

연구보고서

NHIMC-2022-PR-015

델타 변이 유행 기간 코로나19 돌파감염 후유증 연구

최 흔 · 장태익 · 전성연 · 손강주
임현선 · 박성용 · 조성경 · 조재영

국민건강보험

National Health
Insurance Service

일산병원

Isan Hospital

연구보고서

NHIMC-2022-PR-015

델타 변이 유행 기간 코로나19 돌파감염 후유증 연구

최흔 · 장태익 · 전성연 · 손강주
임현선 · 박성용 · 조성경 · 조재영

국민건강보험

National Health
Insurance Service

일산병원

Ilsan Hospital

[저 자]

책임 연구자:	국민건강보험 일산병원 감염내과	최훈
공동 연구원:	국민건강보험 일산병원 신장내과	장태익
	국민건강보험 일산병원 연구소 연구분석부	전성연
		손강주
		임현선
	국민건강보험공단 빅데이터실	박성용
	국민건강보험공단 빅데이터실	조성경
	국민건강보험공단 빅데이터실	조재영

연구관리번호	공단 자료관리번호	IRB 번호
NHIMC-2022-PR-015	NHIS-2023-1-434	NHIMC-2022-06-015-001

본 연구보고서에 실린 내용은 국민건강보험공단 일산병원의 공식적인 견해와 다를 수 있음을 밝혀둡니다.

2020년 코로나19 팬데믹 이후 세계적으로는 7억 5천만 명, 국내에서는 3천만 명 이상이 감염되었고 변이로 인한 유행이 지속되고 있어 장, 단기 후유증의 질병 부담을 평가하고 대응하는 것이 중요한 보건학적 과제이다.

이에 본 연구에서는 건강보험공단 청구 자료와 질병관리청 확진자, 백신 접종력 정보를 결합한 데이터베이스(Korea Disease Control and Prevention Agency-COVID19-National Health Insurance Service cohort, K-COV-N cohort)를 이용하여 특히 중증도가 높았던 델타 변이 유행 기간 코로나19 확진 생존 환자에서 확진 후 90일 기간 새로이 발생한 후유증, 아급성기 코로나19 후유증으로 인한 의료 이용 증가를 일반 인구 대조군과 성향점수 매칭하여 확인하였고 특히 백신 접종 차수 별 후유증 발생의 차이를 분석하여 돌파감염 후유증의 위험비를 확인하였다. 연구 결과 델타 변이 유행 기간 코로나19 확진 후 90일 기간 발생한 아급성기 코로나19 후유증은 거의 모든 질병 분류에서 일반 인구에 비해 높은 위험을 보였으며 53% 이상에서 새로운 진단명으로 병의원을 내원하여 다양한 형태의 후유증이 발생함을 확인하였고 백신 미접종 환자군에 비해 백신을 1회 이상 접종한 환자군에서 아급성기 코로나19 후유증의 침범 기관이 적었고 발생의 위험 또한 낮았음을 보고하였다. 이 연구 결과가 변이 바이러스 감염에 따른 후유증의 발생 위험을 지속적으로 모니터링하고 백신 접종의 필요성을 강조하는 중요한 근거 자료로서 쓰이길 기대한다. 끝으로 이 보고서의 내용은 연구진의 개인적 의견이며 국민건강보험 일산병원의 공식적 견해가 아님을 밝혀둔다.

2023년 8월

국민건강보험공단 일산병원장

김성우

일산병원 연구소장

이천균



요 약	1
제1장 연구의 배경 및 목적	5
제1절 연구배경	7
제2절 연구 목적	8
제2장 연구 대상 및 방법	11
제1절 연구 대상	13
제2절 연구 방법	15
제3장 대상자의 특성과 후유증 위험비	21
제1절 대상자 특성	23
제2절 후유증 위험비	24
제4장 돌파감염 및 접종 차수 별 후유증 위험비	31
제5장 결론 및 제언	47
참고문헌	51

표목차

<표 2-1> 코로나19 후유증 분석에 이용된 질병군 분류	15
<표 2-2> 코로나19 후유증 분석에 이용된 진단과 증상	16
<표 3-1> 성향 점수 매칭 후 연구 대상자 코호트	23
<표 3-2> 연구 기간 새로운 진단, 증상으로 1회 이상 의료 기관 방문 위험비, 모든 대상자와 백신 접종 차수 별	24
<표 3-3> 연구 기간 질병군 별 1회 이상 의료 기관 방문 위험비, 모든 대상자에서	25
<표 3-4> 연구 기간 118개 진단, 증상 별 1회 이상 의료 기관 방문 2배 이상 위험비, 모든 대상자에서	26
<표 4-1> 연구 기간 질병군 별 1회 이상 의료 기관 방문 위험비, 백신 접종 차수 별	33
<표 4-2> 연구 기간 118개 진단, 증상 별 1회 이상 의료 기관 방문 2배 이상 위험비, 백신 접종 차수 별	37

[그림 1-1] 코로나19 감염 이후 지속되는 증상/징후로서의 만성
 코로나 19 증후군 개념도 8

[그림 2-1] 연구 대상자 코호트 구축 flow chart 14

[그림 3-1] 연구 기간 질병군 별 1회 이상 의료 기관 방문 위험비,
 모든 대상자에서, Forest plot 25

[그림 3-2] 연구 기간 118개 진단, 증상 별 1회 이상 의료 기관 방문 위험비,
 모든 대상자에서, Forest plot 26

[그림 4-1] 연구 기간 질병군 별 1회 이상 의료 기관 방문 위험비, 34

[그림 4-2] 연구 기간 질병군 별 1회 이상 의료 기관 방문 위험비,
 1차 접종군에서, Forest plot 35

[그림 4-3] 연구 기간 질병군 별 1회 이상 의료 기관 방문 위험비,
 돌파감염군에서, Forest plot 36

[그림 4-4] 연구 기간 118개 진단, 증상 별 1회 이상 의료 기관 방문 위험비, ... 38

[그림 4-5] 연구 기간 118개 진단, 증상 별 1회 이상 의료 기관 방문 위험비,
 1차 접종군에서, Forest plot 41

[그림 4-6] 연구 기간 118개 진단, 증상 별 1회 이상 의료 기관 방문 위험비, ... 44

델타 변이 유행 기간 코로나19 돌파감염 후유증 연구

요약



델타 변이 유행 기간 코로나19 돌파감염 후유증 연구

요약

1. 연구 배경 및 목적

코로나19 감염 후 장, 단기 후유증 발생이 전 세계적으로 보고되었으나 대부분 코로나19 유행 초기의 비변이 혹은 알파 변이를 대상으로 한 연구로, 중증도가 높았던 델타 변이 감염 후 후유증의 발생 위험을 평가하는 것이 필요하다. 코로나19 감염 후 90일 기간 새로이 발생한 아급성기 코로나19(post-acute COVID-19) 후유증의 발생을 분석하고자 하였다. 국내 델타 변이 유행 기간(2021.9.-2021.11.) 코로나19 확진 생존 환자에서 확진 90일 기간 새로이 발생한 후유증으로 인한 의료 이용 증가를 일반 대조군과 성향점수 1:1 매칭하여 확인하고 위험비(risk ratio)를 확인하였다. 코로나19 백신 접종 차수 별 코로나19 감염 후 90일 기간 새로이 발생한 후유증 발생의 차이를 분석하여 돌파감염 후유증 위험비를 확인하였다.

2. 연구 결과

델타 변이 유행 기간 코로나19 확진 후 생존한 20세 이상의 성인 136,830명과 성향점수로 1:1 매칭한 일반인구 대조군을 대상으로 확진 후 90일 기간 동안 새롭게 청구된 14개 질병군과 118개 진단, 증상 코드를 비교 분석하였다. 확진 후 90일 기간 동안 대조군에 비해 전체 14개 질병군 중 13개에서 새로운 질병으로 진료 받은 비율이 높았고 진단 및 증상 코드 각각에 대해 전체 118개 코드 중 73개에서 대조군에 비해 새로운 진단과 증상으로 진료 받은 비율이 높았다. 확진 후 90일 기간 최소 1개 이상의 새로운 진단과 증상으로 진료를 받은 비율은 대조군에 비해 백신을 1회 이상 접종한 환자군에서 백신을 접종 받지 않은 환자군 보다 낮았다. 백신을 접종 받지 않은 환자군에서 대조군에 비해 수면장애, 물질사용장애, 구내염·식도염, 변비·설사, 간기능장애, 당

뇨, 인후통·흉통, 기관지확장증, 성기능장애, 류마티스성 심질환이 2배 이상의 위험비를 보였으나, 같은 후유증이 백신을 1회라도 접종 받은 환자군에서는 대조군과 비교하여 의미 있는 차이를 보이지 않았다. 1차 접종군에서는 권태·피로감과 심근염, 돌파감염군에서는 보행장애·운동실조증, 권태·피로감과 간질성폐질환이 대조군에 비해 2배 이상의 위험비를 보였다.

3. 결론 및 제언

델타 변이 유행 기간 코로나19 확진 후 90일 기간 발생한 아급성기 코로나19 후유증은 거의 모든 질병 분류에서 대조군에 비해 높은 위험을 보였다. 백신 미접종 환자군에 비해 백신을 1회 이상 접종한 환자군에서 아급성기 코로나19 후유증의 침범 기관이 적었고 발생의 위험 또한 낮았으나, 특정 질병 분류에서 백신 접종군은 미접종군에 비해 높은 위험을 보였다. 이러한 보호 효과는 델타 변이의 중증도, 사망률과 함께 종합적으로 평가되어야 하며 변이 바이러스 감염에 따른 후유증의 발생 위험을 지속적으로 모니터링하고 백신接种의 필요성을 강조하는 것이 필요하겠다.

