기관이 제공하는 데이터의 용량은 한계가 있으며 국민건강보험공단은 1테라바이트, 건강보험심사평가원은 300기가바이트 내의 자료만을 별도로 추출하여 제공한다. 이는 일반적인 데이터 추출기준으로 각각 4,500만인년(Person-year), 1,350만인년에 해당한다.

COVID-19 백신 접종 후 이상반응을 평가하기 위해 우리나라는 국민건강보험공단이 보유하고 있는 건강보험 청구자료와 질병관리청이 보유하고 있는 백신 접종력 및 COVID-19 확진력을 결합한 K-COV-N(KDCA-COVID19-NHIS cohort)을 구축하였다. 이 데이터베이스는 전국민의 접종력과 청구자료가 결합된 전세계에서 가장 포괄적인 데이터베이스 중 하나이다. <그림 5>



<그림 5> K-COV-N

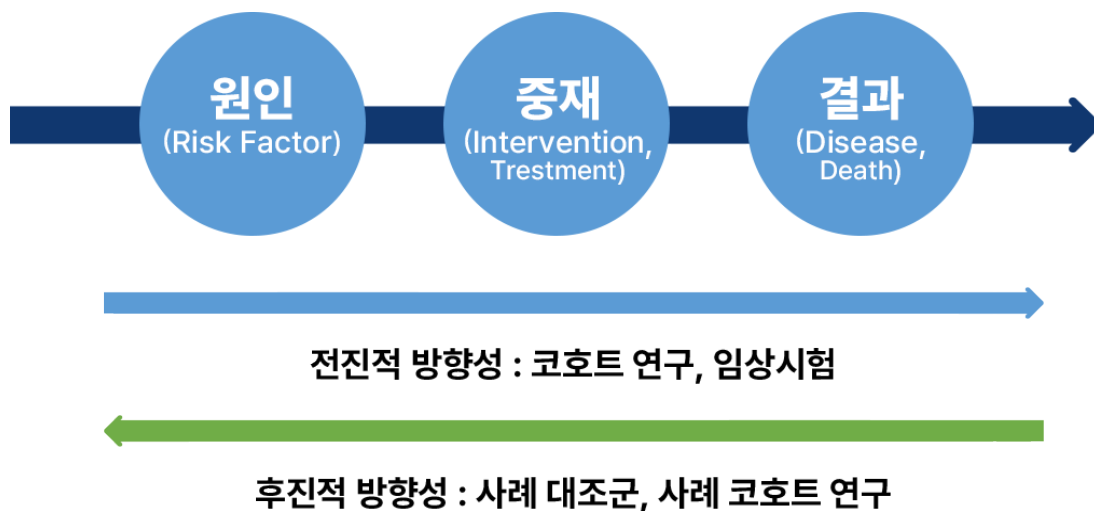


건강보험 청구자료 이외에도 우리나라에서 주요하게 활용할 수 있는 RWD는 공통데이터모델(Common Data Model; CDM)을 활용한 분산형 바이오헬스 빅데이터가 있다. 공통데이터모델은 각각 의료기관이 보유한 의무기록을 동일한 구조와 규격의 데이터로 전환하여 보유하는 개념이며 국내에서는 주로 국제 컨소시움이 공동 개발 운영하는 OMOP-CDM(Observational Medical Outcome Partners-Common Data Model)을 사용한다. 공통데이터모델은 동일한 분석 코드를 데이터 보유기관에서 개별적으로 실행하여 통합하는 분산형 공동연구를 가능하게 하여 개별 의료기관 의무기록 연구에서 한 차원 높은 다기관 RWE를 제공할 수 있게 한다. COVID-19 백신 접종 후 이상반응을 평가하기 위해 우리나라에서도 OMOP-CDM을 고도화하여 전국 주요 상급종합병원에서 활용하는 사업을 추진 중이다.

## 2. 실제 임상 자료 연구 방법론

### 1) 역학 연구의 방향성과 시간성

실제 임상 자료 연구는 역학적 연구로 그 특성을 잘 이해해야 한다. 역학적 연구는 방향성과 시간성으로 구분이 가능하다. 특정 요인에 대한 건강 영향은 시간 축 위에서 위험 요인 또는 인자에 노출(Exposure)되며 다양한 중재(Intervention)를 경험하며 그 결과가 나타난다. <그림 6> 이는 인과관계의 흐름으로도 이해할 수 있으며, 이 과정에서 역학연구의 방향성(Directionality)이 정의된다. 방향성은 전진성(Forward), 후진성(Backward), 무방향성 세가지로 분류하며 원인에서 결과를 찾아내고 노출이나 중재의 결과를 추적한다면 이는 전진성에 해당하며, 인과관계를 거슬러 결과에서 원인을 찾아내고 질병에서 노출 또는 중재의 효과를 평가한다면 이는 후진성의 예시이다. 무방향성은 단순 기술 역학 연구로 특정 시점에서 원인, 중재, 결과의 현황에 대한 분포, 빈도를 기술한다.



