



코로나19 COVID-19 Vaccine
백신안전성연구센터 Safety Research Center

www.kovasc.com

코로나19백신안전성연구센터 뉴스레터 제14호

I. 체계적인 백신안전성연구 인프라 구축을 위한 방향 및 극복 방안논의

인과성평가부장 김동현, 총괄본부장 최남경



코로나19백신안전성연구센터
인과성평가부 부장 김동현

들어가는 말

2019년 시작된 코로나 팬데믹에 대응해 초단기간에 개발된 코로나19백신은 지난 3년여 동안 수많은 생명을 구했고, 현대과학의 눈부신 성과로 평가될 것이다. 2023년 하반기 코로나 유행이 주기적 유행으로 진행되면서, 코로나19백신 접종은 우리나라를 포함한 대부분의 국가에서 65세 이상 고위험군과 기저질환자 등을 대상으로 매년 새로이 개발되는 유행 변이주 백신을 접종하게 되었다. 따라서, 주기적인 백신접종에 따른 이상 반응 여부를 조기에 탐지해 내고, 특정 건강 결과와의 연관성과 인과성 평가를 위한 과학적 접근은 이전보다 더욱더 체계적인 연구 인프라가 있어야 한다. 이 소고에서는 의학한림원 코로나19백신안전성연구센터에서 수행해 온 백신 안전성 연구의 연구설계의 장단점을 평가하고, 이들 연구 수행의 문제점과 그 극복 방안을 간략히 기술하고자 한다.

몸말

백신의 시판 승인 이후 안전성 평가 단계는 크게 수동적 감시와 능동적 감시로 나뉘어진다. 우리나라에서는 코로나19 예방접종 후 유해사례(adverse events)를 신고하도록 하고, 동시에 질병관리청의 코로나19 확진자 및 예방접종 자료와 국민건강보험공단의 전국민 건강정보를 연계한 자료를 활용하여 안전성 근거를 생성함으로써 두 가지 갈래의 안전성 평가를 모두 수행하고 있다. 백신 능동적 감시는 이전에 알려진 혹은 알려지지 않았던 유해사례의 실마리 정보(signal)를 탐지하는 실마리정보 생성(signal generation) 단계에서부터 매우 의심되는 특정한 백신과 유해사례 쌍에 대해 심층적이고 엄격한 일회성 분석을 수행하는 실마리정보 평가(signal evaluation) 단계까지 다양한 범위를 포괄하고 있다. 국내의 이상 반응 모니터링체계와 국외를 비교하였을 때, 국내 이상 반응 감시체계는 비교적 잘 구축되어 있으나 실마리정보에 대한 초기 탐색과 분석은

Contents

- I. 체계적인 백신안전성연구 인프라를 구축하기 위한 방향 및 극복 방안논의 1
- II. 백신안전성을 위한 국제적 노력 7
- III. 코로나19백신안전성연구센터 동향 9
 - 1. 역학연구부
 - 2. 임상연구부
 - 3. 미디어소통부
 - 4. 국제협력 및 정책연구부
 - 5. 인과성평가부



코로나19 COVID-19 Vaccine
Safety Research Center
백신안전성연구센터

www.kovasc.com

다소 부족하다. 이를 위해서는 실마리정보 분석 및 인과성 평가를 위한 sentinel 의료기관 데이터의 등록, 데이터 간 연계, 의료기관 연계 등이 마련되어야 할 것이다.

또한 현재 국내 이상 반응 수집 목록 중 유해 반응 질환명은 포괄적으로 수집되고 있어 상세 질환에 따른 분석과 실마리정보 탐색의 제한점이 있다. 따라서 세부 특성을 고려한 상세 유해 반응 질환명 수집이 필요하고, 현재 접종자의 주 호소증상에 대해서는 세부 항목 또는 텍스트 수집 내용은 표준용어(MedDRA)로 코딩하여 분석을 고려할 필요가 있다.

의학한림원 코로나19백신안전성연구센터에서는 전 국민에 대한 코로나19 관련 자료 및 건강보험료 청구 데이터를 기반으로 한 의료 이용 자료를 활용하여 사전에 선정한 유해사례들과 코로나19백신과의 연관성 및 인과성을 평가하는 다양한 연구를 수행하고 있다. 이를 위해 주로 활용된 연구 디자인은 관찰값 대 기댓값 분석(observed-to-expected analysis)을 위해 시간의 경과에 따른 관측값의 변화에 대한 시계열 모형을 추정하고 미래 변화의 추세를 예측하는 Autoregressive Integrated Moving average(ARIMA) 모형과 백신-유해사례의 연관성 분석을 위해 적용된 자신-대조 환자군 연구설계(self-controlled case series, SCCS)이다. SCCS 연구설계는 백신접종 후 관찰 기간 이내에 관심 질환으로 진단받은 환자에서 질환 발생이 백신으로 인한 것으로 예상되는 위험 구간과 백신과 관련 없는 것으로 예상되는 대조 구간에서의 발생률을 조건부 포아송 회귀분석을 이용하여 비교하는 방법이다. 이는 백신 안전성 연구에 널리 활용되고 있으며, 그 장점은 다음과 같다. 첫째, 각 환자군이 자신의 대조군 역할을 하므로 개인별 차이에 따른 기저 위험을 효과적으로 통제할 수 있다. 둘째, 시간에 따라 변하는 위험 요소를 통제할 수 있다. 셋째, 선택 편향이나 정보 편향과 같은 일반적으로 관찰연구에서 발생할 수 있는 문제점들을 줄일 수 있다. 그런데도 SCCS 연구설계는 (1) event가 재발할 때는 독립적으로 발생하여야 하고 재발하지 않는다면 드물게 발생하는 질환일 것, (2) event의 발생이 노출에 영향을 주지 않아야 할 것, (3) event의 발생이 사망 등의 이유로 관찰 기간에 영향을 주지 않을 것 등 여러 필수 가정을 충족하는 경우에만 사용할 수 있다. 따라서 안전성 평가 결과변수로 선정한 질환으로 인해 사망 위험이 증가하거나 특정 질환의 발생이 추후 유사한 질환이 발생하는 것에 영향을 미치는 경우, 유해사례 발생으로 인해 노출 가능성에 영향을 미칠 때는 사용하기 어렵다는 한계가 있다.