델타 변이 유행 기간 코로나19 돌파감염 후유증 연구

제1장 연구의 배경 및 목적

제1절 연구 배경 7

제2절 연구 목적 8



제 1 장

연구의 배경 및 목적

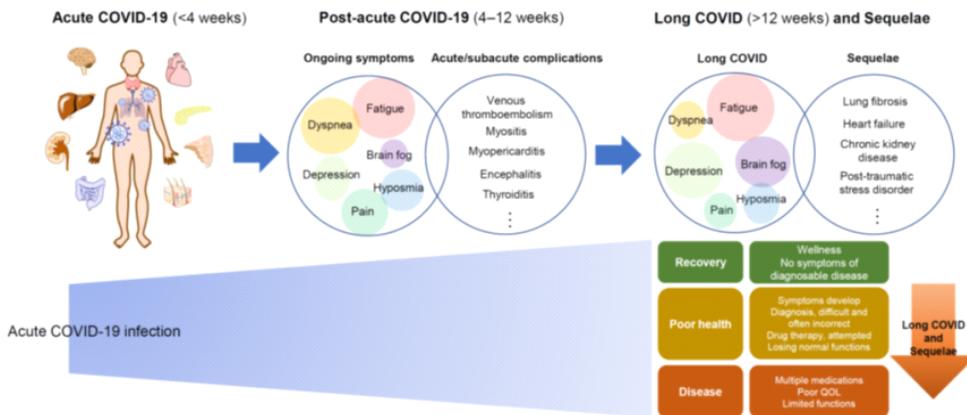
제1절 연구배경

2019년 12월 처음 보고된 SARS-CoV-2(severe acute respiratory syndrome coronavirus 2)에 의한 신종 코로나바이러스 감염증인 코로나19는 2023년 2월까지 전 세계적으로 약 7억 5천만 명이 감염되어 680만 명 이상이 사망하였고, 국내에서도 3천만 명이 넘게 감염되며 유행이 이어지고 있다.¹ 다행히 코로나19 백신과 치료제가 보급되어 코로나19로 인한 사망은 점차 감소 중이며 팬데믹(세계적 유행) 또한 엔데믹(풍토병)으로 전환되는 시기이다. 그러나 기존의 바이러스 감염과 달리 코로나19 감염은 완치 후에도 다양한 후유증을 유발함이 보고되면서 중요한 보건학적 문제로 대두되고 있다.²⁻⁴

코로나19 감염의 높은 사망률과 중증도로 인해 기존의 많은 연구들이 급성기 증상과 예후에 초점을 맞춰왔지만 급성기 이후 발생하는 합병증과 지속되는 다양한 증상들에 관한 여러 근거들이 축적되고 있다.⁵⁻⁸ 코로나19 감염으로 인한 증상 발현으로부터 약 3~4주 이후 발생한 증상 혹은 질환의 지속을 후유증으로 보아야 한다는 주장이 있으며, 영국 NICE(National Institute for Health and Clinical Excellence)에서는 급성기 이후의 기간을 구체적으로 명시하고 있다. 진단 4~12주 사이 확인되는 증상과 이상 소견들을 포함하는 진행형 유증상 코로나19(ongoing symptomatic COVID-19), 그리고 12주 이후에 다른 원인에 기인하였다고 보기 어려운 증상과 이상 소견들을 포함하는 포스트 코로나19 증후군(post-COVID-19 syndrome)으로 구분하여 정의하는 것이다.⁹⁻¹¹ 국내에서도 대한감염학회의 만성 코로나19 증후군 진료 지침에서 급성기나 그 이후에 발생한 하나 이상의 증상/징후가 다른 질환으로는 설명이 안 되면서 그 지속 기간이 진단 4-12주 이내인 경우 아급성기 코로나19(post-acute COVID-19), 12주 이후 지속되는 경우 만성 코로나19 증후군(long COVID)으로 유사하게 정의하였다.¹²

해외에 비해 코로나 환자가 비교적 적었던 국내에서는 관련 연구가 미흡한 실정이었으나 2022년 오미크론 유행으로 인한 대규모 확진 여파로 국내에서도 코로나19 후유증

에 대한 사회적 관심이 높아지고 있다. 이러한 장기 후유증에 관한 체계적 고찰과 연구들이 필요한 이유 중 하나는 지속적으로 발생하는 코로나19 환자 및 생존자에서 발생할 것으로 예상되는 증상과 질환에 대해 다학제 진료를 가능케 하는 근거로 작용할 수 있기 때문이다.^{8-10,13} 현재까지 국내 환자들을 대상으로 코로나19 이후 발생하는 후유증에 관해 진행된 대규모 연구는 많지 않은 가운데, 대부분의 기존 연구는 판데믹 초기의 비변이 혹은 알파 변이 감염 이후의 후유증에 대해 보고하고 있고, 치명률이 높았던 델타 변이와 최근 우점종인 오미크론 변이 감염 이후 후유증에 대한 비교와 분석은 보고된 바가 없다. 또한 2021년 2월부터 시작된 코로나19 백신 접종이 후유증 발생에 대해 끼친 영향을 확인해볼 필요가 있다. 최근 국내 환자를 대상으로 2020년 1월부터 9월까지 진단된 코로나19 환자와 2017년 1월부터 2018년 6월까지 진단된 인플루엔자 환자의 후유증 발생을 비교하는 연구가 보고되었으나, 2020년의 국내 유행은 비변이 SARS-CoV-2 에 의한 유행이었고, 추적 관찰 기간이 상이하며 백신 접종을 하지 않은 기간이라는 한계가 있었다.^{14,15-17}



[그림 1-2] 코로나19 감염 이후 지속되는 증상/징후로서의 만성 코로나 19 증후군 개념도
 만성 코로나 19 증후군(Long COVID) 진료지침 예비 권고안, 대한감염학회 Long COVID 진료지침 개발위원회

제2절 연구 목적

이에 본 연구에서는 국민건강보험공단 및 질병관리청이 구축한 코로나19 DB(Korea Disease Control and Prevention Agency-COVID19-National Health

Insurance Service cohort, K-COV-N cohort)를 이용하여 국내 코로나19 확진 생존 환자에서 델타 변이 감염 이후 백신 접종 여부에 따른 아급성기 후유증 발생과 이로 인한 의료 이용 증가의 위험이 실제로 증가하는지 조사하고자 한다.

제2장 연구의 대상 및 방법

제1절 연구 대상 13

제2절 연구 방법 15



제2장 연구 대상 및 방법

제1절 연구 대상

2021년 델타 변이 유행 기간 동안 코로나19가 확진된 20세 이상의 성인 136,830명과 코로나19에 확진되지 않았던 성향 점수 매칭 일반 대조군 136,830명을 포함한 총 273,660명이 최종 분석에 포함되었다. 코로나19 백신 접종력을 매칭 조건에 포함하였으며 백신 종류에 관계없이 확진일 전까지 접종 차수를 기준으로 분석하였고 얀센백신 1회 접종의 경우 타백신 2차 접종과 동일하게 간주하였다.

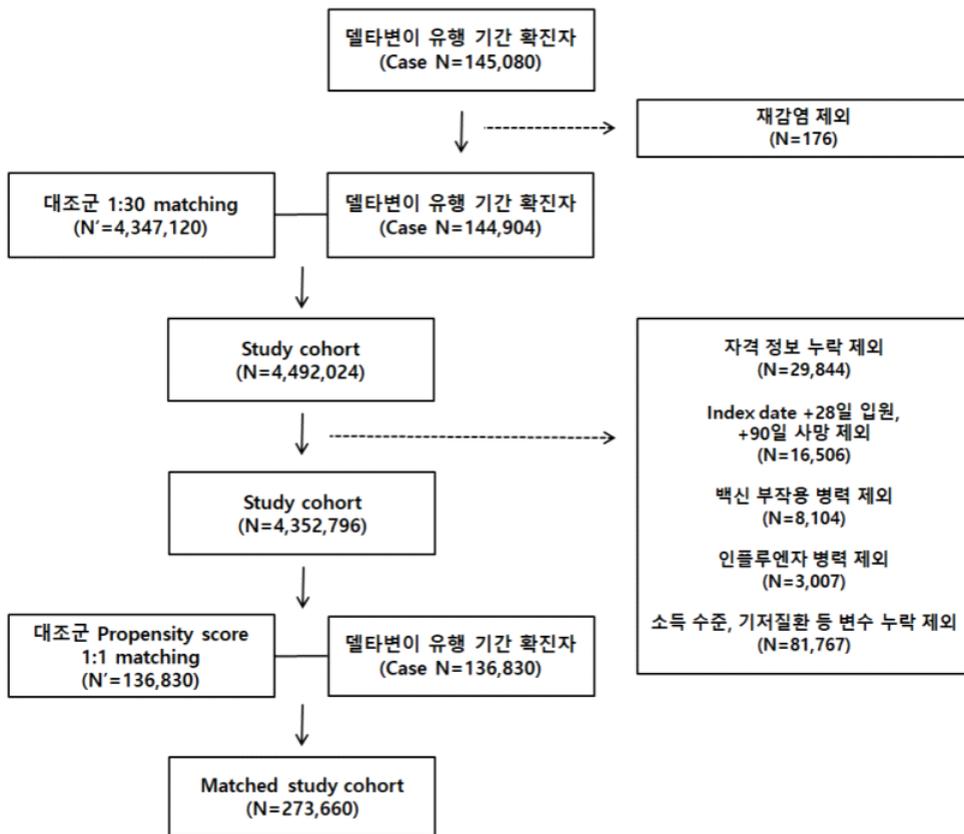
1. 환자군

본 연구를 위해 2021년 9월 1일부터 2021년 11월 30일 기간 동안 코로나19로 확진된 만 20세~89세의 성인 145,080명을 먼저 선별하였다. 델타 변이 코로나19 감염 후 생존한 환자들의 확진 이후 90일 동안 새로이 발생한 후유증을 연구하고자 확진일로부터 2022년 3월 31일(연구 종료일)까지 관찰 기간 동안 재감염자, 인플루엔자 병력(J09-J11), 백신 접종 부작용 병력(U129, Y590, Y598, Y599), 건강보험 자격 정보가 없는 자, 확진 이후 28일 내 퇴원하지 못했거나 확진 이후 90일 내 사망한 자, 그리고 주요 변수가 누락되었던 자를 제외하여 총 136,830명이 연구에 포함되었다. 돌파감염은 아스트라제네카(AZD1222), 화이자(BNT162b2), 모더나(mRNA-1273) 백신 2차 접종, 얀센(Ad26.COV2.S) 백신 1회 접종 14일 경과 후 감염으로 정의하였다. 아스트라제네카, 화이자, 모더나 백신 2차 접종 14일 내 감염되었을 경우 1차 접종 후 감염, 얀센 백신 접종 14일 내 감염은 미접종 감염으로 정의하였다.

2. 대조군

대조군은 2022년 3월 31일까지 코로나19 병력이 없는 일반 인구에서 나이, 성별, 코로나19 백신 접종력을 조건으로 환자군에 대해 1:30 매칭하여 4,347,120명 선정하였

다. 기준일(index date: 코로나19 환자군은 확진일, 일반대조군은 코로나19 환자군의 기준일로 임의 배정) 이후 환자군과 같은 제외 조건을 적용하였고, 코로나19 환자군의 소득 분위, 보험 가입 형태(의료급여, 건강보험), 동반 질환(고혈압, 허혈성심질환, 뇌혈관질환, 이상지질혈증, 암, 정신 및 행동 장애)를 포함한 성향점수(propensity score)를 이용하여 1:1로 매칭하여 총 136,830명이 연구에 포함되었다.



[그림 2-1] 연구 대상자 코호트 구축 flow chart

제2절 연구 방법

1. 결과 변수

본 연구는 코로나19 감염 후 새로이 발생한 후유증의 발생을 결과 변수로 정의하였으며 특히 급성기 이후 새롭게 발생한 질병 혹은 증상으로 의료 기관을 이용한 경우를 분석하고자 하였다. 분석을 위해 ICD-10 코드의 14개 질병군 분류를 이용하여 이미 후유증으로 보고되었거나 가능성이 있다고 판단되는 118개(89개 진단과 29개 증상) 코드를 선별하였다. 다만 20세 이상 성인을 대상으로 한 연구의 특성을 고려하여 선천성 혹은 염색체 이상과 관련된 진단, 임신·출산과 관련된 진단, 주산기합병증 진단 등은 제외하였고 코로나19 감염의 후유증으로 판단하기 어려운 사고, 중독, 외인성 장애 진단 등도 제외하였다.