<그림 6> 역학적 연구의 방향성



다른 역학 연구의 특성은 시간성(Timeliness)이다. 이는 단순한 개념으로 연구자가 관찰하고자 하는 결과가 연구를 설계하는 시점에서 이미 결정되어 있는지(후향성; Retrospectivity) 아니면 추적을 통해서 관찰해야 하는 대상인지(전향성; Prospectivity)에 따라 나뉜다. 실제 임상 자료를 활용한 연구는 사전 정의된 데이터베이스를 바탕으로 이루어지므로 기본적으로 후향성을 띤다고 볼 수 있다. <그림 7>



<그림 7> 역학적 연구의 시간성

## 2) 연구설계의 종류

실제 임상 자료를 활용한 연구 또한 역학적 연구 설계의 분류가 적용된다. 실제 임상 자료 연구는 방향성과 시간성에 따라 구분될 수 있지만 자료의 특성 상 대부분의 연구는 후향적이다. 또한 후진적 방향성 보다는 전진적 방향성이 실제 임상 자료 연구에서는 더욱 선호된다. 실제 임상 자료 연구에서 주로 사용되는 방법론은 방향성에 따라 분류함이 바람직하다. 크게 무방향성, 후진성, 전진성 연구로 구분되며 무방향성 연구는 대부분 단면 기술역학 연구의 특성을 가진다. 또한 정책의 효과나 시간에 따른 변화를 보기 위한 시계열 분석도 인과성을 명확히 부여하기 어렵다는 특성으로 무방향성에 가깝다. 후진성 연구는 환자-대조군 연구가 대표적이다. 그러나 실제 임상 자료 연구에서는 환자-대조군 연구는 다양한 한계를 가지며 이에 연구자는 매우 주의해야 한다. 후진성 연구는 다양한 바이어스에 노출되어 있으며, 적응증에 의한 교란(Confounding by indication), 선택 바이어스 등은 후진성 연구의 주요한 한계로 제시된다. 전진성 연구는 후향적 코호트가 대표적이며 기계학습, 목표 임상시험 모사(Target trial emulation) 등 새로운 방법론이 계속해서 제시되고 있다. <표 2>

백신 접종 후 이상반응 평가를 위해 활용되는 역학적 연구 방법론은 코호트 연구와 사례-대조군 연구 이외에도 자기 대조 연구설계가 흔히 활용된다. 자기 대조 연구 설계는 관찰연구 중 하나로, 백신 접종자와 비접종자를 직접 비교하지 않고, 같은 사람이 백신을 접종하기 전과 후를 비교하여 백신 접종 후 발생한 이상반응을 평가하는 방법이다. 이러한 방법은 백신 접종을 받은 사람들 중 일부가 이상반응을 보일 가능성이 있기 때문에, 그들의 이상반응을 이전 상태와 비교함으로써 백신의 안전성을 평가할 수 있다.



## 코로나19 COVID-19 Vaccine 백신안전성연구센터 Safety Research Center

자기 대조 연구설계는 아래와 같은 장점이 있다. 1) 윤리적인 측면: 백신 접종자와 비접종자를 직접 비교하지 않고, 같은 개인을 비교함으로써 백신 접종 후 발생한 이상반응을 평가하는 것이므로, 윤리적으로 더 안전하다. 2) 비용 절감: 백신 접종자와 비접종자를 동시에 추적해야 하는 다른 관찰연구 방법들에 비해 자원과 비용을 절감할 수 있다. 3) 일반화 가능성: 같은 개인을 비교하므로, 그 개인의 개인적인 요인을 제거할 수 있고, 보다 일반화 가능한 결과를 얻을 수 있다. 반면 자기 대조 연구 설계는 아래와 같은 한계도 있다. 1) 자료의 부족: 같은 개인의 백신 접종 전과 후를 비교하므로, 백신 접종 후 발생한 이상반응의 수가 적을 수 있으며, 이에 따라 분석력이 떨어질 수 있다. 2) 시간적 제약: 백신 접종 후 일정 시간이 지나야만 비교가 가능하므로, 결과를 얻기까지 시간이 더 걸릴 수 있다. 3) 외생변인의 영향: 같은 개인이 백신 접종하기 전과 후를 비교하지만, 외생변인이 변화할 수 있으므로 외생변인의 영향을 제어하는 것이 어렵다.

즉 자기 대조 연구설계는 윤리적인 측면에서 우수하며, 일반화 가능한 결과를 얻을 수 있다는 장점이 있지만, 자료의 부족과 외생변인의 영향을 제어하는 것이 어렵다는 단점도 고려해야 한다. 이러한 장단점을 고려하여, 자기 대조 연구설계를 적절하게 활용하여 백신 접종 후 이상반응을 평가하는 것이 중요하다<sup>8-12</sup>).



