

연구보고서

NHIMC-2022-PR-022

# 코로나19 감염의 고위험군에서 코로나19 백신 효과 분석

장태익 · 손강주 · 김재영  
박필규 · 최종원 · 이천균

국민건강보험

National Health  
Insurance Service

일산병원

Isan Hospital

연구보고서

NHIMC-2022-PR-022

# 코로나19 감염의 고위험군에서 코로나19 백신 효과 분석

장태익 · 손강주 · 김재영  
박필규 · 최종원 · 이천균

국민건강보험

National Health  
Insurance Service

일산병원

Ilsan Hospital

[저 자]

책임 연구자: 국민건강보험 일산병원 신장내과           장태익  
공동 연구원: 국민건강보험 일산병원 연구분석부       손강주  
                  국민건강보험 일산병원 신장내과       김재영  
                  국민건강보험 일산병원 류마티스내과   박필규  
                  국민건강보험 일산병원 소화기내과   최종원  
                  국민건강보험 일산병원 소화기내과   이천균

연구관리번호	공단 자료관리번호	IRB 번호
NHIMC-2022-PR-022	NHIS-2022-1-649	NHIMC 2022-05-009

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

2019년 12월 시작된 전세계적인 코로나19 유행이 시작된 지 벌써 3년이 경과되었다. 코로나19 질환에 관한 이해가 높아지고 코로나19 백신의 신속한 개발과 보급으로 코로나19의 두려움에서 벗어나 일상 회복으로 점차 전환되어 가는 것은 매우 다행이다. 하지만 만성 질환 환자, 특히 면역이 정상보다 저하된 면역저하 환자들과 같이 코로나19 감염에 특히 취약하거나 중증 감염의 위험이 높은 환자들에게는 여전히 코로나19 감염이 치명적일 수 있기 때문에 이들을 대상으로 한 맞춤 전략은 필수적이라 할 수 있다. 안타깝게도 이들 환자들은 질환 자체의 위중으로 인해 백신 효과나 안전성 분석을 위한 대부분의 기존 임상 연구에서 제외되었거나 현재까지 이들 환자들의 하위분석 결과가 도출되지 않아 이들 환자들에서 백신 접종이 실제로 효과가 있는지에 관하여는 근거가 미약한 실정이다. 이들이 백신 최우선 접종 대상으로 권고되고 있다는 점을 고려하면 백신 효과에 대한 근거에 관한 연구는 매우 의미가 있다.

본 연구는 국민건강보험공단과 질병관리청에서 구축한 K-COV-N cohort 데이터를 이용하여 대표적인 면역 저하질환인 말기신부전, 이식, 간경변, 류마티스관절염 환자들을 대상으로 코로나19 백신이 코로나19 감염 및 중증으로 이행을 예방하는데 매우 효과적임을 확인함으로써 이들 환자들에서 코로나19 백신이 여전히 중요한 방 전략임을 제시하였다. 국내 환자들을 대상으로 하였다는 점, 특히 전국민을 대상으로 하여 비교적 중증 회귀질환임에도 충분한 환자수를 확보할 수 있었다는 점은 본 연구의 또 하나의 장점으로 생각된다.

끝으로 본 보고서에서 저술한 내용은 저자들의 의견이며, 보고서 내용상의 하자가 있는 경우 저자들의 책임으로 국민건강보험 일산병원 연구소의 공식적인 견해가 아님을 밝혀 둔다.

2023년 8월

국민건강보험공단 일산병원장 **김성우**  
일산병원 연구소장 **이천균**



요 약 .....	1
제1장 연구의 배경 및 목적 .....	7
제1절 연구의 배경 및 필요성 .....	9
제2절 연구 목적 .....	11
제3절 기대되는 효과 .....	12
제2장 연구대상 및 방법 .....	13
제1절 연구 자료 및 대상 .....	15
제2절 백신 접종군 및 미접종군 선정 .....	16
제3절 공변량 (Covariates) .....	17
제4절 결과변수 (Outcome variables) .....	19
제5절 통계학적 분석방법 .....	20
제3장 투석 환자에서 코로나19 백신이 코로나19 감염 및 예후에 미치는 영향 .....	21
제1절 대상자 선정 및 일반적 특성 .....	23
제2절 코로나19 백신의 감염 및 중증 감염 예방 효과 .....	26
제3절 하위분석 .....	28
제4장 고형 장기이식 환자에서 코로나19 백신이 코로나19 감염 및 예후에 미치는 영향 .....	31
제1절 대상자 선정 및 일반적 특성 .....	33
제2절 코로나19 백신의 감염 및 중증 감염 예방 효과 .....	37
제3절 하위분석 .....	39

제5장	간경변 환자에서 코로나19 백신이 코로나19 감염 및 예후에 미치는 영향 .....	41
제1절	대상자 선정 및 일반적 특성 .....	43
제2절	코로나19 백신의 감염 및 중증 감염 예방 효과 .....	46
제3절	하위분석 .....	48
제6장	항류마티스 약물치료를 받고 있는 류마티스 관절염환자에서 코로나19 백신이 코로나19 감염 및 예후에 미치는 영향 ....	51
제1절	대상자 선정 및 일반적 특성 .....	53
제2절	코로나19 백신의 감염 및 중증 감염 예방 효과 .....	56
제3절	하위분석 .....	58
제7장	고찰 및 결론 .....	61
제1절	선행연구 고찰 .....	63
제2절	면역 저하자에서 코로나19 백신의 효과 .....	68
제3절	연구의 강점 및 한계 .....	70
제4절	결론 및 제언 .....	71
참고문헌	.....	73