2023년 9월에 질병관리청에서 '23-'24절기 코로나19 예방접종 추진계획을 발표하면서 코로나19백신이 국가 정기접종으로 전환됨에 따라 코로나19백신의 누적 및 반복 노출 시 적용할 수 있는 연구방법론에 대한 요구가 높아지게 되었다. 최근 미국 FDA의 Biologics Effectiveness and Safety(BEST) Initiative에서는 '23-'24절기 코로나19 예방접종의 안전성 평가를 위해 SCCS 연구 디자인을 기반으로 하여 절기 시작인 2023년 9월 11일부터 각 접종 차수별로 접종 후 1-42일을 위험 구간으로, 접종 후 43~90일을 대조 구간으로 설정하는 연구 프로토콜을 발표하였다.¹⁾ 이는 우리 연구센터에서 적용한 연구설계와 매우 유사하며, 이전의 모든 접종 기록을 활용하지 않고 감시 대상 접종 절기만을 고려하여 비슷한 연구설계를 적용할 수 있음을 나타낸다.



코로나19 COVID-19 Vaccine
백신안전성연구센터 Safety Research Center

www.kovasc.com

그 외에도 최근 출판된 문헌들 중에는 4차 및 5차 코로나19백신 접종에 대한 안전성을 평가하기 위해 SCCS 연구설계의 개념을 활용한 코호트연구 설계를 적용한 사례들이 있다. Andersson NW 등은 덴마크의 모든 거주자에 대한 보건의로 및 인구통계 정보를 포함하는 연계 데이터를 사용하여 2021년 1월 1일부터 2022년 12월 10일까지의 정보를 이용, 50세 이상 인구를 대상으로 BA.4-5 및 BA.1 2가 백신의 4차 접종 안전성을 평가했다.²⁾ 이 연구에서는 아나필락시스, 관상동맥성 심질환, 심부정맥 혈전증 등 27개의 안전성 결과변수를 선택하였다.

연구 대상자는 최소 3차 접종을 완료한 사람들로, 3차 접종 후 0-28일은 관찰에서 제외하고, 4차 접종 후 29일부터 첫 결과변수 발생일까지 추적 관찰했다. 위험 기간은 4차 접종 후 28일로 설정했고, 대조 기간은 위험 기간을 제외한 나머지 기간으로 정해 포아송 회귀 분석으로 두 기간의 발생률을 비교했다. 연구는 개인 내 비교뿐만 아니라 연령, 성별, 민족, 거주 지역, 고위험 코로나19 상태, 달력 시간, 동반 질환 수 등을 보정했다. Andersson NW 등은 그 다음 65세 이상 인구를 대상으로 5차 접종으로 받은 XBB.1.5 백신의 안전성을 평가한 연구결과를 발표했다.³⁾ 이 연구에서는 4차 접종 후 0-42일을 버퍼 기간(buffer period)으로 설정했으며, 이를 제외하면 이전 연구와 유사한 설계를 사용했다. 이 코호트 연구 설계는 접종 및 미접종군 비교를 넘어 접종군 내에서 위험 기간과 대조 기간을 설정하여 시간에 따라 변하지 않는 교란 요인을 최소화하고, 정기접종이 보편화 되면서 연구 대상의 바로 이전 접종까지 완료한 사람을 미접종 대조군으로 선정해 비교성을 높인 것이 특징이다. 또한 추적 관찰 기간을 대조 기간으로 고려함으로써 드문 이상 반응도 통계적 검정력을 높일 수 있는 장점이 있다.

백신 도입 후 시간이 흐르고 데이터가 누적됨에 따라 순차적 검정(sequential testing) 방법을 적용하는 것도 고려해볼 수 있다. 지금까지 코로나19백신안전성연구센터에서는 누적된 데이터를 일회성으로 분석하는 방법을 주로 적용해 왔다. 그러나 미국 Vaccine Safety Datalink(VSD)와 BEST Initiative 등 백신 안전성 평가를 수행하는 기관들에서는 분석 시점까지 누적된 데이터를 활용하여 과거 데이터에서 얻어진 발생률을 기반으로 한 예상 발생률과 실제 접종 후 관찰된 발생률을 비교하는 분석을 주 또는 월 단위로 주기적으로 수행함으로써 안전성 실마리정보가 탐지되는 즉시 이를 활용할 수 있도록 하고 있다.⁴⁾⁵⁾⁶⁾⁷⁾

코로나19백신은 접종 후 수개월에서 수년까지 기전적으로 장기적인 기간에 걸쳐 유해사례가 발생 가능하기에 이를 분석하는 장기 추적 전향적 코호트연구에 대한 보다 적극적인 검토가 필요하다. 코호트 연구에서는 백신접종군(노출군)과 미접종군(비노출군)을 선정하는 시점에 따라 두 가지 연구디자인을 활용할 수 있다. 하나는 과거 데이터를 활용해 현재의 백신 부작용 발생률을 비교하는 것이고, 다른 하나는 백신을 접종한 사람들과 그렇지 않은 사람들을 시간이 지나면서 관찰해 사건의 빈도를 비교하는 것입니다.



코로나19 COVID-19 Vaccine
백신안전성연구센터 Safety Research Center

www.kovasc.com

과거 데이터를 사용하는 방식은 대규모 집단을 대상으로 드문 부작용을 찾아내는 데 강점이 있지만, 시간에 따라 변화하는 여러 요인들로 인한 영향을 받을 수 있다. 전향적 코호트연구의 경우, 코로나19백신과 같이 인구집단의 거의 모든 개인이 백신을 접종받는 상황에서는 충분한 비접종 대조군을 확보하는 것이 어려워 동시대적 코호트 연구를 수행하기 어려울 수 있으며, 수행하더라도 접종 및 미접종 그룹 간 차이로 인한 비뚤림이 이 발생할 수 있다고 지적된 바 있다.⁸⁾ 그러나, 코로나19 예방접종이 정기 연례접종화 되면서 우리나라 65세 이상 고령군에서도 접종률이 40% 정도이고, 이 연령대에서 인플루엔자 백신 접종률은 80%임으로 보고되고 있다. 따라서, 인플루엔자 백신 접종군을 코로나19백신 접종군과 미접종군으로 나눠 장기 추적 코호트연구 인프라를 구축하고, 이들의 일부(5~10%)를 무작위 선정하여 기저조사, 주기적인 active monitoring, 그리고 실시간으로 사례확인을 수행한다면, 적시에 보다 견고한(robust) 연구결과 도출이 가능할 것이다. 이와 관련해, 미국 CDC는 임신부의 경우 이러한 장기 추적연구의 필요성을 인식하고 COVID-19백신 임신 레지스트리를 개발하여 이 인구집단에서 백신의 안전성을 모니터링하고 있다.⁹⁾ 스웨덴에서 실시된 코호트 연구는 청소년 80만 명을 대상으로 COVID-19 mRNA 백신의 안전성과 오미크론 변이에 의한 입원 위험 요인을 평가한 바 있다.¹⁰⁾