<표 2> 실제 임상자료를 활용한 연구 설계 예시

방향성	시간성	주요 연구설계
무방향성	후향성(Retrospective)	단면 기술역학 연구 (Cross-sectional descriptive study) 시계열 분석 (Time-series analysis) 정책 효과 평가 연구의 일부
후진성(Backward)		환자 대조군 연구(Case-control study) 코호트 환자 대조군 연구(Nested case-control study) 환자 교차 설계 (Case cross-over)
전진성(Forward)		후향적 코호트 연구 (Retrospective cohort) 자기 대조 사례군 연구 (Self-controlled case series) 기계학습 (Machine learning) 목표 임상시험 모사 (Target trial emulation)
	전향성(Prospective)	전향적 코호트 (Propective cohort)

### 3) 실제 임상 자료에서 활용되는 통계 방법론

실제 임상자료 연구는 다양한 통계적 기법이 활용된다. 특히 접종에 따른 두 군이상의 기초 특성을 고려하여 비교성을 높이고 잠재된 교란변수를 통제하기 위한 짝짓기(matching) 기법과 추적 관찰 자료의 특성을 반영하기 위한 생존분석 기법, 시간에 따른 변화를 예측하고 접종 전후의 이상반응 양상을 평가하기 위한 시계열 분석은 더욱 중요하다.

#### (1) 짝짓기 방법

실제 임상자료 연구연구는 일반적으로 대조군을 설정하게 된다. 사례 대조군 연구 등의 후진적 연구방법에서는 대조군은 해당 건강 결과를 가지지 않았으면서 유사한 기초 특성을 가지는 대상으



로 정의되며, 전진적 연구 방법에서는 대조군은 연구 대상인 위험 요인, 중재를 경험하지 않은 대상으로 정의된다.

이러한 대조군은 개별 짝짓기(Individual matching) 또는 빈도 짝짓기(Frequency matching)로 선정된다. 개별 짝짓기는 각각 사례에 가장 적합한 대조군을 찾아 개별 사례 하나 당 한 개 또는 여러 개의 대조군을 선정하는 방식이며, 빈도 짝짓기는 대조군과 사례군의 빈도를 결과주의적으로 유사하게 선정하게 된다. 어떤 짝짓기가 더 우월하지 않으며 연구 가설과 설계에 따라 연구자가 선택하게 된다. 일반적으로 사례군과 대조군을 나누는 기준이 노출 또는 비노출로 정의될 때 개별 짝짓기가 더 선호된다. 이는 관찰기준일(Index date)을 설정하기가 더 쉽기 때문이다. 노출 군은 특정 중재(시술 또는 약물 투여)의 기준일이 명확한데 비해 비노출 군은 관찰을 시작해야 하는 날짜를 지정하기 어렵다. 따라서 노출군과 비노출 군을 개별 짝짓기 할 경우 자동적으로 노출군의 관찰시작일을 비노출군의 시작일로 간주할 수 있는 장점이 있다. 반면 개별 짝짓기는 적절한 대조군을 찾기 어렵고, 다양한 짝짓기 변수를 고려하기 힘든 한계가 존재한다. 따라서 두 군의 공통된 노출 또는 중재의 선택에 따라 명확한 관찰 기준일을 부여할 수 있을 때 빈도 짝짓기가 선택된다. 빈도 짝짓기는 경향점수 짝짓기(Propensity score match; PSM)이 일반화됨에 따라 더욱더 자주 선택된다. PSM은 짝짓기 변수를 선정하고 이에 따른 경향점수를 산출하여 사례군과 대조군의 개별 짝을 선정하지 않고 전체적인 경향을 유사하게 유지할 수 있는 방법이다. 그러나 PSM 또한 교란변수를 완전히 통제하기 어렵고, 숨겨진 교란변수는 여전히 존재한다는 한계는 동일하다. 단 개별 짝짓기보다 더 많은 짝짓기 변수를 비교적 용이하게 다룰 수 있는 장점이 있다. PSM의 한계를 극복하기 위해 치료 가중치 역확률 접근(Inverse probability of treatment weighting; IPTW), 중첩 기법(Overlapping method) 등이 대안으로 제시되고 있다<sup>13-17</sup>.

## (2) 생존분석

생존 분석(Survival)은 전진성을 가진 연구에서 관심 사건(Event of interest)의 발생과 발생까지의 시간(Time to event)을 통계적으로 분석하는 방법이다. 임상시험 등 각 군의 균일성이 담보된 연구 설계에서는 누적 발생율을 비교하거나 카플란-마이어 생존분석(Kaplan-Meier survival analysis) 등이 활용되나 실제 임상 자료 연구에서는 각 군의 동일성을 담보하기 어렵기 때문에 공변량에 대한 고려가 가능한 콕스 비례위험 모형(Cox proportional hazard model)이 주로 활용된다. 카플란-마이어 생존분석은 시간과 사건만을 고려하는 비모수적 방법인데 비해 콕스 비례위험 모형을 활용한 회귀분석은 공변량에 대한 특성을 반영할 수 있기 때문에 준모수적인 방법이다. 따라서 개별 공변량이 사건과 시간에 미치는 영향을 정량화할 수 있다.

콕스 비례위험 모형은 생존함수의 지수화 및 두 군의 위험비가 연구기간 동안 일정하게 유지된다는 비례위험 가정을 기반으로 하고 있다. 따라서 연구자는 이 두 가정에 대한 철저한 이해가 필요하다. 콕스 비례 위험 모형은 위험비(Hazard ratio)를 산출해 주며 이는 여러 논란이 있지만 임상가가 가장 직관적으로 이해할 수 있는 수치로 여겨진다.