<표 2-1> 공통 동반질환 확인에 사용된 ICD-10 코드 ..... 18

<표 2-2> 간경변 관련 동반질환 확인에 사용된 ICD-10 코드 ..... 18

<표 2-3> 중증 코로나19 감염 결과 변수에 사용된 처치 (EDI) 코드 ..... 19

<표 3-1> 연구 대상자의 일반적 특성 ..... 25

<표 3-2> 백신접종과 코로나19 감염 및 심각한 감염 발생위험과의 연관관계 ... 27

<표 4-1> 연구 대상자의 일반적 특성 ..... 35

<표 4-2> 백신접종과 코로나19 감염 및 심각한 감염 발생위험과의 연관관계 ... 38

<표 5-1> 연구 대상자의 일반적 특성 ..... 45

<표 5-2> 백신접종과 코로나19 감염 및 심각한 감염 발생위험과의 연관관계 ... 47

<표 6-1> 연구 대상자의 일반적 특성 ..... 55

<표 6-2> 백신접종과 코로나19 감염 및 심각한 감염 발생위험과의 연관관계 · 57

[그림 2-1] 연구 방법 개요 .....	17
[그림 3-1] 투석 환자 코호트 구축 개요 .....	24
[그림 3-2] 코로나19 감염에 대한 Kaplan-Meier Curve .....	26
[그림 3-3] 심각한 코로나19 감염에 대한 Kaplan-Meier Curve .....	27
[그림 3-4] 코로나19 백신의 코로나19 감염 발생과의 하위분석 .....	28
[그림 3-5] 코로나19 백신의 심각한 코로나19 감염 발생과의 하위분석 .....	29
[그림 4-1] 고형 장기 이식 환자 코호트 구축 개요 .....	34
[그림 4-2] 코로나19 감염에 대한 Kaplan-Meier Curve .....	37
[그림 4-3] 심각한 코로나19 감염에 대한 Kaplan-Meier Curve .....	38
[그림 4-4] 코로나19 백신의 코로나19 감염 발생과의 하위분석 .....	39
[그림 4-5] 코로나19 백신의 심각한 코로나19 감염 발생과의 하위분석 .....	40
[그림 5-1] 간경변 환자 코호트 구축 개요 .....	44
[그림 5-2] 코로나19 감염에 대한 Kaplan-Meier Curve .....	46
[그림 5-3] 심각한 코로나19 감염에 대한 Kaplan-Meier Curve .....	47
[그림 5-4] 코로나19 백신의 코로나19 감염 발생과의 하위분석 .....	48
[그림 5-5] 코로나19 백신의 심각한 코로나19 감염 발생과의 하위분석 .....	49
[그림 6-1] 류마티스관절염 환자 코호트 구축 개요 .....	54
[그림 6-2] 코로나19 감염에 대한 Kaplan-Meier Curve .....	56
[그림 6-3] 심각한 코로나19 감염에 대한 Kaplan-Meier Curve .....	57
[그림 6-4] 코로나19 백신의 코로나19 감염 발생과의 하위분석 .....	58
[그림 6-5] 코로나19 백신의 심각한 코로나19 감염 발생과의 하위분석 .....	59





코로나19 감염의 고위험군에서 코로나19 백신 효과 분석

# 요약





코로나19 감염의 고위험군에서 코로나19 백신 효과 분석

## 요약

### 1. 연구 배경 및 목적

2019년 12월 시작된 전세계적인 코로나19 유행이 시작된 지 3년이 경과되었다. 코로나19 질환에 관한 이해가 높아지고 코로나19 백신의 신속한 개발과 보급으로 점차 일상으로 회복해 가는 시점이다. 하지만 만성 질환 환자, 특히 면역이 정상보다 저하된 환자와 같이 코로나19 감염에 특히 취약하거나 중증 감염의 위험이 높은 환자들에게는 여전히 코로나19 감염이 치명적일 수 있기 때문에 이들을 대상으로 한 예방 및 치료 전략은 여전히 중요한 이슈이다. 더욱이 이들 환자들은 질환 자체의 위중으로 인해 백신 효과나 안전성 분석을 위한 대부분의 기존 임상 연구에서 제외되었거나 현재까지 이들 환자들의 하위분석 결과가 도출되지 않아 이들 환자에서 백신 접종으로 인한 실제적 효과에 대한 근거가 미약한 실정이다. 이들이 백신 최우선 접종 대상으로 권고 되고 있다는 점을 고려하면 백신 효과에 대한 근거를 마련하기 위한 추가적 연구가 더욱 필요하다.

이에 본 연구에서는 국민건강보험공단과 질병관리청에서 구축한 K-COV-N cohort 데이터를 이용하여 대표적인 면역 저하질환인 말기신부전, 이식, 간경변, 류마티스관절염 환자들을 대상으로 코로나19 백신이 코로나19 감염 및 중증으로 이행을 예방하는데 어떤 영향이 있는지 규명하고자 한다.

### 2. 연구 방법 및 결과

본 연구를 위해 국내 코로나19 백신 접종 시작일인 2021년 2월 26일을 기준으로 투석을 받고 있는 말기신부전 환자, 고형 장기를 이식 받은 이식 환자, 간경변 환자, 항류마티스약물 치료를 받고 있는 류마티스관절염 환자를 선별한 후 2021년 12월 31일

까지 추적관찰하며 코로나19 백신 접종에 따른 코로나19 감염 및 심각한 감염의 발생위험을 성향점수매칭법과 Cox 비례위험모형을 이용해 분석하였다. 심각한 감염은 산소치료, extracorporeal membrane oxygenation (ECMO), continuous renal replacement therapy (CRRT)를 필요로 하였거나 코로나-19 관련 사망 (코로나19로 입원 중 사망하였거나 확진 이후 28일 이내 사망한 경우)의 복합 사건으로 정의하였다.

#### 1) 투석 환자

14,498명의 백신 접종군과 14,498명의 백신 미접종군이 포함된 총 28,996명 중 375명 (2.6%)에서 코로나19 감염이 발생하였고 이 중 144명 (38.4%)에서 심각한 코로나19 감염이 발생하였다. 코로나19 백신 접종군은 미접종군과 비교하여 47% (위험도 0.47, 95% 신뢰구간 0.38-0.58),  $P < 0.001$ ) 감염 위험이 낮았고, 중증화 위험을 68% (위험도 0.32, 95% 신뢰구간 0.20-0.49),  $P < 0.001$ ) 감소시키는 것으로 분석되었다.