<표 2-1> 코로나19 후유증 분석에 이용된 질병군 분류

Diagnosis chapter	ICD-10 codes
Certain infectious and parasitic diseases	A00-99, B00-99
Neoplasms	C00-D48
Diseases of the blood and blood-forming organs and certain disorders involving the immune mechanism / Endocrine, nutritional and metabolic diseases	D50-89, E00-90
Mental, behavioral and neurodevelopmental disorders	F00-99
Diseases of the nervous system	G00-99
Diseases of the eye and adnexa	H00-59
Diseases of the ear and mastoid process	H60-95
Diseases of the circulatory system	I00-99
Diseases of the respiratory system	J00-99
Diseases of the digestive system	K00-93
Diseases of the skin and subcutaneous tissue	L00-99
Diseases of the musculoskeletal system and connective tissue	M00-99
Diseases of the genitourinary system	N00-99
Symptoms, signs and abnormal clinical and laboratory findings, not elsewhere classified	R00-99

<표 2-2> 코로나19 후유증 분석에 이용된 진단과 증상

Diagnoses / Symptoms	ICD-10 codes
Intestinal infectious disease	A00-09
Tuberculosis	A15-19
Sepsis	A40-41
CNS Viral infections	A80-89
Viral hepatitis	B15-19
Anemia	D50-64
Coagulation defects	D65, 68, 69
Agranulocytosis	D70
Thyroid disorder	E00-07
Diabetes mellitus	E10-14
Malnutrition/nutritional deficiency	E40-64
Dementia	F00, F01, F03, G30
Delirium	F05
Substance use	F10-19
Psychosis	F20-29
Affective disorder	F30-39 (except F32)
Stress-related and somatoform disorders	F42-48
Sleep disorders	F51, G47
Sexual dysfunction	F52
Depression	F32
Anxiety disorder	F40, 41
Meningitis, encephalitis, myelitis, encephalomyelitis	G00-05
Multiple sclerosis, demyelinating disease of CNS	G35-37
Epilepsy, migraine, other headache syndrome	G40-44
Neuropathies	G50-64
Myasthenia gravis, myopathy	G70-73
Conjunctivitis	H10
Disorders of retina	H33-36
Optic neuritis	H46-47
Strabismus	H49-52
Visual disturbance and blindness	H53,54
Nystagmus	H55
Vertigo	H81
Hearing loss	H90, 91

Rheumatic heart disease	I00-09
Hypertension	I10-15
Ischemic heart disease	I20-25
Pulmonary embolism	I26
Pericarditis	I30-32
Endocarditis	I33, 38, 39
Myocarditis	I40-43
Arrhythmias	I44-49
Heart failure	I50
Ischaemic stroke or TIA	I63, I64, G45
Cerebral haemorrhage	I60-I62
Arterial embolism and thrombosis	I65, 66, 74, 77
Venous thromboembolism	I80-82
Acute upper/lower respiratory infection	J00-01, J20-22
Pneumonia	J12-18
Peritonsillar abscess	J36
chronic obstructive pulmonary disease	J40-44
Asthma	J45, 46
Bronchiectasis	J47
Acute respiratory distress syndrome	J80
Interstitial pulmonary disease	J81
Lung abscess, pyrothorax	J86, 86
Pleural effusion	J90, 91
Pneumothorax	J93
Respiratory failure	J96
stomatitis, esophagitis	K12, K20
Gastroesophageal reflux disease	K21
Gastritis/peptic ulcer	K25-29
Dyspepsia	K30
Inflammatory bowel disease	K50, 51
Constipation, diarrhea	K590, 591
Peritonitis	K65
Hepatitis, hepatic fibrosis, failure	K70-77
Cholecystitis	K81
Pancreatitis	K85, 86
Pruritus	L29
Psoriasis, parapsoriasis	L40, 41
Urticaria, erythema	L50-54
Alopecia, hair loss	L63-66

Vitiligo	L80
Infectious arthropathies	M00-03
Inflammatory polyarthropathies	M05-14
Arthrosis	M15-19
Systemic connective disorders	M30-36
Myositis	M60
Osteomyelitis, Osteonecrosis	M86, 87
Nephritic syndrome	N00, 01, 03, 05
Nephrotic syndrome	N04
Hematuria	N02, R31
Proteinuria	N06, R80
Acute kidney injury	N17
chronic kidney disease	N18
Urolithiasis	N20-23
Absent, scanty and rare menstruation	N91
Excessive, frequent and irregular menstruation	N92
Abnormal heart beat, cardiac murmur	R00, 01
Hemoptysis, pulmonary hemorrhage	R042, 049, 048
Cough, sputum	R05, R093
Dyspnea	R060
Sore throat/chest pain on breathing	R07
Abominal and pelvic pain	R10
Nausea, vomiting, heart burn, dysphagia, bloating	R11-14
Disturbance of skin sensation	R20
Skin rash, eruption	R21
Tremor, cramp and spasm	R251, 252
Gait disturbance, Ataxia	R26, 27
Somnolence, stupor, coma	R40
Cognitive imparement	R41
Dizziness	R42
Anosmia, parosmia	R430, 431
Parageusia	R432
Hallicinations	R44
emotional symptoms and signs	R45
Voice disturbances	R49
Fever	R50
Headache	R51
Nonspecific Pain	R52

Malaise and fatigue	R53
Convulsions	R56
Lymphadenopathy	R59
Edema	R60
Anorexia	R630
Abnormal weight loss	R634
Abnormal weight gain	R635

2. 관심 변수

본 연구에서는 코로나19 감염 여부가 주요 관심 변수이며 노출 기간은 델타 변이 우점 유행 기간인 2021년 9월 1일부터 2021년 11월 30일 까지이다. 같은 기간 코로나19 백신 접종 여부, 접종을 했다면 1차 혹은 2차 이상인지도 관심 변수로 설정하였다.

3. 위험 분석

코로나19 확진 후 90일 기간 새로이 발생한 후유증을 분석하기 위해 코로나19 환자군은 확진일로부터, 일반 대조군은 코로나19 환자군의 확진일로 임의 배정한 기준일로부터 이전 1년 기간을 wash-out 기간으로 설정하였다. 이 기간 청구되었던 진단 코드를 제외하고 기준일 +90일 기간 새로이 부여된 진단 코드를 대상으로 발생한 환자의 비율을 확인하고 일반 대조군 대비 코로나19 환자군의 위험비(risk ratio)와 95% 신뢰구간을 계산하였다. 또한 코로나19 백신 접종 차수에 따라 일반 대조군 대비 코로나19 환자군의 위험비(risk ratio)와 95% 신뢰구간을 확인하였다. 이상 통계 분석은 SAS 9.4 version(SAS institute, Cary, NC, USA)을 이용하였다.

제3장 대상자의 특성과 후유증 위험비

제1절 대상자 특성연구 대상 23

제2절 후유증 위험비 24



제3장

대상자의 특성과 후유증 위험비

제1절 대상자 특성

2021년 9월 1일부터 2021년 11월 30일 기간 동안 코로나19로 확진된 만 20세~89세의 성인 136,830명과 코로나19 감염력이 없는 일반 대조군 136,830명이 분석에 포함되었다. 인플루엔자 병력, 백신 접종 부작용 병력을 제외하고 나이, 성별, 코로나19 백신 접종력, 의료급여, 건강보험 소득 분위, 동반 질환(고혈압, 당뇨, 허혈성심질환, 뇌혈관 질환, 이상지질혈증, 암, 정신 및 행동 장애)를 포함한 성향점수(propensity score)를 이용하여 1:1로 매칭하였다. 평균 나이는 49.99세였고 남자 성비가 52.79%로 높았다. 코로나19 백신 접종을 받지 않은 대상자는 45.20%, 1차 접종자 21.28%, 2차 접종 이후 14일 이상 경과한 접종자가 33.51% 였다.

<표 3-1> 성향 점수 매칭 후 연구 대상자 코호트

Characteristic	Study cohorts after propensity-score matching					Standardized difference
	Overall	Control		SARS-CoV-2 (delta) infected patients		
	N	N	%	N	%	
Number	273660	136830	100	136830	100	
Age, years						0
Mean (SD)		49.84 (16.79)		49.99 (16.81)		
Median (IQR: 25 percentile, 75 percentile)		51 (36.62)		51 (36.62)		
20-29 years, Number (%)	46302	23151	16.92	23151	16.92	
30-39 years, Number (%)	51308	25654	18.75	25654	18.75	
40-49 years, Number (%)	49926	24963	18.24	24963	18.24	
50-59 years, Number (%)	43352	21676	15.84	21676	15.84	
60-69 years, Number (%)	50570	25285	18.48	25285	18.48	
70-79 years, Number (%)	22496	11248	8.22	11248	8.22	
over 80 years, Number (%)	9706	4853	3.55	4853	3.55	
Sex						0
Men, number (%)	144476	72238	52.79	72238	52.79	
Women, number (%)	129184	64592	47.21	64592	47.21	
Income						0.08285
의료급여, number (%)	8990	4136	3.02	4854	3.55	
<25%, number (%)	54820	27471	20.08	27349	19.99	
25~<50%, number (%)	62102	30179	22.06	31923	23.33	
50~<75%, number (%)	69282	33667	24.6	35615	26.03	
75-100%, number (%)	78466	41377	30.24	37089	27.11	

Characteristic	Study cohorts after propensity-score matching					Standardized difference
	Overall	Control		SARS-CoV-2 (delta) infected patients		
	N	N	%	N	%	
Vaccination						0
No	123708	61854	45.2	61854	45.2	
1st	58231	29108	21.27	29123	21.28	
2nd or more	91721	45868	33.52	45853	33.51	
Comorbidities, number (%)						
Hypertension						0.06655
No	205641	104787	76.58	100854	73.71	
Yes	68019	32043	23.42	35976	26.29	
Diabetes						0.1
No	225030	115180	84.18	109850	80.28	
Yes	48630	21650	15.82	26980	19.72	
Ischemic heart disease						0.04783
No	258602	130047	95.04	128555	93.95	
Yes	15058	6783	4.96	8275	6.05	
Cerebrovascular disease						0.02486
No	263666	132152	96.58	131514	96.11	
Yes	9994	4678	3.42	5316	3.89	
dyslipidemia						0.05414
No	189438	96428	70.47	93010	67.97	
Yes	84222	40402	29.53	43820	32.03	
Malignancy						-0.00043
No	259911	129949	94.97	129962	94.98	
Yes	13749	6881	5.03	6868	5.02	
Mental and behavioural disorder						0.05163
No	224227	113472	82.93	110755	80.94	
Yes	49433	23358	17.07	26075	19.06	

제2절 후유증 위험비

코로나19 감염 후 90일 기간 새로이 발생한 한 가지 이상의 진단, 증상으로 의료기관을 방문한 환자 수는 환자군에서 73,621명(53.80%), 일반 대조군에서 57,174명(41.78%)로 환자군에서 1.29배 더 많았다. (95% 신뢰구간 1.28-1.30)