의학한림원 코로나19백신안전성연구센터의 백신안전성연구는 기본적으로는 전국민의 의료이용 정보를 수집하고 있는 건강보험청구자료와 통계청 사망자료에 근거하고 있다. 우리나라 백신안전성연구 강화를 위해서는 이들 기반자료의 **시의성, 타당성, 법적 정합성 세 가지의 보완**이 신속히 이뤄져야 한다.¹¹⁾ 무엇보다 시급한 것은 시의성이다. 현재 코로나19백신안전성연구센터에서 주로 활용하는 질병관리청-국민건강보험공단 연계 자료가 청구 데이터의 특성상 진단으로부터 청구, 심사 및 실제 분석을 위한 데이터 정제까지 상당한 기간이 소요됨을 고려할 때, 데이터가 수집되기 시작하는 초기 단계부터 축적된 자료를 활용한 주기적, 순차적 분석을 수행, 인과성 평가 결과를 적시에 제시할 수 있는 별도의 연구 인프라 마련이 필요하다. 또한, 통계청 사망자료(사망여부/사망원인)의 연계와 제공이 시의적절하게 이루어져야 한다. 현재, 사망원인 데이터는 1년 이상 자료연계가 되지 않고 있다. 이로 인해 감염병 예방과 보건문제 해결에 필요한 초과사망률 평가 등의 진행도 불가능한 상황이다. 다음으로는 타당도 문제를 고려해야 한다. 건강보험청구자료의 진단명에 대한 타당도 평가와 타당도 보완을 위한 알고리즘 개발이 병행되어야 한다. 예를 들어, 뇌졸중의 경우에는 진단명 코드로 급성 여부가 구분되지 않기 때문에 정확한 평가를 하기에는 한계가 있다. 다빈도 심혈관계 질환 등에 대한 진단명 타당도 연구가 수행된 적 있으나, 여러 연구자들이 활용하는 다양한 진단명에 대한 타당도는 달려져 있지 않은 경우가 대부분이다. 또한, 최근의 보장성 강화정책으로 인한 case identification algorithm의 문제에서 기인한 비뚤림의 가능성이 존재한다. 현재 코로나19백신 유해사례 평가대상에 대한 타당도 평가가 부족하고, 그렇기 때문에 건강보험청구자료 뿐만 아니라 진단명 타당도 이슈가 해결된 다른 자료원 역시 고려되어야 한다. 마지막으로 법적 정합성 즉, 자료연계의 법적 근거가 마련되어야 한다. 현재 한국보건 의료연구원, 한국의약품안전관리원 등에서 자료연계기능을 가지고는 있으나, 행정적으로 시의적절하게 이루어지지 않고 있다.



코로나19 COVID-19 Vaccine
백신안전성연구센터 Safety Research Center

www.kovasc.com

또한, 기존 법안에는 국공립 기관만 주민등록번호를 이용한 자료연계를 허용하고 있고, 사립병원 은 포함하지 않아서, 자료의 대표성이 떨어질 수밖에 없는 구조적 한계를 내포하고 있다. 미국 FDA 의 센티넬의 공통데이터모델(common data model)은 환자 식별자를 통해 다양한 자료원을 연계 할 수 있는데, 국내에서도 이를 벤치마킹하여 가용 자료원을 최대한으로 활용할 수 있는 자료연계 가 필요하다.

나오는 말

미국 CDC는 과학이 발전하고, 새로운 정보가 가용해짐에 따라 백신안전성연구기반 또한 향상되 어야 한다고 강조하면서 아래 4가지 과제를 백신안전성연구의 구체적 목적으로 제시하고 있다.¹²⁾ 첫째, 미국 내에서 승인된 백신접종의 이득이 위험을 상회함을 확인해 주고, 둘째, 특정 백신을 맞아 서는 안되는 집단을 정의하고, 셋째, 백신접종 이후 부작용과 유해사례를 기술하고, 끝으로, 보고된 부작용과 유해사례가 백신접종과 직접적으로 연관되는지 여부를 평가할 수 있어야 한다고 하였다.

의학한림원 코로나19백신안전성연구센터에서도 백신안전성연구방법론에 대한 지속적 논의를 통 해 주기적 접종이 예정된 코로나19백신의 장·단기 안전성에 대한 과학적 근거를 신속하게 제공하고, 향후 새로운 팬데믹의 유행에 대비하는 상시적이고, 체계적인 백신안전성연구 인프라를 구축해 나가야 할 것이다.

- 1) Biologics Effectiveness and Safety (BEST) Initiative. Protocol: Evaluation of Multiple Safety Outcomes following 2023-2024 COVID-19 Vaccination in Persons 6 Months and Older. https://bestinitiative.org/wp-content/uploads/2024/01/BEST_COVID19_Safety_Protocol_2023-2024.pdf
- 2) Andersson NW, Thiesson EM, Hansen JV, Hviid A. Safety of BA. 4-5 or BA. 1 bivalent mRNA booster vaccines: nationwide cohort study. *bmj*. 2023;382:e075015.
- 3) Andersson NW, Thiesson EM, Hviid A. Adverse Events After XBB. 1.5-Containing COVID-19 mRNA Vaccines. *JAMA*. 2024.
- 4) Klein NP, Lewis N, Goddard K, Fireman B, Zerbo O, Hanson KE, Donahue JG, Kharbanda EO, Naleway A, Nelson JC, Xu S. Surveillance for adverse events after COVID-19 mRNA vaccination. *Jama*. 2021;326(14):1390-9.
- 5) Lloyd PC, Hu M, Wong HL, Shoaibi A, Zhou CK, Lo AC, Amend K, Beachler DC, McMahill-Walraven CN, Smith ER, Seeger J. Near real-time surveillance of safety outcomes in US COVID-19 vaccine recipients aged 12 to 64 years. *Vaccine*. 2022;40(45):6481-8.