#### 2) 고형 장기 이식 환자

6,408명의 백신 접종군과 6,408명의 백신 미접종군이 포함된 총 12,816명 중 155명 (1.2%)에서 코로나19 감염이 발생하였고 이 중 73명 (47.1%)에서 심각한 코로나19 감염이 발생하였다. 코로나19 백신 접종군은 미접종군과 비교하여 58% (위험도 0.42, 95% 신뢰구간 0.30-0.60),  $P < 0.001$ ) 감염 위험이 낮았고, 중증화 위험을 49% (위험도 0.51, 95% 신뢰구간 0.31-0.82),  $P=0.006$ ) 감소시키는 것으로 분석되었다.

#### 3) 간경변 환자

24,284명의 백신 접종군과 24,284명의 백신 미접종군이 포함된 총 48,568명 중 490명 (1.0%)에서 코로나19 감염이 발생하였고 이 중 100명 (20.4%)에서 심각한 코로나19 감염이 발생하였다. 코로나19 백신 접종군은 미접종군과 비교하여 51% (위험도 0.49, 95% 신뢰구간 0.40-0.59),  $P < 0.001$ ) 감염 위험이 낮았고, 중증화 위험을 84% (위험도 0.16, 95% 신뢰구간 0.10-0.28),  $P < 0.001$ ) 감소시키는 것으로 분석되었다.

#### 4) 류마티스관절염 환자

9,965명의 백신 접종군과 9,965명의 백신 미접종군이 포함된 총 19,930명 중 200명 (1.0%)에서 코로나19 감염이 발생하였고 이 중 66명 (33.0%)에서 심각한 코로나19 감염이 발생하였다. 코로나19 백신 접종군은 미접종군과 비교하여 49% (위험도 0.51,

95% 신뢰구간 0.38-0.69),  $P < 0.001$ ) 감염 위험이 낮았고, 중증화 위험을 78% (위험도 0.22, 95% 신뢰구간 0.11-0.41),  $P < 0.001$ ) 감소시키는 것으로 분석되었다.

### 3. 결론 및 제언

국민건강보험공단과 질병관리청 자료를 연계하여 구축한 K-COV-N cohort를 이용하여 시행된 본 연구를 통해 국내 면역 저하 환자들에서 코로나19 백신이 코로나19 감염 및 중증 질환으로의 이행에 예방 효과가 있음을 확인하였다. 본 연구에 포함된 투석 환자, 고형 장기 이식 환자, 간경변 및 항류마티스약물 치료를 받고 있는 류마티스 관절염 환자 등이 코로나19 감염에 취약하고 중증 감염의 위험이 특히 높은 대상자들로 초기부터 적극적인 백신 접종의 최우선군으로 고려되었으나 실제로 대규모 임상연구에는 포함되지 않아 접종의 근거는 명확하지 않았다는 점을 고려하면, real-world data를 바탕으로 시행된 본 연구 결과를 통해 이들 환자들에서 코로나19 백신의 감염 및 중증화 예방 효과를 확인하는 한편, 향후 코로나19 백신 접종에 관한 최적화된 정책 수립에 근거 자료로서 의미를 가질 것으로 기대된다.



## 제1장 연구의 배경 및 목적

제1절 연구의 배경 및 필요성	9
제2절 연구 목적	11
제3절 기대되는 효과	12







# 제 1 장

## 연구의 배경 및 목적

### 제1절 연구의 배경 및 필요성

2019년 12월 최초로 확인되었던 coronavirus disease (COVID-19, 이하 코로나19)는 severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) 감염에 의해 유발되며 호흡기 비말 전파를 통해 사람간 전염되는 것으로 밝혀졌다. 발열, 오한, 상기도 감염 관련 증상들이나 두통, 피로, 근육통, 구토 및 설사, 그리고 미각 혹은 후각의 상실 등의 증상들을 유발하는 것으로 알려져 있는 코로나19는 많은 경우 자연적으로 호전되는 것으로 알려져 있으나, SARS-CoV-2의 전파로 인한 전세계적인 대유행은 2021년 11월까지 전 세계적으로 2억 5천만 명 이상의 코로나19 확진자를 발생시켰고, 그 가운데 400만 명 이상이 사망한 바 있다. 코로나19와 그 합병증으로 인한 유행률과 사망률, 대규모의 사회-경제적 혼란에 대응하고자 2020년 5월 미국 정부는 코로나19 백신의 개발, 생산, 공급을 가속화하기 위한 Operation Warp Speed를 발표했고, 미국 식품의약국 (US Food and Drug Administration, FDA)으로부터 승인되지 않은 상태의 약제를 재난 상황과 같은 공중 보건 위기 기간 동안 사용을 가능하게 하는 긴급 사용 허가 (emergency use authorization, EUA)가 개발된 코로나19 백신들에 적용되었다. 결과적으로 SARS-CoV-2에 대한 예방 접종은 역사상 유례없는 속도로 개발 및 사용되었고, <sup>1, 2</sup> BNT162b2 (화이자-바이오엔테크), mRNA-1273 (모더나)와 같은 새로운 기술을 바탕으로 한 nucleoside-modified messenger RNA (mRNA) 백신이 우선적으로 사용되기 시작하였다. 해당 백신들은 지질 입자로 포장된 mRNA를 포함하고 있어 수용체 세포로 전달되어 SARS-CoV-2 스파이크 단백질의 발현을 허용하고 이에 따라 스파이크 단백질에 대한 면역 반응이 유발되어 코로나19에 대한 보호 효과가 나타난다.<sup>3</sup> 이후 Ad26.COV2.S (얀센) 및 AZD1222 (아스트라제네카)와 같은 바이러스 벡터 백신이 개발되어 승인되었으며 국내에도 도입되어 환자들에게 접종된 바 있다.<sup>4</sup> mRNA나 바이러스 벡터 백신 모두 실제 바이러스를 포함하고

있지 않기 때문에, 백신 투여로 인한 코로나19 발생은 불가능하다. 다양한 임상 시험을 통해 해당 백신들의 효능과 안정성을 평가하고자 하는 시도들이 이루어졌으며, 백신의 종류와 이전 감염 상태와 무관하게 접종 받은 대상자들에서 높은 혈청 항체 양성 전환율이 확인된 바 있다.<sup>5, 6</sup>