### (3) 시계열 분석

시계열은 시간 순서대로 정리된 데이터로 정의된다. 일별, 월별, 년도 별 관심 사건의 발생 빈도는 가장 대표적인 시계열이다. 또한 시계열의 데이터는 해당 시기의 빈도 뿐만 아니라 분율(Proportion) 등 역학적 수치로도 제시될 수 있다. 특히 임상 현장에서 시기별 발생율, 생존율, 특정 시술의 건수 등은 대표적인 시계열로 이를 평가할 경우 임상적 정책적 함의를 이끌어 낼 수 있다.

시계열 분석은 기본적으로 예측모형의 특성을 가지고 있으며 단방향의 시간흐름에서 기준 시점 이전의 자료를 바탕으로 미래의 수치를 예상할 수 있다. 임상 연구에서 가장 흔히 사용되는 시계열 분석은 자기회귀누적이동평균법(Autoregressive integrated moving average; ARIMA)과 단절적 시계열분석(Interrupted time-series; ITS)이다. ARIMA는 지속된 시계열에서 미래를 예측하기 위한 기법이며 ITS는 특정 중재가 결과에 미친 영향을 보여주는 분석 기법이며 준 실험적(Quasi-experimental) 환경에서 적합하다. 특히 특정 가이드라인, 수가 체계 변경, 새로운 기술의 도입 이전과 이후의 변화를 분석할 수 있는 장점이 있다. 두 분석 방법은 시계열 자료를 바탕으로 회귀식을 만들고 미래예측 결과를 제시한다는 점에서 동일하나 계절성을 띤 자료에서 ARIMA가 특정한 중재시점이 명확하게 존재하는 경우 ITS가 선택된다.

### <표 3> 실제 임상자료에서 흔히 활용되는 통계적 기법

통계 방법론	주요 분석 모델
생존 분석 (Survival analysis)	<ul style="list-style-type: none"> <li>- 카플란-마이어 생존분석 (Kaplan-Meier), 콕스 회귀분석 (Cox regression)</li> <li>- 조사망률 (Crude mortality)</li> <li>- 사망원인별 사망률 (Cause-specific mortality): 심혈관계, 뇌혈관계, 암 등만 가능</li> </ul>
빈도 짝짓기 (Frequency matching)	<ul style="list-style-type: none"> <li>- 성향점수 매칭 (Propensity score matching, PSM)</li> <li>- 근접짝짓기 (Nearest match), 최대 일치 (Greedy match), 캘리퍼 (Caliper width set)</li> <li>- 치료 가중치 역확률 접근 (Inverse probability of treatment weighting; IPTW)</li> <li>- 중첩 기법 (Overlapping method)</li> </ul>
시계열분석 (Time series)	<ul style="list-style-type: none"> <li>- 일반화가법모델 (Generalized additive model)</li> <li>- 자기회귀누적이동평균법 (Autoregressive integrated moving average; ARIMA)</li> <li>- 단절적 시계열분석 (Interrupted time-series; ITS)</li> </ul>
발생률 검정 (Incidence test)	<ul style="list-style-type: none"> <li>- 포아송 회귀분석 (Poisson regression)</li> <li>- 누적 발생함수 (Cumulative incidence function)</li> </ul>





#### 4) 조작적 정의

실제 임상 자료에서는 사례 정의를 위해 조작적 정의가 흔히 활용된다. 특히 국내 건강보험 청구 자료 등은 진료 내역에 대해 국제표준(ICD-10 등)에 근거한 진단명을 제시하고 있으나, 경제적, 행정적 이유로 진단명은 흔히 과소, 과대 평가된다. 특히 혈관질환에서도 이러한 경향은 동일하게 나타난다. 따라서 연구대상자 또는 관심 사건을 단순히 진단명을 바탕으로 정의하지 않아야 한다. 국내 질환 명 통계는 대부분 ICD-10 정의에서 하위 4단위 만을 포함하고 있다. 또한 진료 과정에서 진단명은 흔히 I21(급성심근경색) 등의 코드로 입력되며 I21.0, I21.1 등의 발생 부위나 질환의 특성을 더욱더 잘 반영하는 코드는 활용성이 떨어지고 있다<sup>18-20)</sup>.

반면 우리나라 청구자료는 산정 특례 등의 건강보장 제도 수혜자를 구분하고 있으며, 이는 전문 의의 의무기록과 동료 검토를 거친 결과로 매우 진단타당도가 높다고 볼 수 있다. 또한 산정특례 제도가 존재하지 않는 질환도 그 질환의 진단을 위해 반드시 필요한 진단검사, 처치, 의약품의 투여를 정의할 수 있어 매우 드문 이상반응을 평가하는데 활용가치가 높다고 볼 수 있다.