코로나19 COVID-19 Vaccine
Safety Research Center
백신안전성연구센터

www.kovasc.com

- 6) Wong HL, Tworkoski E, Zhou CK, Hu M, Thompson D, Lufkin B, Do R, Feinberg L, Chillarige Y, Dimova R, Lloyd PC. Surveillance of COVID-19 vaccine safety among elderly persons aged 65 years and older. *Vaccine*. 2023;41(2):532-9.
- 7) Hu M, Wong HL, Feng Y, Lloyd PC, Smith ER, Amend KL, Kline A, Beachler DC, Gruber JF, Mitra M, Seeger JD. Safety of the BNT162b2 COVID-19 vaccine in children aged 5 to 17 years. *JAMA pediatrics*. 2023;177(7):710-7.
- 8) Lai LY, Arshad F, Areia C, Alshammari TM, Alghoul H, Casajust P, Li X, Dawoud D, Nyberg F, Pratt N, Hripcsak G, Suchard MA, Prieto-Alhambra D, Ryan P, Schuemie MJ. Current Approaches to Vaccine Safety Using Observational Data: A Rationale for the EUMAEUS (Evaluating Use of Methods for Adverse Events Under Surveillance-for Vaccines) Study Design. *Front Pharmacol*. 2022 Mar 22;13:837632. doi: 10.3389/fphar.2022.837632. PMID: 35392566; PMCID: PMC8980923.
- 9) Madni SA, Sharma AJ, Zauche LH, Waters AV, Nahabedian 3rd JF, Johnson T, Olson CK, CDC COVID-19 Vaccine Pregnancy Registry Work Group. CDC COVID-19 Vaccine Pregnancy Registry: Design, data collection, response rates, and cohort description. *Vaccine*. 2023 Dec 5:S0264-410X(23)01423-8. Doi:10.1016/j.vaccine.2023.11.061. Online ahead of print.
- 10) Nordström P, Ballin M, Nordström A. Safety and effectiveness of monovalent COVID-19 mRNA vaccination and risk factors for hospitalisation caused by the omicron variant in 0.8 million adolescents: A nationwide cohort study in Sweden. *PLoS Med*. 2023 Feb 21;20(2):e1004127. doi: 10.1371/journal.pmed.1004127. PMID: 36802397; PMCID: PMC9990916.
- 11) 대한민국 의학한림원. 코로나19 예방접종후 이상반응 인과성평가연구. 2022
- 12) <https://www.cdc.gov/vaccinesafety/research/index.html>, accessed at 3/26/2024.



코로나19 COVID-19 Vaccine
Safety Research Center
백신안전성연구센터

www.kovasc.com

II. 백신안전성을 위한 국제적 노력

국제협력 및 정책연구부

WHO

전세계 팬데믹에 대비하고 대응하고 위해, 전직 대통령 23명, 전직 총리 22명, 전 유엔 사무총장, 노벨상 수상자 3명 등 100명 이상의 지도자들이 팬데믹 협정에 대한 합의를 촉구하는 공식 서한을 발표했다. 이들은 코로나19 팬데믹으로 인한 수많은 사망과 경제적 및 사회적 손실을 언급하며, 추후 있을 수 있는 팬데믹에 사회를 보호하고 국제협력을 강화할 수 있는 협정이 필요하다고 강조했다.

원문: [Call for urgent agreement on international deal to prepare for and prevent future pandemics](#)

ECDC

백신효과, 부담 및 영향 연구(Vaccine Effectiveness, Burden and Impact Studies, VEBIS) 프로젝트에서, 5-17세 소아 및 청소년에게서의 코로나19백신 효과를 추정하는 연구의 프로토콜이 발표되었다. 이는 총 7개의 EU/EEA 회원국에서의 건강정보 데이터 레지스트리 구축에 적용될 예정이다. 각 국가의 백신접종 캠페인 시작일로부터 1년간의 자료를 살펴보는 후향적 코호트연구로, 주요 결과지표는 코로나19로 인한 입원 치료이다.

원문: [Protocol for a COVID-19 vaccine effectiveness multi-country cohort study in the paediatric population aged 5–17-years using electronic health records in EU/EEA countries](#)

GVDN

Global COVID Vaccine Safety(GCoVS) 프로젝트 연구 중 하나로, GVDN이 코로나19백신 접종 후 13개의 신경학적, 심혈관 질환 발생 위험이 더 높은지를 평가했다. 약 9900만 명을 대상으로 한, Observed versus expected rates 연구에서 심근염, 심낭염, 길랭-바레증후군, 대뇌정맥동 혈전증의 실마리정보가 확인되었다. 본 연구 결과는 최근 Vaccine지에 발표되었다.

원문: [COVID-19 vaccines and adverse events of special interest: A multinational Global Vaccine Data Network \(GVDN\) cohort study of 99 million vaccinated individuals](#)

Brighton Collaboration

1) COVAX백신안전성 워킹그룹, CEPI(Coalition for Epidemic Preparedness Innovations), WHO 약물 감시팀은 존스홉킨스 보건대학의 IVAC(International Vaccine Access Center)과 협력하여 코로나19백신 안전성 연구 프로젝트를 진행하고 있다. Dr.Maria Knoll 연구팀은 사용 가능한 코로나19백신 안전성 데이터의 지역적 격차를 탐색하고 결과를 시각화하였다.

(그림1; 시각화자료: [VIEW-hub by IVAC](#)).



코로나19 COVID-19 Vaccine 백신안전성연구센터 Safety Research Center

www.kovasc.com

이를 통해 코로나19 안전성 정보의 지역 간 큰 격차를 발견할 수 있었고, 이에 연구팀은 다음 팬데믹 준비를 위해 활발한 안전성 감시 네트워크 및 플랫폼 구축이 필요하다고 주장했다.