그러나 코로나19 백신의 EUA가 결정되고 승인되어 일반인에게 적기에 사용될 수 있었던 근거를 제시한 임상 시험들은 여러 기저 질환들로 인해 면역 기능이 저하된 환자들을 배제하고 상대적으로 건강한 성인만을 포함하여 연구가 이루어졌다. 따라서 해당 면역 저하 환자들에서 백신의 효능과 안전성에 대한 자료는 여전히 부족하다고 할 수 있다. 2013년에 이루어진 설문에 기반한 조사에 따르면 미국 성인 중 약 3%가 면역 저하 환자로 답변한 바 있고, 최근 다양한 치료의 발전에 따른 기대 수명의 증가로 면역 저하 환자들의 유병률은 더욱 증가하였을 것으로 추정된다.<sup>7</sup> 한편 면역 저하 환자들에서 SARS-CoV-2 감염에 따른 중증 코로나19로의 이행에 관한 위험도와 높은 사망률에 관한 보고들로 인해 상대적으로 효과 및 안전성에 관한 충분한 근거가 부족한 상태에서 면역 저하 환자들에게 예방 접종이 우선적으로 권고되었고 이러한 정책적 결정은 국내에서도 동일하게 이루어졌다. 일반 인구에 비해 면역 저하 환자들은 기저 질환이나 투약 받고 있는 약물들의 영향으로 인한 면역 시스템의 억제 또는 과도한 활성화가 이루어질 수 있고, 앞서 언급된 바와 같이 중증 감염으로 악화되거나 바이러스 전달 기간이 장기화될 수 있기 때문에 일반 인구에서와 상이할 수 있는 해당 환자에서의 백신의 효과와 안전성에 관하여서는 추가적인 연구들이 필요한 실정이다.<sup>8, 9</sup> 특히 투석 치료를 받는 말기신부전 환자들의 경우 반복적인 의료 기관 방문이 불가피하고, 저하된 신기능으로 인해 유발된 면역 기능 장애, 그리고 말기신부전과 연관된 다양한 기저 질환의 동반으로 인해 코로나19 발생시의 질병 악화에 관한 위험이 높고, 일반 인구에 비해 코로나19 감염과 연관된 중증화, 입원 및 사망률의 증가와의 연관성이 보고된 바 있다.<sup>10</sup> 이를 뒷받침하는 초기 대유행 시기에 이루어진 대규모 전향적 연구의 결과로 저하된 신기능은 코로나19 관련 사망과 위험비 3.69로 높은 연관성을 보임이 확인된 바도 있다.<sup>11</sup> 또한 간 질환을 가진 환자들, 특히 간경변 환자들 역시 코로나19 감염에 따른 입원의 고위험군으로 잘 알려져 있으며, 일반 인구에 비해 감염에 따른 인공 호흡기 치료를 요하게 될 가능성이 높고 사망률의 위험 역시 일반 인구에 비해 매우 높음이 보고된 바 있다.<sup>11</sup> 한편 장기 이식을 받은 이식 환자들은 거부 반응을 낮추기 위한 장기간의 면역 억제 치료가 필요하며, 해당 환자들에서도 마찬가지로 중증 코로나19 질환의 위험과 이로 인한 불량한 예후가 보고된 바 있다.<sup>12</sup> 비슷한 이유에서

질병 활성의 조절을 위한 항류마티스약제 투약 유지가 필요한 자가 면역 질환 혹은 류마티스 질환으로 치료받는 환자들 역시 나이, 성별을 고려하여 대조군과 비교 분석한 연구에서 코로나19 감염으로 더욱 나쁜 질병 경과를 보임이 보고되었다.<sup>13</sup>

독감 백신 및 폐렴 구균 백신과 같은 기존의 여러 예방 접종들의 경우 면역 기능이 저하된 환자들에서 백신의 효능이 다양하게 나타난다는 것이 알려진 바 있다. 이는 백신 종류, 기저 질환, 그리고 투약 중인 약제 등의 요인에 따라 예방 효과가 달라질 수 있기 때문이며, 일례로 장기 이식 환자들을 대상으로 한 독감 예방 접종의 면역학적 효능에 대한 메타분석에서, 6개월 이내에 이식을 받은 경우나 anti-metabolite 제제를 투여한 경우, 혹은 폐 이식을 받은 경우에 예방접종 이후 낮은 항체 생성과 연관됨이 관찰되었다.<sup>14</sup> 또 다른 연구에서 암 환자, 장기 이식 환자, 류마티스 질환을 가진 환자 중 rituximab과 같은 anti-CD20 기반 면역억제제를 투여하는 환자들에서 독감 예방 접종 후 항체 반응이 감소하는 것이 확인되기도 하였다.<sup>15, 16</sup> 그러나 현재까지 면역 기능이 저하된 환자 집단에서의 감염 예방을 위한 코로나19 관련 백신의 효과에 관한 체계적 연구들은 많지 않은 실정이며, 향후에도 예방 접종 효과 분석을 위한 면역저하자들을 대상으로 한 임상 시험에 기반한 연구는 여전히 제한적일 것이라는 예상을 고려하면 real-world data를 활용한 대규모 관찰 연구가 더욱 필요하다고 할 수 있다.

## 제2절 연구 목적

이에 본 연구에서는 국내 면역 저하 환자들을 대상으로 코로나19 백신 접종 여부에 따라 코로나19 감염, 중증 코로나19 감염, 코로나19로 인한 사망 위험의 차이를 분석하고자 한다. 분석 대상으로 투석 치료를 유지중인 말기신질환 환자, 고형 장기 이식 환자, 간경변 환자와 항류마티스약물 (disease-modifying anti-rheumatic drugs, DMARDs)을 투약중인 류마티스관절염 환자들을 포함하였으며 국민건강보험공단 자료와 질병관리청의 코로나19 백신 및 확진 정보 데이터의 연계를 바탕으로 해당 면역 저하 환자들에서 이루어진 코로나19 백신의 효과에 관해 분석하고자 하였다.