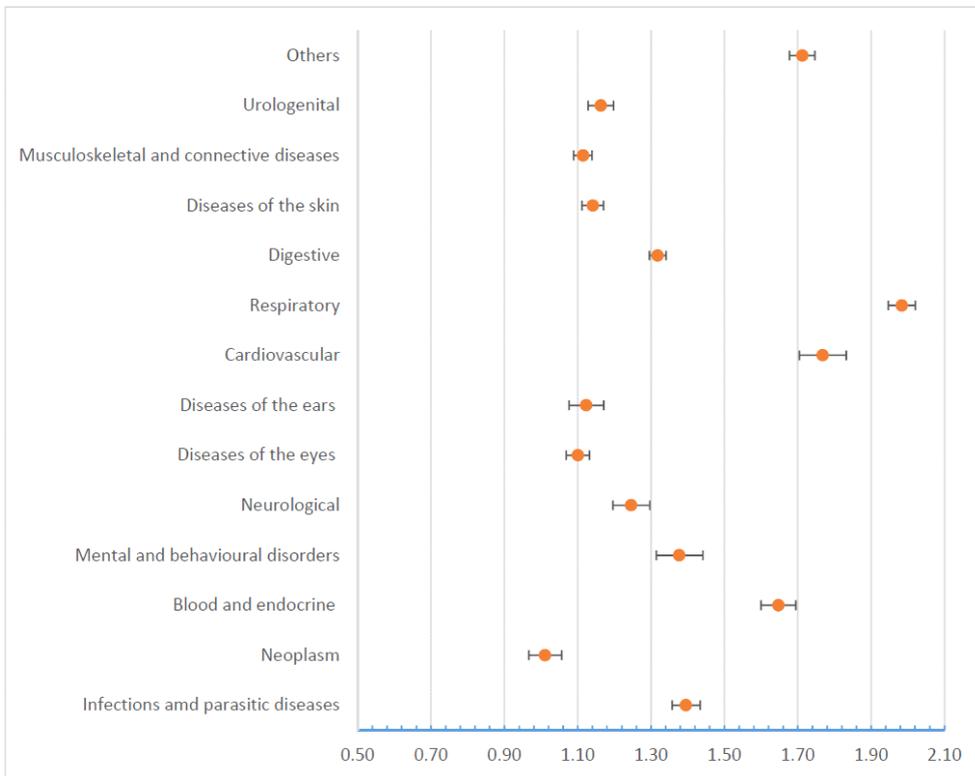
<표 3-2> 연구 기간 새로운 진단, 증상으로 1회 이상 의료 기관 방문 위험비, 모든 대상자와 백신 접종 차수 별

Outcomes	SARS-CoV-2 (delta) infected patient			control			Risk ratio	95% CI (Low)	95% CI (High)
	Event number	total number	%	Event number	total number	%			
All patients									
Incidence rate	73621	136830	53.80	57174	136830	41.78	1.29	1.28	1.30
No vaccination									
Incidence rate	30866	61854	49.90	20925	61854	33.83	1.48	1.46	1.50
1st vaccination									
Incidence rate	15619	29123	53.63	13339	29108	45.83	1.17	1.15	1.19
2nd vaccination									
Incidence rate	27136	45853	59.18	22910	45868	49.95	1.18	1.17	1.20

질병군 별로 분석하였을 때 종양 외 모든 질병군에서 통계적으로 의미있는 위험비를 보였고 특히 호흡기 질환 1.98배(1.95-2.02), 심장혈관 질환 1.77배(1.70-1.83)의 순으로 의료기관을 방문할 위험이 높은 것으로 확인되었다.

<표 3-3>. 연구 기간 질병군 별 1회 이상 의료 기관 방문 위험비, 모든 대상자에서

Diagnoses	SARS-CoV-2 (delta) infected patient			Control			Risk ratio	95% CI (Low)	95% CI (High)	
	Event number	total number	%	Event number	total number	%				
D1 A00-99, B00-99	Infections and parasitic diseases	10865	113044	9.61	8143	118177	6.89	1.39	1.36	1.43
D2 C00-D48	Neoplasm	3840	128042	3.00	3802	128102	2.97	1.01	0.97	1.06
D3 D50-89, E00-90	Blood and endocrine	10822	92541	11.69	6947	97822	7.10	1.65	1.60	1.69
D4 F00-99	Mental and behavioural disorders	4132	121455	3.40	3044	123130	2.47	1.38	1.31	1.44
D5 G00-99	Neurological	5046	120478	4.19	4127	122676	3.36	1.24	1.20	1.30
D6 H00-99	Diseases of the eyes	8712	114728	7.59	8027	116272	6.90	1.10	1.07	1.13
D7 H60-95	Diseases of the ears	4439	127522	3.48	3992	128714	3.10	1.12	1.08	1.17
D8 I00-99	Cardiovascular	7457	98269	7.59	4391	102263	4.29	1.77	1.70	1.83
D9 J00-99	Respiratory	21144	76551	27.62	15413	110691	13.92	1.98	1.95	2.02
D10 K00-93	Digestive	18459	55992	32.97	18095	72329	25.02	1.32	1.30	1.34
D11 L00-99	Diseases of the skin	11128	108017	10.30	10062	111389	9.03	1.14	1.11	1.17
D12 M00-99	Musculoskeletal and connective diseases	13089	86232	15.18	13009	95464	13.63	1.11	1.09	1.14
D13 N00-99	Urogenital	8661	113900	7.60	7619	116485	6.54	1.16	1.13	1.20
D14 R00-99	Others (NEC: symptoms, signs, and abnormal clinical and laboratory findings)	19537	92440	21.13	13091	106036	12.35	1.71	1.68	1.75

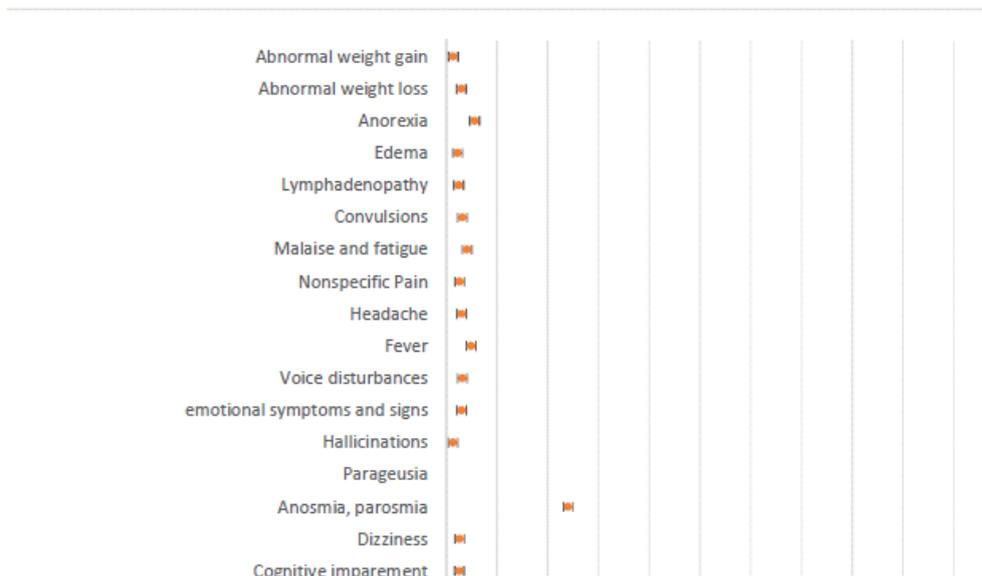


[그림 3-1] 연구 기간 질병군 별 1회 이상 의료 기관 방문 위험비, 모든 대상자에서, Forest plot

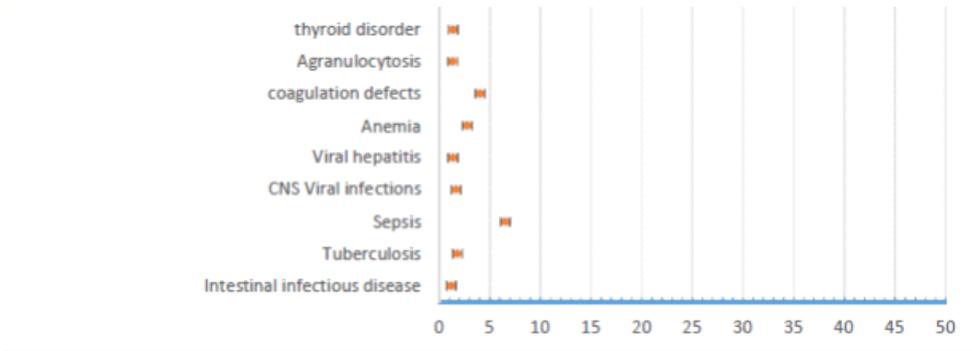
118개의 진단과 증상 코드에서는 73개의 후유증이 환자군에서 일반 대조군에 비교하여 통계적으로 의미있게 위험비가 높은 것으로 확인되었으며, 2배 이상의 위험비를 보인 후유증은 26개였고 특히 급성 호흡곤란증후군 46.01배(11.34-186.76), 폐렴 21.11배(19.18-23.24), 호흡부전 18.51배(8.14-42.09), 폐색전증 11.11배(8.86-13.92), 후각 상실 혹은 이상후각 12.01배(8.05-17.92) 등의 순으로 위험비가 높았다.

<표 3-4> 연구 기간 118개 진단, 증상 별 1회 이상 의료 기관 방문 2배 이상 위험비, 모든 대상자에서

Diagnoses	SARS-CoV-2 (delta) infected patient			Control			Risk ratio	95% CI (Low)	95% CI (High)
	Event number	total number	%	Event number	total number	%			
D17 A40-41 Sepsis	429	136316	0.31	66	136734	0.05	6.52	5.03	8.45
D20 D50-64 Anemia	4223	130330	3.24	1547	133114	1.16	2.79	2.63	2.95
D21 D45, 68, 69 coagulation defects	880	135775	0.65	218	136292	0.16	4.05	3.49	4.70
D27 F05 Delirium	101	136677	0.07	32	136750	0.02	3.16	2.12	4.70
D49 I00-09 Rheumatic heart disease	50	136723	0.04	22	136717	0.02	2.27	1.38	3.75
D52 I26 Pulmonary embolism	905	135788	0.67	82	136647	0.06	11.11	8.86	13.92
D60 I85, 66, 74, 77 Arterial embolism and thrombosis	529	135499	0.39	249	135794	0.18	2.13	1.83	2.47
D61 I80-82 Venous thromboembolism	1694	134850	1.26	203	136416	0.15	8.44	7.30	9.76
D63 J12-18 Pneumonia	8736	129273	6.76	436	136216	0.32	21.11	19.18	23.24
D65 J40-44 chronic obstructive pulmonary disease	8475	125915	6.73	2518	133007	1.89	3.56	3.40	3.71
D66 J45, 46 Asthma	2887	132808	2.17	1295	134279	0.96	2.25	2.11	2.41
D67 J47 Bronchiectasis	188	136530	0.14	88	136586	0.06	2.14	1.66	2.75
D68 J80 Acute respiratory distress syndrome	92	136786	0.07	2	136828	0.00	46.01	11.34	186.76
D69 J81 Interstitial pulmonary disease	30	136779	0.02	11	136809	0.01	2.73	1.37	5.44
D71 J90, 91 Pleural effusion	150	136637	0.11	46	136748	0.03	3.26	2.35	4.54
D72 J93 Pneumothorax	34	136796	0.02	17	136793	0.01	2.00	1.12	3.58
D73 J96 Respiratory failure	111	136729	0.08	6	136811	0.00	18.51	8.14	42.09
D105 R042, 049, 048 Hemoptysis, pulmonary hemorrhage	144	136685	0.11	51	136744	0.04	2.82	2.05	3.89
D106 R05, R093 Cough, spasm	6036	130759	4.62	1216	135555	0.90	5.14	4.83	5.46
D107 R060 Dyspnea	2242	134741	1.66	485	135981	0.36	4.67	4.23	5.14
D108 R07 Sore throat/chest pain on breathing	4293	131664	3.26	1969	133616	1.47	2.21	2.10	2.33
D118 R430, 431 Anosmia, parosmia	312	136453	0.23	26	136783	0.02	12.01	8.05	17.92
D119 R432 Parageusia	14	136818	0.010	-	136825	-	-	-	-
D123 R50 Fever	2341	130897	1.79	983	135351	0.73	2.46	2.29	2.65
D126 R53 Malaise and fatigue	318	136406	0.23	154	136578	0.11	2.07	1.71	2.51
D130 R630 Anorexia	225	136521	0.16	80	136662	0.06	2.82	2.18	3.63