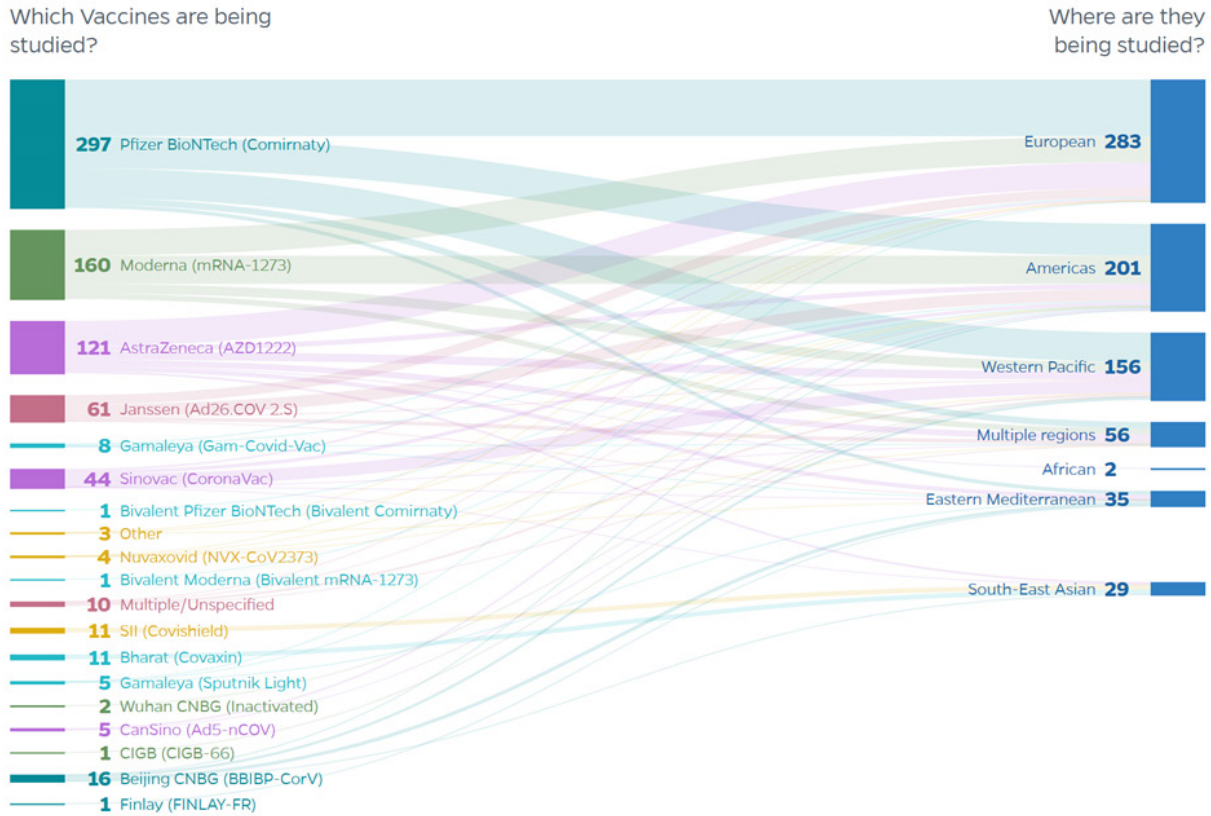


그림 1 studies assessing serious adverse events found in published and preprint literature or reports

원문: [COVID-19 Safety Studies project offers evidence to support increasing active vaccine safety surveillance in low- and middle-income countries](#)

2) 2020년 형성된 백신안전워킹그룹(Vaccine Safety Working Group, VSWG)은 백신개발자를 위한 정보자 역할과 신속하게 백신 안전성 문제를 해결하며, 그 결과를 최대화하기 위한 코디네이션을 하는 것이 가장 주요 목표였다. 이 워킹그룹은 그동안의 경험을 바탕으로 주요 제안점을 BMJ Global Health지에 출판하였다. 다음 팬데믹을 대비하기 위해서는 필요한 것으로 다음 세 가지를 제시했다. (1) 중저소득국가 백신안전성감시를 위한 인프라 및 역량강화, (2) 백신안전성 정보 및 지식 공유를 위한 포괄적인 체계 필요 (3) 약물감시에서의 규제 의존 개념 시행

원문: [Collaboration within the global vaccine safety surveillance ecosystem during the COVID-19 pandemic: lessons learnt and key recommendations from the COVAX Vaccine Safety Working Group](#)



코로나19 COVID-19 Vaccine
백신안전성연구센터 Safety Research Center

www.kovasc.com

III. 코로나19백신안전성연구센터 동향

1. 역학연구부

코로나19백신안전성연구센터에서는 2024년 3월 21일, 제2023-7차 포럼을 개최하여 코로나19 백신과 부작용 의심질환 간 국내 자료 분석 및 인과성 평가 결과를 발표하였다. 연구 결과 발표의 진행은 오상훈 임상연구부 간사가 진행하였고, 스티븐스-존슨 증후군 및 독성표피괴사용해 (Stevent-Johnson syndrome/Toxic epidermal necrolysis, SJS/TEN)에 대한 발표를 서울의대 이종엽 교수(역학연구부2팀장)와 을지대학교병원 한별 교수(임상전문위원)이 진행하고, 류마티스성다발근통에 대하여 성균관대 신주영 교수(역학연구부5팀장)와 아주의대 김현아 교수(임상연구부7팀장)가 발표하였다. 이어 만성폐쇄성폐질환에 대한 발표를 중앙약대 정선영 교수(역학연구부6팀장)와 동국대경주병원 김상혁 교수(임상전문위원)가 진행하고, 천식에 대하여 정선영 교수 및 건국대학교병원 김유림교수(임상전문위원)가 발표하였다. 지정토론은 임상연구부 우준희 부장이 진행하였고, 지정토론자로 연세대 보건대학원 박소희 교수, 이화의대 박혜숙 교수(역학연구부 부장), 을지의대 신형식 교수(임상연구부 차장), 충북의대 이영성 교수(미디어소통부 부장)가 참여하였다.

코로나19백신안전성연구센터 7차 포럼

일시 2024. 3. 21.(목) 오후 4시

진행 <https://youtube.com/live/7F6K>

주최·주관 질병관리청, 대한민국의학한림원

대한민국의학한림원 코로나19백신안전성연구센터는 2024. 03. 21.(목) 7차 포럼을 개최합니다. 이번 포럼에서는 SJS/TEN, 류마티스성 다발근통, 만성폐쇄성폐질환, 천식 질환분석발표와 지정토론이 진행될 예정입니다. 많은 참여와 관심을 부탁드립니다.

Program		사회: 오상훈(을지의대/임상연구부 간사)
시 간	발 표 내 용	연 자
16:00~16:05	개회사	박병주 센터장
16:05~16:10	격려사	왕규창 의학한림원장
좌장: 박혜숙 역학연구부 부장		
16:10~16:30	Stevens-Johnson syndrome/ Toxic epidermal necrolysis	이종엽(서울의대/역학연구부2팀장)
		한 별(을지대학교병원/임상전문위원)
16:30~16:50	류마티스성 다발근통	신주영(성균관대/역학연구부5팀장)
		김현아(아주의대/임상연구부7팀장)
16:50~17:10	만성폐쇄성폐질환	정선영(중앙약대/역학연구부6팀장)
		김상혁(동국대경주병원/임상전문위원)
17:10~17:30	천식	정선영(중앙약대/역학연구부6팀장)
		김유림(건국대학교병원/임상전문위원)
좌장: 우준희 임상연구부 부장		
17:30~18:00	지정토론	박소희(연세대학교 보건대학원)
		박혜숙(이화의대/역학연구부 부장)
		신형식(을지의대/임상연구부 차장)
		이영성(충북의대/미디어소통부 부장)