### 제3절 기대되는 효과

국내 면역 저하 환자들을 대상으로 구축된 real-world data 분석을 통해 코로나19 백신 접종에 따른 감염 및 중증 감염 예방 효과를 확인한다면, 기존 임상 시험에서 제외됨으로 인해 이들 환자에서 부족하였던 백신 접종의 이론적 근거와 정당성을 제시할 수 있는 기초자료가 될 것으로 기대된다. 특히 향후 코로나19 백신 접종이 추가적으로 혹은 정기적인 접종이 예상되는 바, 이들 환자들에서 백신 접종의 효용성에 관한 근거자료로 본 연구의 결과들이 활용될 수 있을 것으로 기대된다.

## 제2장 연구대상 및 방법

제1절 연구 자료 및 대상	15
제2절 백신 접종군 및 미접종군 선정	16
제3절 공변량 (Covariates)	17
제4절 결과변수 (Outcome variables)	19
제5절 통계학적 분석방법	20





## 제2장 연구대상 및 방법

### 제1절 연구 자료 및 대상

#### 1. K-COV-N cohort

본 연구는 국민건강보험공단과 질병관리청이 코로나19로 인한 건강피해 분석 및 적극적인 감염병 예방·치료법 개발 등 학술연구 활성화를 위해 구축한 코로나19 환자 DB인 K-COV-N (Korea Disease Control and Prevention Agency-COVID19-National Health Insurance Service) cohort를 이용하여 분석하였다. 본 DB에는 질병관리청에서 제공하는 코로나19 확진일을 포함한 확진자 DB와 코로나19 백신 접종 일자, 접종차수, 접종 백신명이 포함된 백신접종 DB를 포함하며 대상자의 역학자료 (나이, 성별, 소득분위, 지역) 및 동반질환, 입원 및 사망 자료는 국민건강보험공단 데이터가 사용되었다.

#### 2. 연구 대상자

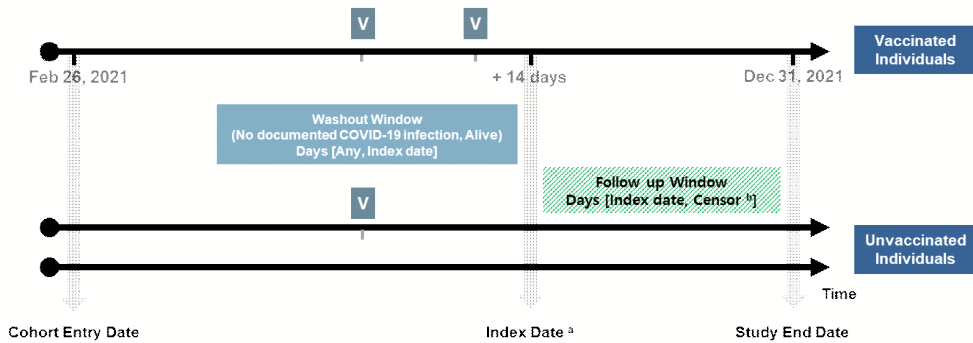
본 연구에서는 코로나19 감염의 고위험군으로 투석을 받고 있는 말기신질환 환자, 고형 장기를 이식받은 이식 환자, 간경변 환자, 항류마티스약물 (Disease Modifying Antirheumatic Drugs, DMARDs) 치료를 받고 있는 류마티스관절염 환자를 대상으로 선정하였다.

투석 (혈액투석, V001; 복막투석 V003), 고형 장기 이식 (신장 V005, 간 V013, 췌장 V014, 심장 V015, 폐 V277) 및 류마티스관절염 (V223) 환자의 선정은 해당하는 질환군의 산정특례코드를 이용하였으며 간경변 환자는 코호트 진입 이전 1년간 외래 진단명인 경우 2회, 입원 진단명인 경우 1회의 해당 ICD-10 code (K702, K703, K717, K74, K761, K765, K766)를 확인하여 선정하였다. 국내에서는 2021년 2월 26일부터 코로나19 백신 접종이 시작되었기에 해당일을 코호트 진입일 (cohort entry date)로 간주하였다.



## 제2절 백신 접종군 및 미접종군 선정

국내에 코로나19 백신 접종이 시작된 2021년 2월 26일 (cohort entry date) 기준으로 4개 대상 질환별로 각각의 코호트를 구축하였다. 해당일에서 (1) 혈액투석이나 복막투석을 받고 있는 20세 이상 성인 환자; (2) 5개 고형 장기 이식을 받은 18세 이상 성인 환자; (3) 18세 이상 성인 간경변 환자; (4) 18세 이상 류마티스관절염 환자 중 이전 6개월 동안 한번이라도 DMARDs 처방을 받은 환자를 먼저 선별하였고 이중 코호트 진입 이전 사망하였거나 코로나19에 감염되었던 환자, 그리고 주요 보정변수의 누락이 있었던 대상자는 제외하였다. Case-control 연구 방법에 따라 남은 대상자를 백신 접종군과 미접종군으로 분류하기 위해, 백신 종류에 따른 권고 횟수에 따라 BNT162b2 (Pfizer-BioNTech), mRNA-1273 (Moderna), 이나 ChAdOx1 nCov-19 (AstraZeneca) 백신을 접종하였거나 교차 접종 한 경우에는 2차 접종 후 2주 경과 후, 그리고 Ad26.COV2.S (Janssen)의 경우에는 1차 접종 후 2주 경과 한 시점 (백신 접종 완료일로 정의함; index date)에서 백신 접종을 완료한 것으로 간주하였다 (백신 접종군). 본 연구의 종료일인 2021년 12월 31일까지 접종을 미완료 하였거나 전혀 접종하지 않은 대상자를 백신 비접종군으로 정의하였다. 백신 접종 효과 분석을 위한 무작위배정 임상시험 방식을 재현하기 위해 코호트 진입시의 대상군의 기본 정보를 이용해 추정된 성향 점수를 이용하여 백신 접종군과 미접종군을 1:1로 매칭한 후 백신 미접종군은 매칭된 접종군의 접종 완료일을 index date로 무작위 배정받았다. 이 중 코호트 진입일 (cohort entry date) 이후 백신 접종 완료일 (index date)사이 기간동안 코로나19에 새롭게 감염되었거나 사망한 대상자와 이 들과 매칭된 동수의 대상자를 추가로 제거하여 최종 분석에 이용하였다. 대상자들은 백신 접종 완료일 (index date)로부터 연구종료일 (2021년 12월 31일), 사망 혹은 해당 결과 사건 (outcome events) 일까지 추적 관찰하였다.