[그림 3-2] 연구 기간 118개 진단, 증상 별 1회 이상 의료 기관 방문 위험비, 모든 대상자에서, Forest plot

델타 변이 유행 기간 코로나19 돌파감염 후유증 연구

제4장 돌파감염 및 접촉 차수 별 후유증 위험비



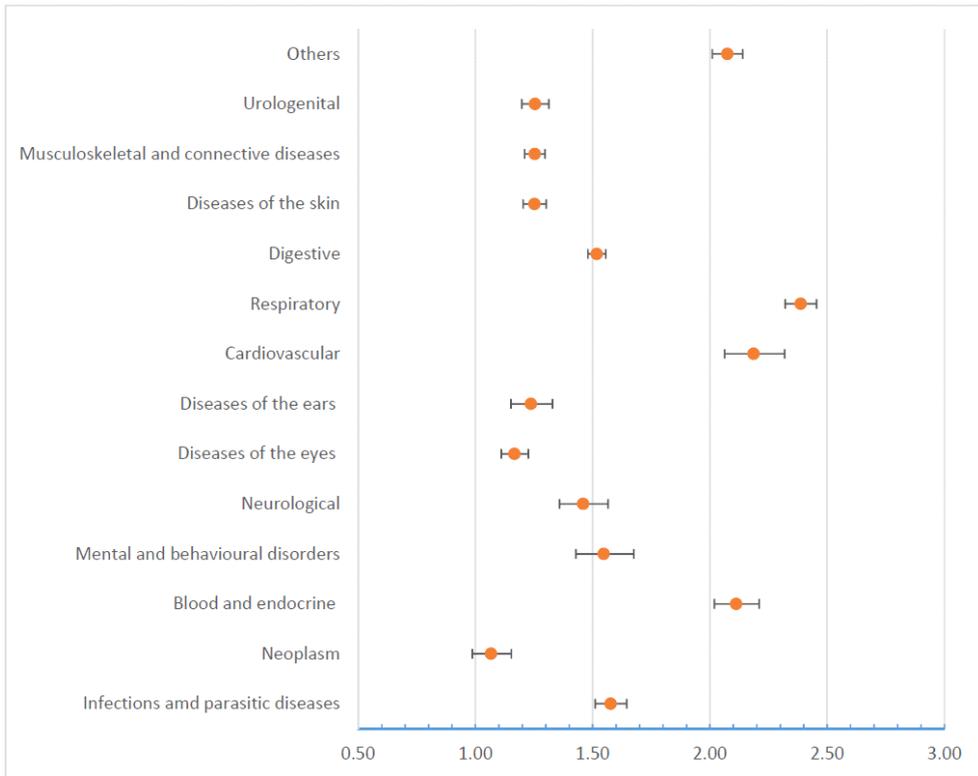
제4장 돌파감염 및 접종 차수 별 후유증 위험비

코로나19 백신 접종 차수 별로 감염 후 90일 기간 새로이 발생한 한 가지 이상의 진단, 증상으로 의료기관을 방문한 환자 수를 비교하였을 때, 미접종군에서는 환자군 30,866명(49.00%), 일반 대조군 15,619명(32.64%)로 환자군에서 1.48배 높은 위험(95% 신뢰구간 1.46-1.50)을 보였고 1차 접종군에서는 1.17배(1.15-1.19), 돌파감염군에서는 1.18배(1.17-1.20)로 백신을 1회라도 접종했을 때 낮은 위험비를 보였다.(표 3.)

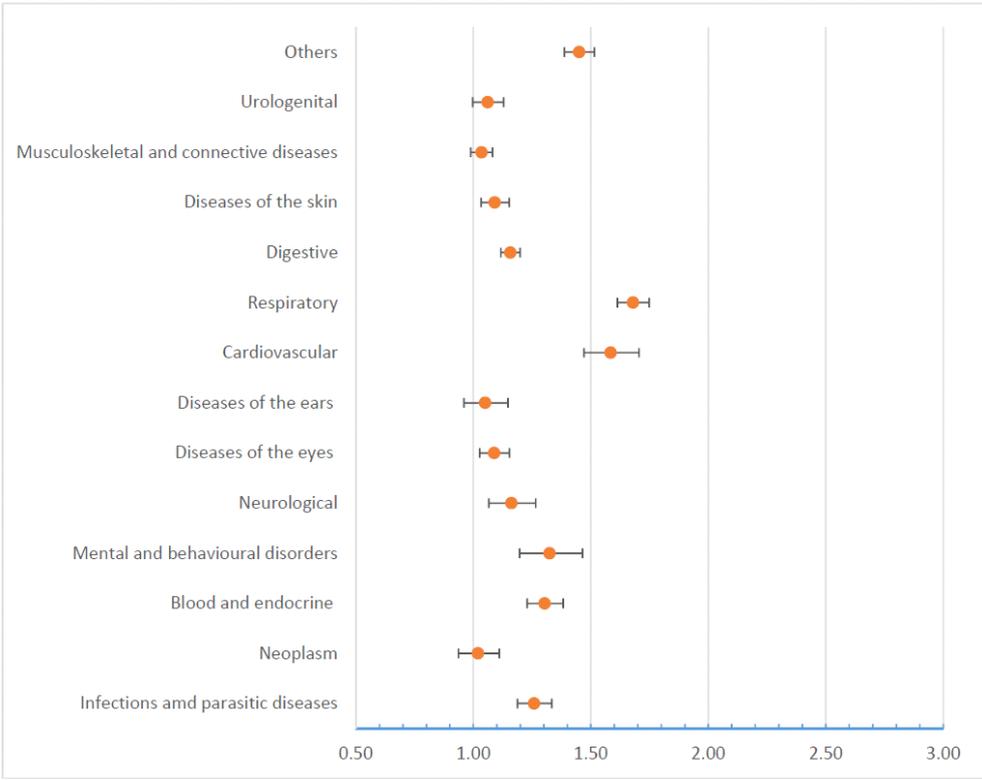
질병군 별로 분석하였을 때 미접종군은 전체 대상자에서 비교했을 때와 동일하게 종양 외 모든 질병군에서 통계적으로 의미있는 위험비를 보였고 1차 접종군과 돌파감염군은 14개 중 11개에서 높은 위험비를 보였다.

<표 4-1> 연구 기간 질병군 별 1회 이상 의료 기관 방문 위험비, 백신 접종 차수 별

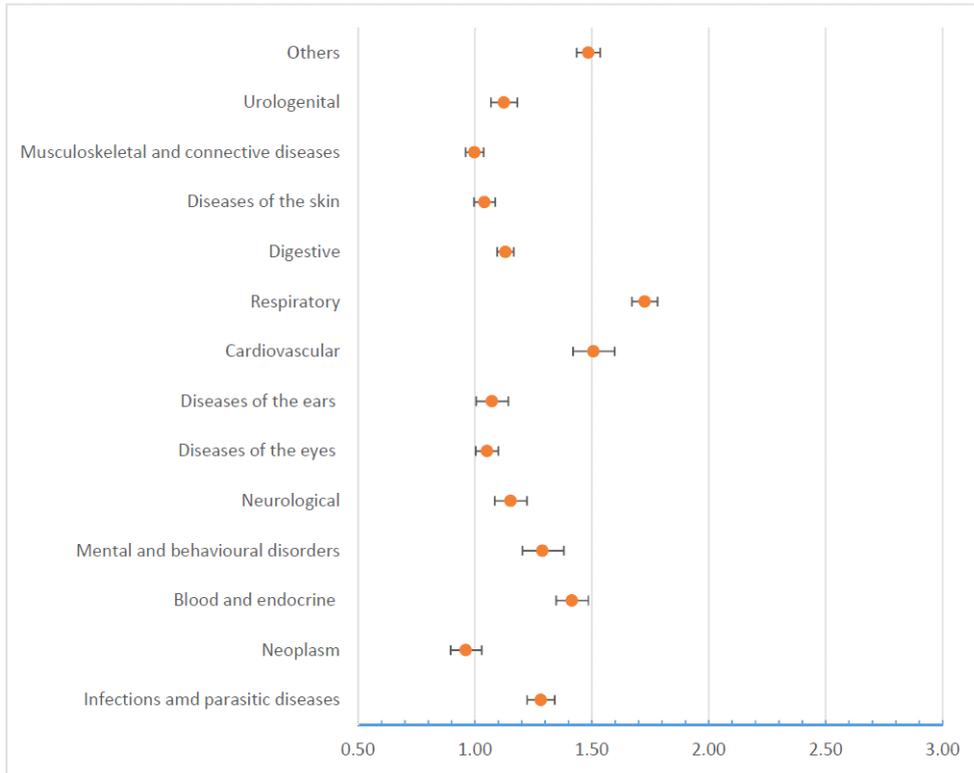
Diagnoses	No vaccination			1st vaccination			2nd vaccination		
	Risk ratio	95% CI (Low)	95% CI (High)	Risk ratio	95% CI (Low)	95% CI (High)	Risk ratio	95% CI (Low)	95% CI (High)
D1 A00-99, B00-99 Infections and parasitic diseases	1.58	1.51	1.65	1.26	1.19	1.33	1.28	1.22	1.34
D2 C00-D48 Neoplasm	1.07	0.99	1.15	1.02	0.94	1.11	0.96	0.90	1.03
D3 D50-89, E00-90 Blood and endocrine	2.11	2.02	2.21	1.30	1.23	1.38	1.41	1.35	1.49
D4 F00-99 Mental and behavioural disorders	1.55	1.43	1.68	1.32	1.20	1.46	1.29	1.20	1.38
D5 G00-99 Neurological	1.46	1.36	1.57	1.16	1.07	1.27	1.15	1.08	1.22
D6 H00-59 Diseases of the eyes	1.17	1.11	1.23	1.09	1.03	1.15	1.05	1.00	1.10
D7 H60-95 Diseases of the ears	1.24	1.15	1.33	1.05	0.96	1.15	1.07	1.01	1.14
D8 I00-99 Cardiovascular	2.19	2.06	2.32	1.58	1.47	1.71	1.51	1.42	1.60
D9 J00-99 Respiratory	2.39	2.32	2.46	1.68	1.61	1.75	1.73	1.67	1.78
D10 K00-93 Digestive	1.52	1.48	1.56	1.16	1.12	1.20	1.13	1.09	1.17
D11 L00-99 Diseases of the skin	1.25	1.20	1.30	1.09	1.03	1.15	1.04	1.00	1.09
D12 M00-99 Musculoskeletal and connective diseases	1.25	1.21	1.30	1.03	0.99	1.08	1.00	0.96	1.04
D13 N00-99 Urogenital	1.25	1.20	1.31	1.06	1.00	1.13	1.12	1.07	1.18
D14 R00-99 Others (NEC: symptoms, signs, and abnormal clinical and laboratory findings)	2.07	2.01	2.14	1.45	1.39	1.51	1.48	1.44	1.54