코로나19 COVID-19 Vaccine
백신안전성연구센터 Safety Research Center

www.kovasc.com

1) 코로나19백신과 스티븐스-존슨 증후군 및 독성표피괴사용해(SJS/TEN)와의 연관성

- 코로나19백신 접종과 스티븐스-존슨 증후군, 독성표피괴사용해 발생 간의 연관성을 평가하기 위하여 SJS/TEN의 코로나19백신 접종 시행 이전 12년 간의 발생 추이로 접종 시행 이후 28개월간의 예상 발생률을 계산하고, 실제 관찰된 발생률과 비교한 결과 0.928(95% CI, 0.853-1.009)로 코로나19백신 접종 시행 이후 기간 전반적인 SJS/TEN 발생률의 유의한 변화는 관찰되지 않았다.
- 자기-대조 환자군 연구(Self-Controlled Case Series, SCCS) 설계를 이용하여 코로나19백신 접종 후 1-35일 위험구간에서의 SJS/TEN 발생위험이 대조구간에 비하여 더 높은지를 확인하였다. 2021년 1월부터 2023년 6월까지 분석 대상 SJS/TEN 발생 환자 975명을 대상으로 modified SCCS 연구설계를 이용한 연관성 분석 결과 코로나19백신 접종 후 대조구간 대비 1차접종 당일과 1차접종 후 위험구간(1-35일)에서의 SJS/TEN 발생위험이 각각 IRR 3.45(95% CI, 1.27-9.37), IRR 1.42(95% CI 1.04-1.94)로 유의한 위험 증가가 관찰되었다.

2) 코로나19백신과 류마티스성 다발근통과의 연관성

- 코로나19백신 접종 이후 류마티스성 다발근통 발병 사례가 보고됨에 따라, 역학적 분석을 통해 백신 차수와 백신 종류에 따른 백신 안전성에 대한 결과를 도출해 내는 것이 필요하여 질병관리청과 국민건강보험공단 자료를 연계한 데이터베이스를 활용하였다.
- 코로나19백신과 류마티스성 다발근통 간의 연관성을 평가하기 위하여 자기-대조 환자군 연구 설계를 이용하여 코로나19백신을 접종받은 사람에서 류마티스성 다발근통 발생 시 백신으로 인한 것이라 예상하는 '위험구간(접종 익일로부터 28일 이내)'과 류마티스성 다발근통 발생 시 백신과 관련 없다고 예상하는 '대조구간(관찰기간 내 위험구간을 제외한 기간)'을 비교하였다.
- SCCS 분석 결과 코로나19백신 접종 익일로부터 28일 이내에 류마티스성 다발근통 발생비는 0.74(95% CI, 0.59-0.94)로 코로나19백신 접종과 류마티스성 다발근통의 연관성을 관찰하기 어려웠다. 성별, 연령군, 백신종류, 기저질환 등 소그룹 분석 및 민감도 분석에서도 본 분석과 동일한 연구결과를 보였다.

3) 코로나19백신과 만성폐쇄성 폐질환과의 연관성

- 코로나19백신과 만성폐쇄성폐질환 발생 간의 연관성을 평가하기 위하여 국내 2011년 1월부터 2022년 9월(약 12년) 동안 만성폐쇄성폐질환의 발생 추이를 확인하고, 코로나19백신 접종 후 만성폐쇄성폐질환 발병의 기대발생률과 실관측된 발생률을 비교하였다. 2011년부터 2019년까지의 데이터로 예측모델을 구성한 ARIMA 분석 시행 결과, 2020년~2022년의 만성폐쇄성폐질환의 기대발생률 대비 관측발생률의 비가 0.709(95% CI, 0.704-0.715)로 이전에 비하여 감소한 것으로 파악되었다.
- 코로나19백신 미접종자 대비 접종자에서의 신규 만성폐쇄성폐질환 발생률을 비교하는 코호트 연구 결과, 코로나19백신 접종군에서 미접종군 대비 만성폐쇄성폐질환 발생에 대한 발생률비 (incidence rate ratio, IRR) (95% CI)는 0.40(0.39-0.41)으로 유의하게 낮게 나타났다.



코로나19 COVID-19 Vaccine
Safety Research Center
백신안전성연구센터

www.kovasc.com

4) 코로나19백신과 천식과의 연관성

- 코로나19백신과 천식 발생 간의 연관성을 평가하기 위하여 국내 2011년 1월부터 2022년 9월 (약 12년) 동안 천식 발생 추이를 확인하고, 코로나19백신 접종 후 천식 발병의 기대발생률과 실 관측된 발생률을 비교하였다. 2011년부터 2019년까지의 데이터로 예측모형을 구성한 ARIMA 분석 시행 결과, 2020년~2022년의 천식의 기대발생률 대비 관측발생률의 비가 0.464(95% CI, 0.462-0.466)로 이전에 비하여 감소한 것으로 파악되었다.
- 또한 코호트 연구설계를 이용하여 코로나19백신 미접종자 대비 접종자에서의 신규 천식 발생 위험비를 확인하였다. 연구 결과, 코로나19백신 접종군에서 미접종군 대비 천식 발생에 대한 발생률비(incidence rate ratio, IRR)(95% CI)는 0.73(0.72-0.74)으로 유의하게 낮게 나타났다.

이번 질환 분석에는 자기대조환자군 연구설계 이외에 코호트 연구설계를 적용한 분석이 추가로 시도되었는데 코로나19백신 접종자와 미접종자 간 비교성 확보와 충분한 교란요인 통제가 중요한 만큼 연구결과에 대한 신중한 해석과 추가적인 연구의 필요성이 지정토론에서 제시되었다. 또한 연구결과에 대한 쉬운말 요약 등 효과적인 정보소통 전략에 대한 논의도 있었다.

코로나19백신 접종 이후 부작용 의심 질환을 국내 인구를 대상으로 평가하는 데에 질병관리청 코로나19백신 접종등록정보와 국민건강보험공단 자료를 연계한 데이터베이스를 활용한 백신 접종 여부, 접종 차수와 백신 종류 등에 따른 역학적 분석이 중요한 역할을 해오고 있다. 코로나19백신안전성연구센터에서는 앞으로도 과학적인 분석과 객관적인 인과성 평가를 수행하고, 보다 쉽고 효과적인 대국민 소통 방안을 마련하는 등 노력을 지속할 예정이다.