[그림 2-1] 연구 방법 개요

- 1) Patients were considered vaccinated at 2 weeks after their second dose of ChadOx1 nCoV-19 (AstraZeneca), BNT162b2 (Pfizer-BioNTech) or mRNA-1273 (Moderna) or 2 weeks after receiving Ad26.COVS.2 (Janssen) vaccine.
- 2) Censored at earliest of outcome, death, or end of the study period.

### 제3절 공변량 (Covariates)

백신 접종군과 미접종군 간의 백신 접종 유무 혹은 코로나 19 감염이나 이로 인한 중증 감염으로의 이행에 영향을 줄 수 있는 변수들을 공변량으로 선택하여 코호트 진입시의 대상군의 기본 정보를 이용해 추정된 성향 점수를 이용하여 매칭하였다.

대상자의 역학자료 (나이, 성별, 소득분위, 지역) 및 동반질환이 4개의 각 코호트에 공통적으로 포함되었으며 (1) 투석 코호트에서는 투석의 종류 및 투석 기간; (2) 이식 코호트에서는 이식 장기의 종류, 이식 경과 시간, 면역억제제 종류; (3) 간경변 코호트에서는 동반되어 있는 간질환 및 간경변 합병증 질환; (4) 류마티스관절염 코호트에서는 류마티스관절염 이환기간 및 DMARDs의 종류가 추가적으로 포함되었다. 소득분위는 해당 연도의 전체 국민의 소득분포에 따라 4분위수로 나누어 구분하였고 의료급여 대상자는 최 하위 4분위에 포함하였다. 고혈압, 당뇨병, 허혈성 심질환, 심부전증, 반신마비, 치매, 간질환, 만성폐질환, 결체조직질환, 위궤양성질환, 만성신질환 및 암의 동반질환 여부는 국민건강보험공단의 진료 데이터의 상병 내역 (입원 및 외래)을 이용하였으며, ICD-10 코드를 통해 진단명 (주진단명 + 부진단명 5개)을 확인 하였다. 각 검진일 이전 5년동안 입원 진단에서는 최소 2번, 외래 진단에서는 최소 2번 이상 진단된 경우 해당 질환을 동반한 것으로 간주하였다.

<표 2-1> 공통 동반질환 확인에 사용된 ICD-10 코드

Conditions	ICD-10 code
Hypertension	I10-13, I15
Diabetes	E10-14
Ischemic heart disease	I20-25
Heart failure	I50
Cerebrovascular disease	I60-I69
Hemiplegia	G04.1, G11.4, G80.1, G81, G82, G83.0-4, G83.9
Dementia	F00, F01, F03, G30
Liver disease	B18, I85, I86.4, I98.2, K70.3, K70.4, K71.1, K71.3, K71.4, K71.5, K71.7, K72.1, K72.9, K73, K74.3-6, Z94.4
Chronic pulmonary disease	J42-J47, J60-67, J70.1, J70.3
Connective tissue disease	M05, M06, M30-36, M45
Peptic ulcer disease	K25-28
Chronic kidney disease	N18, T86.1, Z94.0, Z49.1, Z49.2, Z99.2
Malignancy	C00~97

<표 2-2> 간경변 관련 동반질환 확인에 사용된 ICD-10 코드

Conditions	ICD-10 code
Chronic viral hepatitis	B18, B19
Alcoholic liver disease	K70
Nonalcoholic fatty liver disease	K76.0
Autoimmune hepatitis	K75.4
Primary and secondary biliary cirrhosis	K74.3, K74.4, K74.5
Primary sclerosing cholangitis	K83.0
Varix	I850, I859, I864
Ascites	R18, K7031
Hepatic encephalopathy	G934, K7290, K7291

## 제4절 결과변수 (Outcome variables)

코로나19 백신 효과 분석에 사용된 본 연구의 일차 결과변수 (일차사건)는 다음과 같이 정의하였다.

- 1) 코로나19 감염 (COVID-19 infection): 코로나19 확진일
- 2) 심각한 코로나19 감염 (Serious COVID-19 infection): 중증 감염 (severe infection) 혹은 코로나-19 관련 사망의 복합사건  
중증 감염은 코로나19로 인한 폐, 심장, 신장의 기능 장애를 동반한 경우로 산소 치료, extracorporeal membrane oxygenation (ECMO)나 continuous renal replacement therapy (CRRT)를 시행한 것으로 정의하였으며 코로나-19 관련 사망은 코로나19로 입원 중 사망하였거나 확진일 이후 28일 이내 사망한 경우로 정의하였다.

이차 결과 변수 (이차사건)로는 심각한 코로나19 감염 결과변수에 포함된 중증 감염 (severe infection)과 코로나-19 관련 사망을 각각 분석하였다.

<표 2-3> 중증 코로나19 감염 결과 변수에 사용된 처치 (EDI) 코드

Conditions	Procedure (EDI) code
Oxygen Inhalation	M0040
Artificial Ventilation (High flow O2/Ventilator)	M0046, M5830, M5850, M5857, M5858, M5860
Extracorporeal membrane oxygenation (ECMO)	O1901-6
continuous renal replacement therapy (CRRT)	O7031-5

## 제5절 통계학적 분석방법

### 1. 대상자 비교

코로나19 백신 접종군이 미접종군에 비교하여 코로나19 감염 및 심각한 감염에 미치는 영향을 분석하기 위해 1:1 로 성향점수 매칭하였으며 두 그룹 간의 표준화된 평균 차이 (standardized mean difference)가 10% 미만인 경우 두 그룹사이 혼란변수의 균형을 이룬 것으로 간주하였다. 대상자의 일반적 특성을 비교하기 위해 범주형 자료는 퍼센트 (%)로, 연속형 자료는 평균 (표준편차)로 기술하였다. 나누어

### 2. 결과 분석

코로나19 백신 사용으로 인한 코로나19 감염 및 심각한 감염과의 연관 관계를 분석하기 위해 Cox 비례위험모형을 사용하였다. 각 대상자의 추적관찰 시작일 (index date)로부터 사건 발생, 사망 혹은 연구 종료일 (2021년 12월 31일) 중 더 빠른 시점까지 추적관찰 하였다. 각 사건의 위험도는 코로나19 백신 미접종군과 비교한 hazards ratio 및 95% 신뢰구간으로 기술하였다.