[그림 4-1] 연구 기간 질병군 별 1회 이상 의료 기관 방문 위험비, 미접종군에서, Forest plot



[그림 4-2] 연구 기간 질병군 별 1회 이상 의료 기관 방문 위험비, 1차 접종군에서, Forest plot



[그림 4-3] 연구 기간 질병군 별 1회 이상 의료 기관 방문 위험비, 돌파감염군에서, Forest plot

118개의 진단과 증상 코드에서는 미접종군에서 73개의 후유증이 환자군에서 일반 대조군에 비교하여 통계적으로 의미있게 위험비가 높았고 1차 접종군에서 60개, 돌파감염군에서 58개에서 높은 위험비를 보였다. 2배 이상의 위험비를 보인 후유증은 미접종 환자군에서 32개였고 그 중 수면장애(2.01, 1.80-2.24), 물질사용장애(2.10, 1.46-3.01), 구내염·식도염(2.10, 1.82-2.43), 변비·설사(2.17, 1.98-2.38), 간기능장애(2.45, 2.30-2.60), 당뇨(2.66, 2.43-2.91), 인후통·흉통(2.71, 2.49-2.94), 기관지확장증(3.36, 1.72-6.59), 성기능장애(4.00, 1.13-14.17), 류마티스성 심질환(6.00, 1.77-20.378) 등의 후유증은 백신을 1회라도 접종 받은 환자군에서는 대조군과 의미 있는 차이를 보이지 않았다. 1차 접종군에서는 21개의 후유증, 돌파감염군에서는 26개의 후유증에서 2배 이상의 위험비를 보였고 미접종군에서는 의미있게 발생하지 않았던 후유증 중 1차 접종군에서는 권태·피로감(2.34, 1.49-3.66)과 심근염(3.16, 1.26-7.92), 돌파감염군에서는 보행장애·운동실조증(2.05, 1.22-3.45), 권태·피로감

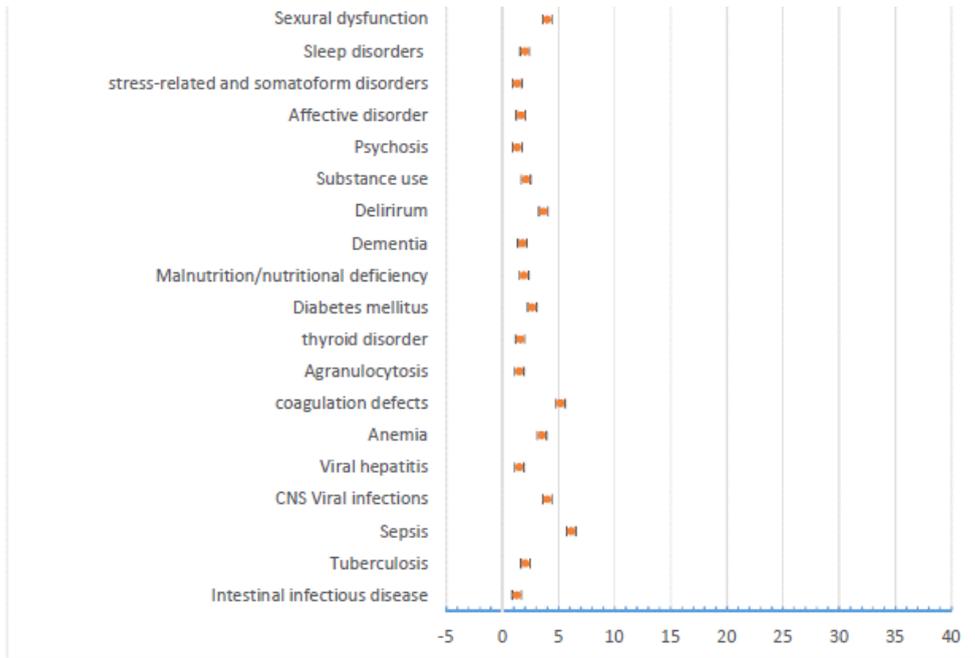
(2.54, 1.87-3.44)과 간질성폐질환(3.00, 1.19-7.56)이 대조군에 비해 2배 이상의 위험비를 보였다.

<표 4-2> 연구 기간 118개 진단, 증상 별 1회 이상 의료 기관 방문 2배 이상 위험비, 백신 접종 차수 별

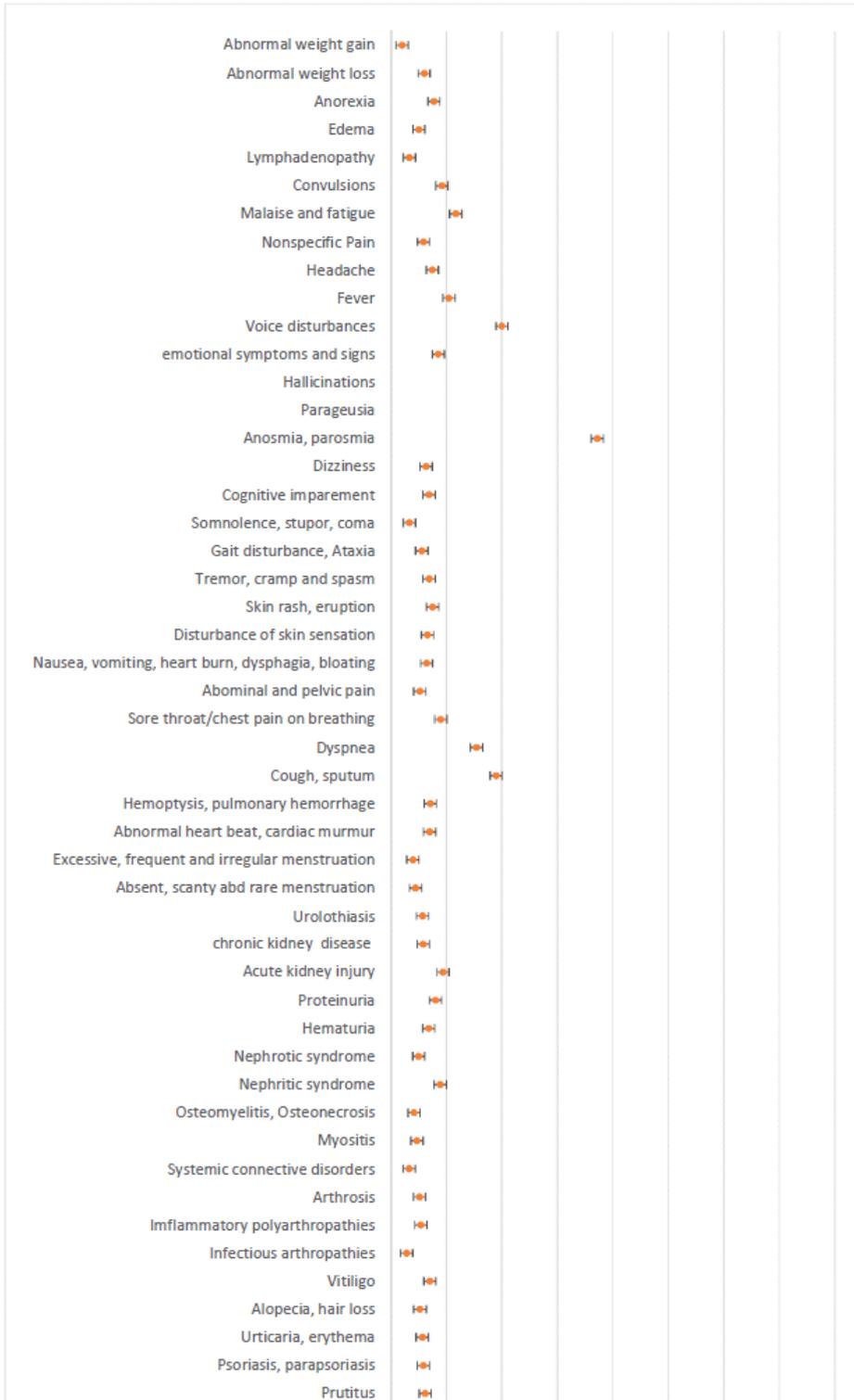
Diagnoses	No vaccination			1st vaccination			2nd vaccination		
	Risk ratio	95% CI (Low)	95% CI (High)	Risk ratio	95% CI (Low)	95% CI (High)	Risk ratio	95% CI (Low)	95% CI (High)
R26, 27 Gait disturbance, Ataxia							2.05	1.22	3.45
F51, G47 Sleep disorders	2.01	1.80	2.24						
A15-19 Tuberculosis	2.05	1.19	3.55	3.20	1.17	8.73			
I50 Heart failure	2.09	1.75	2.50				2.02	1.73	2.36
F10-19 Substance use	2.10	1.46	3.01						
K12, K20 stomatitis, esophagitis	2.10	1.82	2.43						
K590, 591 Constipation, diarrhea	2.17	1.98	2.38						
F20-29 Psychosis							2.26	1.51	3.38
R634 Abnormal weight loss							2.27	1.12	4.62
R53 Malaise and fatigue				2.34	1.49	3.66	2.54	1.87	3.44
K70-77 Hepatitis, hepatic fibrosis, failure	2.45	2.30	2.60						
J45, 46 Asthma	2.63	2.36	2.92				2.10	1.90	2.32
E10-14 Diabetes mellitus	2.66	2.43	2.91						
R07 Sore throat/chest pain on breathing	2.71	2.49	2.94						
R50 Fever	2.80	2.51	3.12	2.09	1.76	2.49	2.24	1.98	2.54
R630 Anorexia	3.00	1.87	4.81				3.38	2.35	4.88
J81 Interstitial pulmonary disease							3.00	1.19	7.56
I40-43 Myocarditis				3.16	1.26	7.92			
J90, 91 Pleural effusion	3.30	2.00	5.45	13.50	3.21	56.77	2.38	1.48	3.83
J47 Bronchiectasis	3.36	1.72	6.59						
D50-64 Anemia	3.51	3.20	3.84	2.17	1.90	2.47	2.44	2.22	2.67
I80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99 Arterial embolism and thrombosis	3.52	2.59	4.79	2.21	1.57	3.11			
F05 Delirium	3.67	1.75	7.66				3.16	1.89	5.30
F52 Sexual dysfunction	4.00	1.13	14.17						
J60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69 Hemoptysis, pulmonary hemorrhage	4.17	2.49	6.97				2.48	1.49	4.11
J40-44 chronic obstructive pulmonary disease	4.66	4.34	5.01	3.20	2.90	3.54	2.87	2.69	3.07
I80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99 coagulation defects	5.17	4.11	6.50	3.45	2.41	4.95	3.25	2.58	4.10
I00-09 Rheumatic heart disease	6.00	1.77	20.37						
A40-41 Sepsis	6.12	4.13	9.06	13.62	5.49	33.78	5.78	3.97	8.41
R05, R093 Cough, sputum	6.83	6.19	7.54	3.79	3.31	4.34	4.36	3.96	4.80
R060 Dyspnea	6.94	5.91	8.15	3.08	2.46	3.86	3.62	3.12	4.21
I80-82 Venous thromboembolism	10.04	8.10	12.46	8.21	5.62	11.98	6.75	5.35	8.51
R430, 431 Anosmia, parosmia	11.94	6.92	20.60	7.43	3.38	16.36	18.62	7.57	45.79
I26 Pulmonary embolism	12.62	8.99	17.72	7.80	4.71	12.93	11.16	7.64	16.32
J96 Respiratory failure	16.51	6.02	45.29				17.52	4.21	72.83
J80 Acute respiratory distress syndrome	24.01	5.84	98.78						
J12-18 Pneumonia	34.97	29.72	41.15	12.81	10.35	15.85	14.48	12.53	16.73
R432 Parageusia									
J93 Pneumothorax									