#### [참고문헌]

- 1) Baggs J, Gee J, Lewis E, Fowler G, Benson P, Lieu T, et al. The Vaccine Safety Datalink: a model for monitoring immunization safety. *Pediatrics*. 2011;127 Suppl 1:S45-53. doi: 10.1542/peds.2010-1722G.
- 2) Platt R, Davis R, Finkelstein J, Go AS, Gurwitz JH, Roblin D, et al. Multicenter epidemiologic and health services research on therapeutics in the HMO Research Network Center for Education and Research on Therapeutics. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2001;10(5):373-7.
- 3) IBM Corporation. IBM SPSS Statistics [Internet]. [cited 2023 Apr 25]. Available from: <https://www.ibm.com/products/spss-statistics>
- 4) SAS Institute Inc. SAS Software [Internet]. [cited 2023 Apr 25]. Available from: [https://www.sas.com/en\\_us/software.html](https://www.sas.com/en_us/software.html)
- 5) R Core Team. R: A language and environment for statistical computing [Internet]. Vienna, Austria: R Foundation for Statistical Computing; 2021. Available from: <https://www.R-project.org/>
- 6) Lee YJ, Lee JY. Introduction to R and its applications in medical research. *Korean J Anesthesiol*. 2018;71(6):431-445. doi: 10.4097/kja.d.18.00013.
- 7) Han H, Youn SJ. Comparison of R, SAS, and SPSS for common statistical analyses. *The Korean Journal of Laboratory Medicine*. 2011;31(4): 343-351. doi: 10.3343/kjlm.2011.31.4.343.



- 8) Kim SY, Song SO, Kim EY, et al. Study designs for real-world data analysis. *Korean J Intern Med.* 2019;34(1):1-10. doi: 10.3904/kjim.2018.370
- 9) Schneeweiss S, Avorn J. A review of uses of health care utilization databases for epidemiologic research on therapeutics. *J Clin Epidemiol.* 2005;58(4):323-337. doi: 10.1016/j.jclinepi.2004.10.012
- 10) Schneeweiss S, Gagne JJ, Glynn RJ, Ruhl M, Rassen JA. Assessing the comparative effectiveness of newly marketed medications: methodological challenges and implications for drug development. *Clin Pharmacol Ther.* 2011;90(6):777-790. doi: 10.1038/clpt.2011.252
- 11) Farrington CP. The self-controlled case-series method. *Stat Methods Med Res.* 1995;4(2):87-118. doi: 10.1177/096228029500400202
- 12) Smeeth L, Douglas I, Hall AJ, Hubbard R, Evans S. Effect of statins on a wide range of health outcomes: a cohort study validated by comparison with randomized trials. *Br J Clin Pharmacol.* 2009;67(1):99-109. doi: 10.1111/j.1365-2125.2008.03309.x
- 13) Rosenbaum, P. R., & Rubin, D. B. (1983). The central role of the propensity score in observational studies for causal effects. *Biometrika*, 70(1), 41-55.
- 14) Austin, P. C. (2009). Balance diagnostics for comparing the distribution of baseline covariates between treatment groups in propensity-score matched samples. *Statistics in medicine*, 28(25), 3083-3107.
- 15) Brookhart, M. A., Wyss, R., Layton, J. B., Stürmer, T., & Propensity score methods for confounding control in nonexperimental research. *Circulation: Cardiovascular Quality and Outcomes*, 6(5), 604-611.
- 16) Cole, S. R., Hernán, M. A., & Margolick, J. B. (2005). Conditionally unbiased estimation in nested case-control studies. *American Journal of Epidemiology*, 161(10), 962-968.
- 17) Hernán, M. A., Brumback, B., & Robins, J. M. (2000). Marginal structural models to estimate the causal effect of zidovudine on the survival of HIV-positive men. *Epidemiology*, 11(5), 561-570.
- 18) 이상규, 김석환. "국내 건강보험청구데이터를 이용한 연구의 한계와 개선방안." *보건의료통계학회지* 40.1 (2015): 51-63.
- 19) 김광호, 박원규, 정종근, 등. "국내 건강보험 청구데이터 분석을 위한 전문성 평가 및 질적 보증기준 개발." *보건의료통계학회지* 40.3 (2015): 393-406.
- 20) 전국건강보험공단. 건강보험심사평가원. 건강보험공단 보험급여심사평가원 건강보험공단 요양급여비용 징수기준. 2019.



## 2. 임상연구부

코로나19백신안전성연구센터(이하 연구센터) 임상연구부는 코로나19 예방접종 후 이상사례에 대한 인과성 검토를 위한 관련 국내·외 동향 파악 및 문헌고찰을 수행 중이다. 이를 위해 연구센터 임상연구부는 2주 간격의 정례회의를 개최하여 코로나19 예방접종 후 이상사례 질환에 대한 문헌고찰 결과 발표와 임상연구부 활동에 대한 보고 및 논의가 이루어진다. 지난 3월 23일에 있었던 임상연구부 제6차 정례회의에서는 백신·감염팀의 윤영경 교수(고대의대 감염내과)가 '코로나19백신 이상사례질환별 리뷰: 패혈증'을 주제로 문헌고찰 결과를 발표하였다. 발표 내용은 아래와 같이 요약하였다.