2. 임상연구부

코로나19백신안전성연구센터(이하 연구센터) 임상연구부는 코로나19 예방접종 후 이상반응에 대한 인과성 검토를 위한 관련 국내·외 동향 파악 및 문헌고찰을 수행 중이다. 이를 위해 연구센터 임상연구부는 정례회의를 매월 개최하여 코로나19 예방접종 후 이상반응 질환에 대한 문헌고찰 결과 발표와 임상연구부 활동에 대한 보고 및 논의가 이루어진다. 지난 3월 21일에 있었던 임상연구부 제6차 정례회의에서는 **정준형 교수(충북대학교병원 정신건강의학과)가 '코로나19백신 이상반응 질환별 리뷰: 불안장애/수면장애'을 주제로 문헌고찰 결과를 발표**하였다. 발표 내용은 아래와 같이 요약하였다.

“불안은 모든 사람들이 경험하는 일종의 위협에 대한 경고로 자율신경계 증상이 동반되는 것이 특징이다. 불안은 결과적으로 위험을 줄이기 위한 행동을 촉진하여 생존을 돕는 역할을 하지만, 이러한 불안이 지나쳐서 일상생활 및 기능에 방해가 되면 불안장애로 진단할 수 있다. 불안장애에는 대표적으로 공황장애, 범불안장애, 특정공포증 등이 포함된다. 이 중 공황장애는 갑자기 죽을 것 같은 극도의 불안과 두려움이 드는 공황발작을 한 차례 이상 느끼고, 이러한 공황발작이 다시 생길까봐 두려워지는 예기불안이 동반되는 병이다. 치료로는 선택적 세로토닌 재흡수 억제제 등의 약물치료와 인지행동치료가 있다.



코로나19 COVID-19 Vaccine
Safety Research Center
백신안전성연구센터

www.kovasc.com

수면장애는 수면과 관련된 모든 질환을 포함하는데 그중에서 가장 대표적인 것이 불면증이다. 불면증은 잠을 들기 어렵거나 자주 깨서 잠을 다시 들기 어려운 증상을 포함하는데 이러한 증상이 3개월 이상 지속되면 만성 불면증으로 진단한다. 불면증의 치료는 수면 위생교육, 수면 자극 조절을 포함한 인지행동치료가 1차 치료이며, 인지행동치료가 여의치 않거나 효과가 없을 경우 단기적으로 약물 사용을 할 수 있다.

COVID-19백신 접종 후 공황장애나 불면증은 드물게 보고되고 있다. 여러 나라의 국가백신부작용 보고시스템의 보고 결과를 보면 백신접종 후 나타나는 불안이나 불면 증상은 드문 것으로 나타났다. 또한, 백신접종을 받은 대상자에서 불안이나 불면의 정도가 더 낮다는 연구도 다수 존재하였다. 그러나 질환 수준의 불안장애나 불면증과 COVID-19 백신과의 관련성을 본 연구는 부족하며, 단면 연구가 많아 국내건강보험 공단 자료를 기반으로 진행되는 연구가 COVID-19 백신과 불안, 불면간의 관계를 밝힌다면 국민 건강에 도움이 될 것으로 기대된다.”

3. 미디어소통부

미디어소통부는 4월 중에 진행될 백신 소통의 효과성 제고를 위한 과학적 백신 연구의 쉬운 말 요약(PLS) 지침 개발을 위한 설문조사를 준비하고 있다. 관련하여 국내외 문헌들을 고찰하여 설문 문항과 척도 등을 정리하고 있으며, 백신 정보를 이해하는데 영향을 미치는 변인을 고려 중이다. 또한 4월 18일(목)에 예정된 코로나19백신안전성연구센터 8차 포럼에서 '보건의료 사회현안에서 미디어소통의 활용과 전망(SNS 쇼츠 활용을 중심으로)-이라는 주제로 발표와 토론이 예정되어 있다. 사회는 미디어소통부 차장인 정승은 교수가 맡았으며, 좌장은 미디어소통부 팀장인 한동운 교수가 맡았다. 발표는 △허두영 기자(과학동아편집인, (주)라이방 대표)의 헬스 리터러시를 위한 미디어(영상) 활용 전략 △이영성 교수(충북대학교 의과대학, 미디어소통부 부장)의 쇼츠제작 실증경험과 확산전략 그리고 △유명순 교수(서울대학교 보건대학원)의 백신소통, 어떤 전략이 필요할까? 순서로 이어진다. 토론에는 △최효선 교수(조선대학교 의과대학) △심민선 교수(인하대학교 미디어커뮤니케이션학과) △전재관 센터장(국립암센터 암지식정보센터) △강정화(소비자연맹 회장) △이금숙(헬스조선 부장, 한국의학바이오기자협회 부회장) △고재영(질병관리청 대변인)이 참여한다.

4. 국제협력 및 정책연구부

국제협력 및 정책연구부에서는 3월에, 뉴스레터 13호를 발간하였다. 또한 4월에 PHRP 투고를 목표로 작업하고 있는 논문이 두가지 있다.

동아시아 국가(한국, 중국, 일본, 대만)의 백신피해보상제도(Vaccine Injury Compensation Program, VICP)를 고찰하는 논문이 'Vaccine Injury Compensation Programs in East Asian Countries:



코로나19 COVID-19 Vaccine
백신안전성연구센터 Safety Research Center

www.kovasc.com

Current Situations of Korea, China, Japan, and Taiwan'라는 제목으로 투고 준비 중이고, 코로나19백신 안전성 연구에서의 국제적 협력 현황을 고찰하는 논문이 'COVID-19 vaccine safety research and global cooperation: the role of national stakeholders in Korea and International institutions'라는 제목으로 작업 중이다.

피해보상제도 정보의 메시지에 따른 제도 인식에 대한 실험연구도 진행 중으로, 현재 일반인 10명, 코로나19백신안전성연구센터 내부 10명을 대상으로 파일럿 테스트를 진행하고 있으며, 일반인 520명을 대상으로 한 본조사는 4월 초에 이뤄질 예정이다.

또한 국제협력 및 정책연구부는 5월에 있을 국제협력 심포지엄 프로그램 기획 및 해외 연사 초청 등 준비 작업을 하고 있다.

5. 인과성평가부

인과성평가부는 2024년 3월 19일(금) '인과성종합평가독립위원회'를 개최하였다. 이 회의에서는 코로나19백신 접종과 1) Stevens-Johnson syndrome/Toxic epidermal necrolysis, 2) 류마티스성 다발근통, 3) 만성폐쇄성폐질환, 4) 천식의 인과적 관련성에 대한 역학적/기전적 평가 결과를 평가 프레임워크에 따라 검토하고 아래와 같은 결론을 도출하였다.