### 3. 하위분석 (Subgroup analysis)

전체 대상자에서 분석한 코로나19 백신 접종으로 인한 감염 및 심각한 감염 예방과 연관성이 다양한 하위 대상군에서도 동일하게 적용되는지 검증하기 위해 4개의 코호트 모두에서 나이, 성별, 동반질환 (당뇨병, 허혈성 심질환) 유무에 따라 하위분석을 진행하였으며 각 코호트 특성에 따라 (1) 투석 코호트에서는 투석 기간; (2) 이식 코호트에서는 이식 장기의 종류 및 이식 후 경과 시간; (3) 간경변 코호트에서는 만성 바이러스 간염 및 알코올성 간질환의 동반 유무; (4) 류마티스관절염 코호트에서는 류마티스관절염 이환 기간에 따라 하위분석을 시행하였다.

### 4. 통계분석 프로그램

모든 통계 분석은 SAS 9.4 version (SAS institute, Cary, NC, USA)을 이용하였다.

## 제3장 투석 환자에서 코로나19 백신이 코로나19 감염 및 예후에 미치는 영향

제1절 대상자 선정 및 일반적 특성	23
제2절 코로나19 백신의 감염 및 중증 감염 예방 효과	26
제3절 하위분석	28





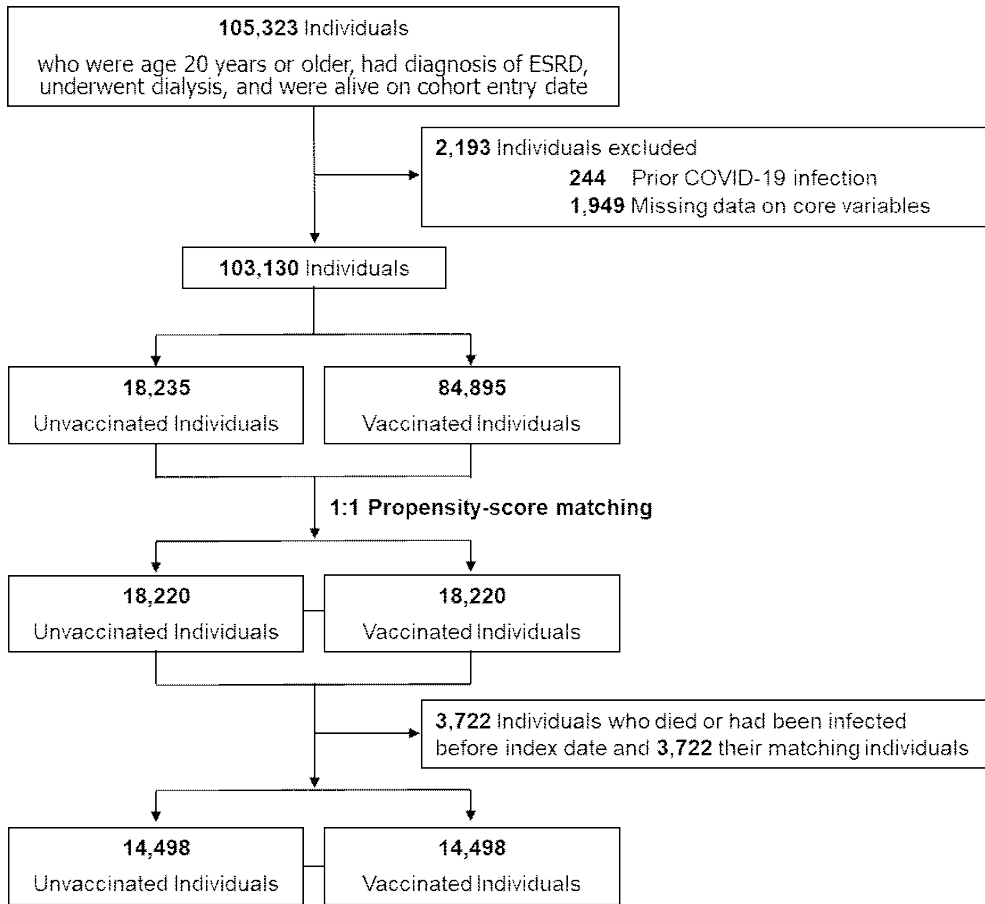
# 제3장

## 투석 환자에서 코로나19 백신이 코로나19 감염 및 예후에 미치는 영향

### 제1절 대상자 선정 및 일반적 특성

국내에 코로나19 백신 접종이 시작된 2021년 2월 26일 (cohort entry date) 기준으로 혈액투석 혹은 복막투석 중인 20세 이상 성인 말기신부전 환자 105,323명을 먼저 선별하였다. 2021년 2월 26일부터 2021년 12월 31일까지 백신 접종에 따른 코로나19 전체 혹은 심각한 감염과의 연관성을 분석하고자 먼저 코호트 진입 이전 코로나19에 감염되었던 244명과 백신 정보 나 주요 보정변수 (표 3-1 참조)가 누락된 1,949명을 제외하였다. 연구종료일인 2021년 12월 31일까지 남은 103,130명중 84,895명 (82.3%)은 백신 접종을 완료하였고 나머지 18,235명 (17.7%)은 접종을 미완료 하였거나 전혀 접종하지 않았다. 백신 종류에 따른 권고 횟수에 따라 BNT162b2 (Pfizer-BioNTech), mRNA-1273 (Moderna), 이나 ChAdOx1 nCov-19 (AstraZeneca) 백신을 접종하였거나 교차 접종 한 경우에는 2차 접종 후 2주 경과 후, 그리고 Ad26.COVS.2 (Janssen)의 경우에는 1차 접종 후 2주 경과 한 시점 (백신 접종 완료일로 정의함; index date)에서 백신 접종을 완료한 것으로 간주하였다. 백신 접종 효과 분석을 위한 무작위배정 임상시험 방식을 재현하기 위해 코호트 진입시의 대상군의 기본 정보를 이용해 추정된 성향 점수를 이용하여 백신 접종군과 미접종군을 1:1로 매칭한 18,220명의 백신 접종군과 18,220명의 백신 미접종군을 먼저 선택하였다. 백신 미접종군은 매칭된 접종군의 접종 완료일을 index date로 무작위 배정받았다. 이 중 코호트 진입일 (cohort entry date) 이후 백신 접종 완료일 (index date)사이 기간동안 코로나19에 새롭게 감염되었거나 사망한 3,722명과 이 들과 매칭된 동수의 대상자 3,722명을 추가로 제거하여 14,498명의 백신 접종군과 14,498명의 백신 미접종군이 포함된 총 28,996명이 최종 분석에 이용되었다 (그림 3-1).