“의학의 발전에도 여전히 높은 사망률을 보이며 발생률이 증가 추이에 있는 패혈증은, 임상 현장에서 다양한 형태의 중증 감염을 의미하지만, 이를 정확하게 정의하는 것은 어려움이 있어왔다. 패혈증을 증후군의 개념으로 접근하여 일련의 임상 변수로 정의하려는 시도는 1989년부터 있었다. 이후 1991년 미국 American College of Chest Physicians (ACCP)과 Society of Critical Care Medicine (SCCM)에서 표준화된 정의를 처음 적용하여 감염에 의한 전신성 염증반응증후군과 다발성 장기부전증후군의 개념을 도입해 왔다. 하지만, 전신성 염증반응증후군의 비특이적인 개념은 패혈증의 근본적인 병태 생리를 설명하지 못하는 한계가 있었다. 결국 2016년 SCCM과 European Society of Intensive Care Medicine (ESICM)은 감염에 의해 발생하는 장기부전으로 패혈증을 새롭게 설명한 SEPSIS-3 정의를 제안하였다. 하지만, 각각의 정의는 장점과 단점을 가지고 있기 때문에, 임상 현장에서는 여전히 다양한 패혈증의 진단 기준이 혼용되어 오고 있어 패혈증의 역학에 관한 연구 결과들이 일관되지 않은 문제점이 있다. 중증 코로나19 또한 패혈증의 원인 중 하나로 알려져 있어, 전문가들은 코로나19 백신 접종이 패혈증의 감소에 도움이 된다고 조언한다. 한편, 코로나19 mRNA 백신 접종이 면역 감소를 유발하여 감염에 취약해질 수 있다는 가설이 제기되고 있다. 하지만, 최근까지 임상 자료들은 이 가설에 대한 근거를 제시하지 못하는 상황이다. 다만, 코로나19 백신 접종 부위 감염 사례와 접종 후 잠복 상태에 있던 거대세포 바이러스, 엡스타인-바 바이러스, 헤르페스 바이러스 감염의 재활성화 증례는 지속적으로 보고되고 있다. 국내 건강보험심사평가원 청구 자료를 기반으로 하는 연구는 패혈증과 COVID-19 백신의 연관성을 밝히기 위한 최초의 연구로 자리매김할 수 있다. 이를 위해, 혼용되고 있는 여러 패혈증 진단 기준이나 패혈증의 다양한 위험 인자들과 같은 혼란 변수를 극복하는 것이 필요하다.”

한편, 류마티스내과팀의 이경언 교수(순천향의대 류마티스내과)는 4월 6일 제 7차 정례회의에서 '코로나19 백신과 루푸스'에 대해 발표하였다. 아래는 발표 내용을 요약한 것이다.



“전신홍반루푸스(이하 루푸스)는 유전적, 환경적 요인의 상호작용으로 세포내 자가항원에 대한 관용에 이상이 발생하여 신장, 관절, 피부, 심혈관, 호흡기, 신경, 조혈계 등 다양한 기관을 침범하는 자가면역질환이다. COVID-19 예방접종 이후 발생한 루푸스에 대한 여러 사례들이 보고되었으나, 현재까지 발표된 역학 연구는 없다. COVID-19 예방접종 이후 발생한 루푸스는 BNT162b2/PfizerBioNTech 접종 이후 1-2달 이내 발생하며, 피부, 관절 및 신장 침범에 대한 보고가 가장 많았다. 대부분의 환자들이 스테로이드와 면역억제제 치료 이후 호전되는 경과를 보였다. COVID-19 예방접종 유발 루푸스의 메커니즘으로는 SARS-CoV-2 spike glycoprotein과 인간의 일부 peptide의 유사한 아미노산서열로 인한 분자적 모방 (molecular mimicry) 가설이 있다. COVID-19 예방접종은 자신의 항원과 교차반응하는 면역반응을 자극하는 자가면역반응을 촉진하여 루푸스를 일으킨다고 추측하고 있으며 실제로 다양한 포유류 중 인간이 SARS-CoV-2 spike glycoprotein와 유사한 아미노산서열을 가장 많이 가지고 있는 것이 보고되었다. 또한 루푸스에서 가장 중요한 사이토카인은 Type 1 인터페론이며, 이에 의해서 유도되는 물질들이 질환의 활성도가 심한 루푸스 환자에서 증가되어있다. mRNA 백신과 adenovirus COVID-19 예방접종 모두 Type 1 인터페론의 합성을 증가시키므로 이것이 루푸스의 병인과 관계가 있을 것으로 추측하고 있다. 루푸스는 산정특례 코드를 이용한다면 케이스 정의가 비교적 정확하므로, 국내 자료를 기반으로 한 역학 연구는 루푸스와 COVID-19 백신의 연관성을 밝히는데 중요한 연구가 될 것으로 생각된다.”