Abnormal weight gain	■								
Abnormal weight loss	■								
Anorexia	■	■							
Edema	■								
Lymphadenopathy	■								
Convulsions	■								
Malaise and fatigue	■								
Nonspecific Pain	■								
Headache	■								
Fever	■	■							
Voice disturbances	■								
emotional symptoms and signs	■								
Hallucinations	■								
Parageusia									
Anosmia, parosmia							■		
Dizziness	■								
Cognitive imparement	■								
Somnolence, stupor, coma	■								
Gait disturbance, Ataxia	■								
Tremor, cramp and spasm	■								
Skin rash, eruption	■								
Disturbance of skin sensation	■								
Nausea, vomiting, heart burn, dysphagia, bloating	■								
Abominal and pelvic pain	■								
Sore throat/chest pain on breathing	■	■							
Dyspnea			■	■					
Cough, sputum			■	■					
Hemoptysis, pulmonary hemorrhage	■	■							
Abnormal heart beat, cardiac murmur	■								
Excessive, frequent and irregular menstruation	■								
Absent, scanty abd rare menstruation	■								
Urolithiasis	■								
chronic kidney disease	■								
Acute kidney injury	■								
Proteinuria	■								
Hematuria	■								
Nephrotic syndrome	■								
Nephritic syndrome	■								
Osteomyelitis, Osteonecrosis	■								
Myositis	■								
Systemic connective disorders	■								
Arthrosis	■								
Imflamatory polyarthropathies	■								
Infectious arthropathies	■								
Vitiligo	■								
Alopecia, hair loss	■								
Urticaria, erythema	■								
Psoriasis, parapsoriasis	■								
Prutitus	■								

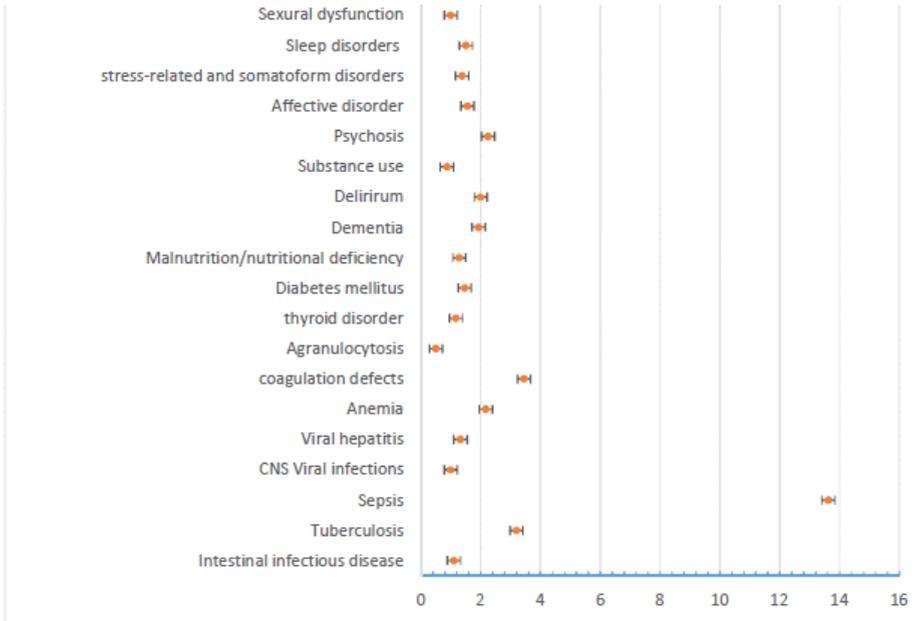




[그림 4-4] 연구 기간 118개 진단, 증상 별 1회 이상 의료 기관 방문 위험비, 미접종군에서, Forest plot1

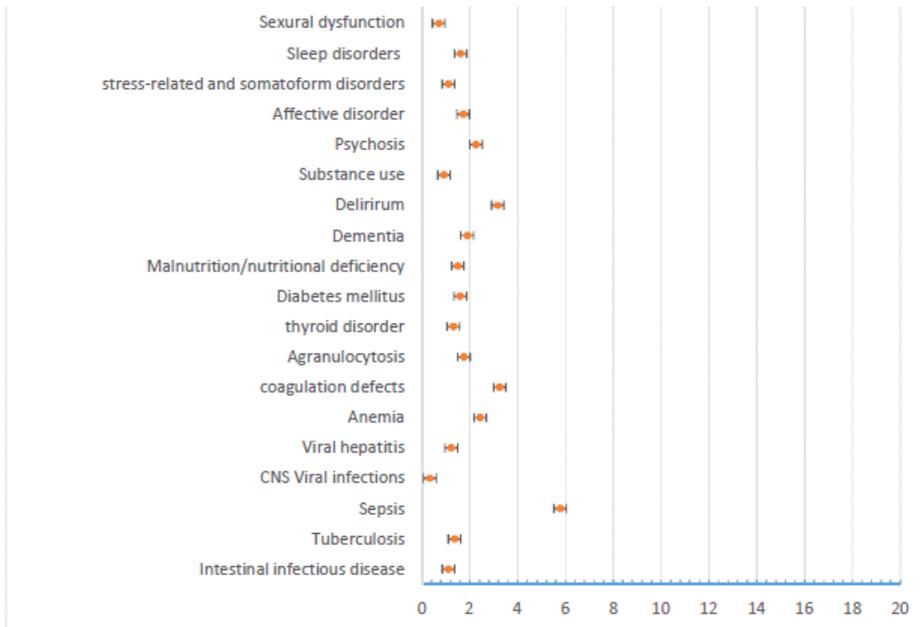


Pancreatitis	II								
Cholecystitis	II								
Hepatitis, hepatic fibrosis, failure	II								
Peritonitis	II								
Constipation, diarrhea	II								
Inflammatory bowel disease	II								
Dyspepsia	II								
Gastritis/peptic ulcer	II								
GERD	II								
stomatitis, esophagitis	II								
Respiratory failure									
Pneumothorax									
Pleural effusion								II	
Lung abscess, pyrothorax									
Interstitial pulmonary disease									
Acute respiratory distress syndrome									
Bronchiectasis	II								
Asthma	II								
chronic obstructive pulmonary disease			II						
Peritonsillar abscess	II								
Pneumonia								II	
Acute upper/lower respiratory infection	II								
Venous thromboembolism						II			
Arterial embolism and thrombosis				II					
Cerebral haemorrhage	II								
Ischaemic stroke or TIA	II								
Heart failure	II								
Arrhythmias	II								
Myocarditis				II					
Endocarditis	II								
Pericarditis	II								
Pulmonary embolism						II			
Ischemic heart disease	II								
Hypertension	II								
Rheumatic heart disease	II								
Hearing loss	II								
Vertigo	II								
Nystagmus									
Visual disturbance and blindness	II								
Strabismus	II								
Optic neuritis	II								
Disorders of retina	II								
conjunctivitis	II								
Myasthenia gravis, myopathy	II								
neuropathies	II								
epilepsy, migraine, other headache syndrome	II								
Multiple sclerosis, demyelinating disease of CNS									
Meningitis, Encephalitis, myelitis, encephalomyelitis	II								
Anxiety disorder	II								
Depression	II								



[그림 4-5] 연구 기간 118개 진단, 증상 별 1회 이상 의료 기관 방문 위험비, 1차 접종군에서, Forest plot





[그림 4-6] 연구 기간 118개 진단, 증상 별 1회 이상 의료 기관 방문 위험비, 돌파감염군에서, Forest plot

델타 변이 유행 기간 코로나19 돌파감염 후유증 연구

제5장 결론 및 제언



제5장 결론 및 제언

코로나19 팬데믹 초기부터 감염 후 일정 기간 지속되는 증상에 대해 후기 염증 혹은 후유증으로 지칭하며 그로 인한 사회적 부담을 우려하는 의견이 있었다.¹⁸ 실제로 최근 많은 연구에서 급성기 이후 경과에 대한 관찰 결과를 보고하였다. 미국의 1,250명의 퇴원 환자를 대상으로 한 코호트 연구에서 15.1%는 재입원이 필요했고 32.6%에서는 호흡곤란, 기침과 후각, 미각 상실 등을 호소하였고 이탈리아의 급성기 생존 환자를 대상으로 평균 60일의 추적 관찰 결과 143명 환자 중 87.4%에서 지속되는 증상 호소가 있었고 그 중 55%에서는 세가지 이상의 증상을 경험하는 것으로 보고되었다. 중국의 1,733명의 생존 환자를 대상으로 진행한 전향적 코호트 연구에서 76% 이상에서 최소한 한 가지 이상의 증상을 호소하였고 피로감과 위약감이 가장 흔한 증상이었다. 그 외 소규모 연구에서도 비슷하게 피로감, 호흡곤란, 스트레스와 불안, 우울, 수면 장애 등이 약 30% 이상에서 보고되었다.¹⁹⁻²³ 백신 접종자와 미접종자 간의 후유증 발생의 위험을 비교한 연구는 많지 않다. 미국의 재향군인병원에서 33,940명의 돌파감염 환자를 감염되지 않은 일반 인구 대조군과 비교하였을 때 1.5배 높은 후유증 발생 위험을 보였으나 백신 미접종자와 비교했을 때는 0.85배로 낮은 발생 위험을 보여 백신 접종의 효과가 후유증 발생에도 긍정적인 영향을 끼치는 관찰 결과를 보고하였다.