● Stevens-Johnson syndrome/Toxic epidermal necrolysis

- **기전적 근거 평가:** Stevens-Johnson syndrome/Toxic epidermal necrolysis에 대한 기전적 근거로 제시한 문헌은 4개였으나 코로나19백신과 SJS/TEN 발생 간의 기전이 명확하지 않은 것으로 보이므로 기전적 평가는 Intermediate로 결론을 내림.
- **역학적 근거 평가:** 기존 문헌들을 검토했을 때 코로나19백신 접종과 SJS/TEN 발생 간 연관성에 대해 사례보고 등의 기술 역학적 문헌들이 존재하였으나 이외에 연관성 평가를 수행한 연구는 부재하였음. 본 연구 결과 코로나19백신 1차 접종 당일과 1차 접종 후 위험구간 내 SJS/TEN 발생위험이 유의하게 증가하는 것이 관찰되었으며, 이를 방법론적 한계를 무시할 수 있는 연구로 평가하여 이에 기반한 역학적 근거는 중간 정도(Moderate increased risk)의 근거 수준을 갖는 것으로 평가함.
- **종합적 근거 평가:** 기전적 평가와 역학적 근거 평가를 종합하여 보면 현재까지 코로나19백신과 SJS/TEN의 인과관계 근거가 인과관계의 수용을 선호함(Evidence favors acceptance of a causal relationship)으로 평가할 수 있음



코로나19 COVID-19 Vaccine
백신안전성연구센터 Safety Research Center

www.kovasc.com

● 류마티스성 다발근통

- **기전적 근거 평가:** 기전적 근거로 제시한 문헌은 2개였음. BNT162b2 코로나19백신의 접종은 Toll-like receptors(TLRs)의 발현 증가 및 신호 전달을 활성화하여 PMR 유발 요인으로서 역할에 대한 가능성이 제시됨. 따라서, 기전적 근거 평가의 결론은 약함(Weak)으로 평가함.
- **역학적 근거 평가:** 역학적 근거로 제시한 문헌은 3개로 보고함. 코로나19백신 접종 이후 발생한 류마티스성 다발근통에 대한 의약품 부작용 보고자료 Vigibase, case reports 존재하나, 코로나19 감염자를 배제하고 수행한 SCCS 연구는 없었음. 의약품 부작용 보고자료를 사용한 연구에서 다른 모든 백신과 비교하였을 때 코로나19백신에서 류마티스성 다발근통의 유의한 위험이 관찰되었으나, 본 연구에서는 코로나19백신과 류마티스성 다발근통에 대해서는 연관성이 있다고 보기 어려움. 따라서, 코로나19백신과 류마티스성 다발근통 발생 간의 역학적 근거가 불충분하다고 판단하여 Insufficient로 결론을 내림.
- **종합적 근거 평가:** 현재까지 코로나19백신과 류마티스성 다발근통의 인과관계를 확실하게 규명하는 연구결과나 근거는 미미하여 현재로서는 관련성 근거가 인과관계를 인정하거나 거부하기에 부적절함(Evidence is inadequate to accept or reject a causal relationship)으로 평가할 수 있음.

● 만성폐쇄성폐질환

- **기전적 근거 평가:** 코로나19백신과 만성폐쇄성폐질환에 대한 유발 기전에 대해서는 극소수의 연구가 보고된 바가 있으나 COPD 발생의 생물학적 기전이 제시되지는 않았기에 기전적 근거로 평가하기에 부족(Lacking)하다고 판단됨.
- **역학적 근거 평가:** 코로나19백신 접종 이후 발생한 만성폐쇄성폐질환에 대한 연구로 제시한 문헌에서 COPD 악화 위험이 증가하지 않았고 이외 다른 역학적 연구 보고는 없었음. 따라서 역학적 근거의 평가는 제한적(Limited)이라고 결론을 내림.
- **종합적 근거 평가:** 기전적 평가 결과와 역학적 평가 결과를 종합하여 백신 유해사례 인과성 평가 프레임워크를 적용하였을 때, 코로나19백신이 만성폐쇄성폐질환의 발생을 예방하는 방향으로의 인과성은 "근거가 인과관계를 인정하거나 거부하기에 부적절함(Evidence is inadequate to accept or reject a causal relationship)"으로 평가함.

● 천식

- **기전적 근거 평가:** 기전적 근거로 제시한 일부 문헌에서 백신 접종 후 천식 악화 가능성을 보고함. 그러나, 이전 계절성 알레르기성 비염 이력이 있는 환자라는 점에서 과민반응 가능성도 함께 제기됨. 따라서, 코로나19백신과 천식에 대한 유발 기전에 대한 근거는 부족(Lacking)하다고 결론 내림.



코로나19 COVID-19 Vaccine
백신안전성연구센터 Safety Research Center

www.kovasc.com

- **역학적 근거 평가:** 역학적 근거로 제시한 문헌은 3개로 보고함. 코로나19백신 접종 이후 발생한 류마티스성 다발근통에 대한 의약품 부작용 보고자료 Vigibase, case reports 존재하나, 코로나19 감염자를 배제하고 수행한 SCCS 연구는 없었음. 의약품 부작용 보고자료를 사용한 연구에서 다른 모든 백신과 비교하였을 때 코로나19백신에서 류마티스성 다발근통의 유의한 위험이 관찰되었으나, 본 연구에서는 코로나19백신과 류마티스성 다발근통에 대해서는 연관성이 있다고 보기 어려움. 따라서, 코로나19백신과 류마티스성 다발근통 발생 간의 역학적 근거가 불충분하다고 판단하여 Insufficient로 결론을 내림.
- **종합적 근거 평가:** 현재까지 코로나19백신과 류마티스성 다발근통의 인과관계를 확실하게 규명하는 연구결과나 근거는 미미하여 현재로서는 관련성 근거가 인과관계를 인정하거나 거부하기에 부적절함(Evidence is inadequate to accept or reject a causal relationship)으로 평가할 수 있음.

6월에 개최되는 '인과성종합평가독립위원회' 주제는 신고모니터링과 불안장애/수면장애이다.

연구센터 연구진들은 코로나19백신 접종 후 발생한 애기치 않았던 부작용으로 고통받는 분들과 사망하신분들 및 그 가족의 아픔을 잊지않고, 앞으로도 수준높은 인과성 평가연구를 수행하여 그 결과로 얻어진 과학적근거를 토대로 국민들에게 널리 알려드리고 질병관리청에 보고하여 지속적으로 도움을 드릴 수 있도록 노력하겠다.

코로나19백신안전성연구센터 뉴스레터 제14호

|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 이영성 최남경 김동현 신형식 정승은 박혜숙 오상훈 최영준 박보미
|부편집인| 문지현 김두영 박선희 **|인쇄|** 더착한콘텐츠