### 3. 5차포럼 결과요약

작년 12월 5일에 코로나19백신안전성연구센터 제1차 포럼을 개최한 후 매월 말에 코로나19백신과 부작용 의심질환간 인과성 평가결과를 보고하는 포럼을 개최하고 있다. 제5차 포럼 첫 번째 연구결과는 백신접종 후 이상반응신고자료를 모니터링한 결과로서 역학연구부 간사인 이화의대 박혜숙교수께서 발표하고, 두 번째는 패혈증에 대한 인과성 평가결과를 역학연구부 1팀장인 가천의대 정재훈교수와 임상전문위원인 고려의대 윤영경교수가 함께 발표하였다. 세 번째는 간질성폐질환에 대한 인과성 평가결과를 역학연구부 6팀장인 중앙약대 정선영교수와 임상전문위원인 인제의대 염호기교수가 발표해주었다. 네 번째는 아나필락시스에 대한 인과성 평가결과를 역학연구부 5팀장인 성균관대약대 신주영교수와 임상전문위원인 연세의대 김성렬교수가 발표했다. 지정토론과 질의응답의 지정토론자로 임상연구부4팀장인 가톨릭의대 김상일교수와 역학전문가인 울산의대 이무송교수 및 국민일보 민태원 의학전문기자가 참여해주었다.



## 1) 신고모니터링(기초접종자의 이상사례 신고특성과 위험요인)

- ▶ 코로나19백신 기초접종자(1·2차접종 완료자)의 이상사례 신고횟수에 따른 신고현황 및 특성과 동일 이상사례 신고 현황을 분석하였다. 기초접종자는 전체 42,804,523명이었고, 이 중 이상사례 신고자는 전체 365,900명(1회 신고: 355,949명, 2회 신고: 9,951명)이었으며, 2회 신고자(0.02%)는 1회 신고자(0.83%)에 비해 신고율이 현저하게 낮았다.
- ▶ 이상사례 목록별로 보면, 신고횟수에 따른 신고율 순위가 전체적으로 약간의 변동은 있었으나 차이가 크지 않았다. 1차와 2차 접종 후 동일 이상사례로 신고한 신고율 상위 이상사례 목록은 두통(접종 10만 건당 1.35건), 근육통(1.35건), 어지러움(0.77건), 알레르기반응(0.73건), 메스꺼움(0.46건) 순으로 나타났다. 이상자궁출혈의 경우, 동일 이상사례 신고에서 7위로 나타나 1차 및 2차 접종 신고보다 훨씬 높은 순위로 나타났다.
- ▶ 2차 접종 후 이상사례 신고 중 1차에서도 동일 이상사례로 신고된 비율은 이상자궁출혈, 연조직염, 알레르기반응, 가려움 등이 높게 나타났으며, 이는 같은 대상자에서 반복적으로 발생하는 이상사례이므로 지속적인 모니터링이 필요하다.
- ▶ 이상사례 신고는 남자보다 여자가 더 많았다(남자: 0.61%, 여자: 1.09%). 신고횟수에 따른 위험요인 분석결과, 2회 신고한 경우 여자가 남자에 비해 2.7배 더 높은 위험을 보였다. 연령별로는 중년층에 비해 소아·청소년 및 노년층에서 낮은 위험을 보였고, 2회 신고한 경우 1회 신고보다 더 낮은 위험을 보였다.
- ▶ 소득수준 중간그룹에 비해 의료급여자는 유의한 위험을 보였고 최상위 그룹에서는 낮게 나타났다으며, 2회 신고에서 그 결과가 더 뚜렷하게 나타났다.
- ▶ 백신 플랫폼별로는 mRNA백신에 비해 1회 신고의 위험에서 1차 Viral vector 백신, 2차 합성항원 백신이 유의한 위험을 보였으나, 2회 신고의 위험에서는 모두 이러한 소견이 관찰되지 않았다. 접종 시기에 따라서는 1회 신고의 위험에서 겨울이 봄에 비해 낮은 위험을 보였으나, 2회 신고의 위험에서 2차의 경우 1.25배의 위험을 보였다.
- ▶ 동반상병이 있는 경우 질환이 없는 경우에 비해 치매를 제외하고 모두 이상사례 신고가 높았으며, 1회 신고의 위험보다 2회 신고의 위험이 더 커져 만성 폐쇄성 폐질환(COPD)은 2.21, 천식은 2.06의 위험도를 보였다.



## 2) 패혈증

- ▶ COVID-19백신 접종과 패혈증 사이의 통계적 연관성을 평가하기 위해 질병관리청과 국민건강보험공단 자료를 결합한 K-COV-N 데이터베이스를 활용하여 백신접종 후의 패혈증 위험 증가 및 미접종자와의 비교, 플랫폼간의 비교를 실시함
- ▶ 백신접종 후 패혈증 사이의 통계적 인과성은 1) 백신 접종 후 위험기간(접종후 42일)과 위험기간 경과 후 대조기간(위험기간 7일 경과 후 42일)의 패혈증 발생률, 2) 대상 임상시험 모사를 활용한 바이러스 전달체 백신과 mRNA 백신의 발생위험 비교로 실시 되었음
- ▶ 전체 인구집단에서 대조기간 대비 위험기간의 발생률은 0.99배(95%신뢰구간 0.93-1.06)으로 통계적으로 유의한 변화가 관찰되지 않았음, 아스트라제네카 백신과 mRNA 플랫폼 백신과의 관련성 비교에서도 전체연령에서 mRNA 플랫폼 백신 대비 아스트라제네카 백신의 위험비가 1.04배(95%신뢰구간 0.91-1.20)으로 통계적으로 유의한 변화가 관찰되지 않았음
- ▶ 두 연구 설계에서 나타나는 연령집단별 위험도의 변화는 이 특정 인구집단만을 대상으로 연구를 수행할 경우 선택편견이 발생할 가능성을 보여주고 있음

## 3) 간질성폐질환

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



## 코로나19 COVID-19 Vaccine 백신안전성연구센터 Safety Research Center

- ▶ SCCS 분석 결과 접종 후 14일 이내에 간질성 폐질환군 발생위험도는 0.81(95% CI, 0.77-0.86)로 유의미한 위험의 증가가 관찰되지 않음. 또한, 백신 차수별 분석, 민감도 분석, 소그룹분석에서 유의미가 위험의 증가가 관찰되지 않음.