본 연구는 델타 변이 유행 기간 코로나19 확진 후 생존한 20세 이상의 성인 136,830명과 성향 점수로 1:1 매칭한 일반인구 대조군을 대상으로 아급성기에 새로이 발생한 후유증을 비교 분석하였다. 확진 후 90일 기간 동안 대조군에 비해 전체 14개 질병 분류 중 13개에서 새로운 질병으로 진료 받은 비율이 높았고 전체 위험비는 1.29배였다. 백신을 1회라도 접종한 환자군에서 백신을 접종 받지 않은 환자군 보다 위험비가 낮았으며 각각 미접종군 1.48배, 1차 접종군 1.17배, 돌파감염군 1.18배였다. 전체 14개 질병 분류 중 미접종군에서 13개, 1차 접종군, 돌파감염군에서 11개 질병 분류에서 의미있는

발생을 보였는데 접종군에서 전반적으로 낮은 위험비를 보인 것은 백신 접종이 후유증의 장기 침범 범위와 위험을 줄여주는 역할을 한다는 가설을 제시하는 결과이다.

118개 진단과 증상 코드를 이용하여 분석하였을 때 백신을 접종 받지 않은 환자군에서 대조군에 비해 수면장애, 물질사용장애, 구내염·식도염, 변비·설사, 간기능장애, 당뇨, 인후통·흉통, 기관지확장증, 성기능장애, 류마티스성 심질환 등이 2배 이상의 위험비를 보였으나, 같은 후유증이 백신을 1회라도 접종 받은 환자군에서는 대조군과 비교하여 의미 있는 차이를 보이지 않았다. 하지만 미접종군에서 의미있는 발생이 없었던 권태·피로감과 심근염이 1차 접종군에서, 보행장애·운동실조증, 권태·피로감과 간질성폐질환이 돌파감염군에서 2배 이상의 높은 위험비를 보였다. 후유증의 증상, 진단 코드를 고려하였을 때 백신 접종의 부작용이 따로 진단되지 않고 코로나19 감염 후 발견되었을 가능성도 고려해야 하겠다.

본 연구는 델타 유행 기간의 성인 확진자 대부분을 대상으로 성향 점수 매칭한 현재 대조군(contemporary control)과 후유증 발생 위험을 비교하여, 코로나19 판데믹으로 인한 마스크 착용, 손 위생 등 개인 위생의 변화 이후 대규모 집단 간 분석이라는 강점이 있다. 또한 건강보험공단 청구 자료와 질병관리청 확진자, 백신 접종력 정보를 결합한 데이터베이스를 이용하여 정확한 진단과 병력, 코로나19 중증도의 가장 중요한 요인 중 하나인 백신 접종력에 기반한 후유증 발생 분석이 가능하였다. 그러나 매칭 과정에서 성별, 나이, 백신 접종력을 우선 조건으로 설정하여 만성 호흡기질환, 만성 신장질환 등의 알려져 있는 코로나19 중증 진행의 위험 요인은 성향 점수 매칭 조건으로 설정할 수 없었다. 또한 28일 내 사망 환자를 제외하고 분석하여 실제보다 적은 수의 후유증이 발생한 것으로 분석했을 수 있겠으며 미접종군과 1차 접종군 대비 돌파감염의 보호 효과를 저평가하였을 가능성이 높겠다.

델타변이 유행 기간 코로나19 확진 후 90일 기간 발생한 아급성기 코로나19 후유증은 거의 모든 질병 분류에서 대조군에 비해 높은 위험을 보였으나 백신 접종은 후유증 발생의 위험을 명확하게 감소시켰다. 지속되는 코로나19 유행과 변이 발생에 대해 후유증의 발생 위험을 지속적으로 모니터링하고 백신 접종의 필요성을 강조하는 것이 필요 하겠다.

델타 변이 유행 기간 코로나19 돌파감염 후유증 연구

참고문헌



참고문헌

1. Paules C, Marston HD, Fauci AS. Coronavirus infections—more than just the common cold. *JAMA*. 2020;323:707-708.
2. Li Q, Guan X, Wu P, et al. Early transmission dynamics in Wuhan, China, of novel coronavirus-infected pneumonia. *N Engl J Med*. 2020;382:1199-1207.
3. Wang D, Hu B, Hu C, et al. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China. *JAMA*. 2020;323:1061-1069.
4. Korea Disease Control and Prevention Agency. Korea COVID-19 Update: for press release. <https://www.kdca.go.kr/board/board.es?mid=a30402000000&bid=0030>. Published 2021. Accessed Jun 4, 2021.
5. Puntmann VO, Carerj ML, Wieters I, et al. Outcomes of cardiovascular magnetic resonance imaging in patients recently recovered from coronavirus disease 2019 (COVID-19). *JAMA Cardiol* 2020;5:1265–1273.
6. Ojo AS, Balogun SA, Williams OT, Ojo OS. Pulmonary fibrosis in COVID-19 survivors: predictive factors and risk reduction strategies. *Pulm Med* 2020;2020:6175964.
7. Pilotto A, Masciocchi S, Volonghi I, et al. Clinical presentation and outcomes of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2-related encephalitis: the ENCOVID multicentre study. *J Infect Dis* 2021;223:28–37.
8. Lodigiani C, Iapichino G, Carenzo L, et al. Venous and arterial thromboembolic complications in COVID-19 patients admitted to an academic hospital in Milan, Italy. *Thromb Res* 2020;191:9–14.
9. Dalager-Pedersen M, Lund LC, Mariager T, et al. Venous thromboembolism and major bleeding in patients with COVID-19: a nationwide population-based cohort study. *Clin Infect Dis* 2021; published online Jan 5.
10. Taquet M, Luciano S, Geddes JR, Harrison PJ. Bidirectional associations between COVID-19 and psychiatric disorder: retrospective cohort studies of 62 354 COVID-19 cases in the USA. *Lancet Psychiatry* 2021;8:130–140.

11. Huang C, Huang L, Wang Y, et al. 6-month consequences of COVID-19 in patients discharged from hospital: a cohort study. *Lancet* 2021;397:220-232.
12. Kim Y, Kim SE, Kim T, Yun KW, Lee SH, Lee E, Seo JW, Jung YH, Chong YP. Preliminary Guidelines for the Clinical Evaluation and Management of Long COVID. *Infect Chemother*. 2022 Sep;54(3):566-597.
13. Wu Q, Zhou L, Sun X, et al. Altered Lipid Metabolism in Recovered SARS Patients Twelve Years after Infection. *Sci Rep*. 2017;7:9110.
14. Hyejin Lee, Ho Kyung Sung, Dokyoung Lee, Yeonmi Choi, Ji Yoon Lee, Jin Yong Lee, Myoung-Don Oh. Comparison of Complications after Coronavirus Disease and Seasonal Influenza, South Korea. *Emerg Infect Dis*. 2022 Feb;28(2):347-353. doi: 10.3201/eid2802.211848.
15. Wei Y, Wang Y, Di Q, et al. Short term exposure to fine particulate matter and hospital admission risks and costs in the Medicare population: time stratified, case crossover study. *Bmj*. 2019;367: l6258.
16. Aubert CE, Schnipper JL, Roumet M, et al. Best Definitions of Multimorbidity to Identify Patients With High Health Care Resource Utilization. *Mayo Clin Proc Innov Qual Outcomes*. 2020;4:40-49.
17. Al-Aly Z, Xie Y, Bowe B. High-dimensional characterization of post-acute sequelae of COVID-19. *Nature*. 2021 Apr 22. doi: 10.1038/s41586-021-03553-9. Epub ahead of print.
18. Datta SD, Talwar A, Lee JT. A proposed framework and timeline of the spectrum of disease due to SARS-CoV-2 infection: illness beyond acute infection and public health implications. *JAMA* 2020;324: 2251-2252.
19. Lund LC, Hallas J, Nielsen H, et al. Post-acute effects of SARS-CoV-2 infection in individuals not requiring hospital admission: a Danish population-based cohort study. *Lancet Infect Dis*. 2021 May 10:S1473-3099(21)00211-5. doi: 10.1016/S1473-3099(21)00211-5. Epub ahead of print.
20. Arnold DT, Hamilton FW, Milne A, Morley AJ, Viner J, Attwood M, Noel A, Gunning S, Hatrick J, Hamilton S, Elvers KT, Hyams C, Bibby A, Moran E, Adamali HI, Dodd JW, Maskell NA, Barratt SL: Patient outcomes after hospitalisation with COVID-19 and implications for follow-up: results from a prospective UK cohort. *Thorax* 76(4): 399-401, 2021.

21. Moreno-Pérez O, Merino E, Leon-Ramirez JM, Andres M, Ramos JM, Arenas-Jiménez J, Asensio S, Sanchez R, Ruiz-Torregrosa P, Galan I, Scholz A, Amo A, González-delaAleja P, Boix V, Gil J: Post-acute COVID-19 syndrome. Incidence and risk factors: A Mediterranean cohort study. *J Infect* 82(3): 378-383, 2021.
22. Halpin SJ, McIvor C, Whyatt G, Adams A, Harvey O, McLean L, Walshaw C, Kemp S, Corrado J, Singh R, Collins T, O'Connor RJ, Sivan M: Postdischarge symptoms and rehabilitation needs in survivors of COVID-19 infection: A cross-sectional evaluation. *J Med Virol* 93(2): 1013-1022, 2021.
23. Jacobs LG, Gourna Paleoudis E, Lesky-Di Bari D, Nyirenda T, Friedman T, Gupta A, Rasouli L, Zetkusic M, Balani B, Ogedegbe C, Bawa H, Berrol L, Qureshi N, Aschner JL: Persistence of symptoms and quality of life at 35 days after hospitalization for COVID-19 infection. *PLoS One* 15(12): e0243882, 2020.
24. Al-Aly Z, Bowe B, Xie Y. Long COVID after breakthrough SARS-CoV-2 infection. *Nat Med.* 2022 Jul;28(7):1461-1467.

연구보고서 NHIMC-2022-PR-015

델타 변이 유행 기간 코로나19 돌파감염 후유증 연구

발행일	2023년 8월 25일
발행인	김성우
편집인	이천균
발행처	국민건강보험 일산병원 연구소
주소	경기도 고양시 일산동구 일산로 100(국민건강보험 일산병원)
전화	031) 900-6972
팩스	0303-3448-7105
인쇄처	백석기획 (031-903-9979)

델타 변이 유행 기간 코로나19 돌파감염 후유증 연구

(우)10444 경기도 고양시 일산동구 일산로 100
대표전화 1577-0013 / FAX 031-900-0049
www.nhimc.or.kr

국민건강보험

National Health
Insurance Service

일산병원

Ilsan Hospital