### 4) 아나필락시스

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

### 5) 지정토론

- ▶ 아나필락시스는 24시간 이내의 분석이외에도 과학적으로는 24시간 이상일 경우도 있을 수 있기 때문에 추가적인 연구가 필요해 보임. 아울러 환자의 상태를 호전시키기 위한 조치와 함께 의약품 부작용 구제에 관련돼서도 잘 적용하여 백신접종 이후 증상이 발생한 사람들이 불이익을 받지 않도록 해야 한다고 생각함
- ▶ 코로나19백신 인과성을 평가하는 문제는 질환 그 자체, 질환의 잠복기, 기저질환 등 너무 복잡하게 얽혀있는 문제임. 인체는 변화하기 때문에 백신 맞은 시기와 백신을 맞지 않은 시기 두 시기를 비교해서 비교하는 게 어려운 경우가 있음. 이에 따라 다른 분석 플랫폼이 하나 더 있어야 한다고 생각함



## 코로나19 COVID-19 Vaccine 백신안전성연구센터 Safety Research Center

- ▶ 신고모니터링과 관련하여 1차, 2차 이상사례에 대해서 동일한 신고에 상위 20위 안에 들어간 것들을 언급하고 있는데, 질병관리청에서 1차 접종, 2차 접종 이후에 발생하는 이상반응, 특히 동일하게 발생하는 반응과 관련한 데이터를 국민들에게 미리 공개하지 못한 것이 있음
- ▶ 올해 가을, 겨울이 다가오기 전에 백신 접종에 관련한 전략을 세우고 국민들을 대상으로 알릴 때, 아나필락시스의 발생과 관련된 또 다른 추정 가능성이 가능한 메커니즘에 대한 자료도 정리하고 알려야 백신에 대한 불신을 막고 신뢰를 높여 백신 접종률을 높일 수 있음
- ▶ 코로나19백신안전성연구센터의 웹사이트가 4월부터 개설되었는데, 국민들이 인과성에 대한 연구 결과가 어떻게 나왔는지 근거를 알기 위해서는 코로나19백신안전성연구센터 또는 질병관리청을 통하여 관련된 정보를 찾게 되는데 지금까지 포럼이 다섯 차례 진행되었는데도 웹사이트 상에서는 보고서를 찾아볼 수 없었음. 또한 국내뿐만 아니라 CDC 등 해외에서 인과성 평가나 인과성이 있다고 인정한 질환에 대해서 관련된 자료 역시 부족했음. 국민과 피해자들이 일목요연하게 해당 자료를 알 수 있게 신속하게 데이터들을 공개했으면 좋겠음

코로나19백신안전성연구센터는 세계보건기구, 미국 FDA 및 유럽 EMA에서 권장하고 있는 인과성 평가방법들을 질병관리청의 코로나19백신접종자료와 이상반응신고자료 및 건강보험공단의 보험청구자료 등 한국인에서 얻어진 자료에 적용하여 인구집단에서의 백신 접종과 부작용 의심질환간의 연관성을 통계적으로 분석한다. 그 결과에 기반한 역학적 기전과 기존 연구들에서 밝혀진 임상적 기전을 종합하여 인과성종합평가독립위원회에서 최종적으로 인과성을 평가한다. 그 결과로 얻은 인과성에 관한 정보를 국민과 의료진 및 질병관리청에 제공하고 있고, 앞으로도 여러 질환에 대한 지속적인 연구를 통해 과학적 인과성을 밝히기 위하여 계속 노력할 것이다.

저희 연구진들은 코로나19백신 접종 후 발생한 예기치 않았던 부작용으로 인하여 고통받는 분들의 아픔과 답답함에 깊이 공감하며 조속한 쾌유를 기원드리고, 특히 사망하신 분들과 그 유족분들께 마음 속 깊은 위로를 드립니다.





## 코로나19백신안전성연구센터 뉴스레터 제4호

**|발행처|** (06654) 서울특별시 서초구 반포대로14길 54 (서초동), 신성오피스텔 A동 205호  
54 Banpo-daero 14-gil 205, Seocho-gu, Seoul, Republic of Korea

**Tel.** 02-598-4030 **Fax.** 02-598-4033

**|발행인|** 박병주 **|편집인|** 이종구 우준희 한희철 최남경 김동현 신형식 정승은 박혜숙 오상훈 최영준

**|부편집인|** 문지현 김두영 박선희 **|인쇄|** 더착한콘텐츠