[그림 3-1] 투석 환자 코호트 구축 개요

최종 분석에 포함된 전체 28,996명의 평균 나이는 63.2세였으며 53.7%가 남자였고 89%가 혈액투석 환자였다. 전체 대상자의 49.7%가 5년 이상 투석을 유지 중인 환자였으며 94.9%가 고혈압 그리고 74.7%가 당뇨병을 동반하였으며 43.6%에서 허혈성 심질환을 동반하였다. 매칭에 이용된 모든 혼란변수에 대해 두 그룹간 표준화된 평균 차이는 10% 미만으로 백신 접종군 및 비접종군 간 혼란변수로 인한 편향은 잘 통제되었음을 확인 하였다 (표 3-1).

백신을 완료한 14,498명의 백신 접종군에서 29.9%가 화이자 백신을 접종 받았으며 23.8%가 아스트라제네카 백신, 3.7%가 모더나 백신을 접종 받았다. 42.5%에서는 일차와 이차 접종간 백신의 종류가 다른 혼합 접종으로 투약 받았다.

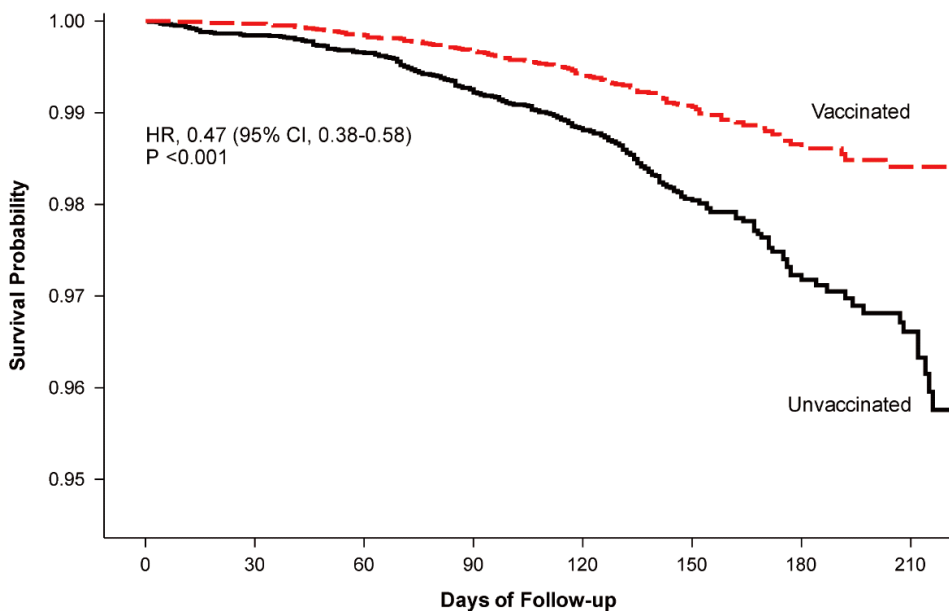
&lt;표 3-1&gt; 연구 대상자의 일반적 특성

Characteristics	Overall (n=28,996)	Vaccinated (n=14,498)	Unvaccinated (n=14,498)	Standardized Difference
Age, years	63.2 (14.5)	63.2 (14.5)	62.8 (15.3)	0.068
Sex				0.040
Men	15,556 (53.7)	7,922 (54.6)	7,634 (52.7)	
Women	13,440 (46.4)	6,576 (45.4)	6,864 (47.3)	
Income quartiles				<0.001
First quartile (lowest)	11,765 (40.6)	5,890 (40.6)	5,875 (40.5)	
Second quartile	4,338 (15.0)	2,133 (14.7)	2,205 (15.2)	
Third quartile	5,171 (17.8)	2,574 (17.8)	2,597 (17.9)	
Fourth quartile (highest)	7,722 (26.6)	3,901 (26.9)	3,821 (26.4)	
Residential area				0.021
Large city	13,189 (45.5)	6,531 (45.1)	6,658 (45.9)	
Small city	13,263 (45.7)	6,699 (46.2)	6,564 (45.3)	
Rural area	2,544 (8.8)	1,268 (8.8)	1,276 (8.8)	
Mode of dialysis				0.064
Hemodialysis	25,803 (89.0)	13,046 (90.0)	12,757 (88.0)	
Peritoneal dialysis	3,193 (11.0)	1,452 (10.0)	1,741 (12.0)	
Duration of dialysis				<0.001
<1 year	4,420 (15.2)	2,230 (15.4)	2,190 (15.1)	
1 to 4.9 years	10,164 (35.1)	5,079 (35.0)	5,085 (35.1)	
≥5 years	14,412 (49.7)	7,189 (49.6)	7,223 (49.8)	
Comorbidities				
Hypertension	27,516 (94.9)	13,818 (95.3)	13,698 (94.5)	0.038
Diabetes	21,668 (74.7)	11,014 (76.0)	10,654 (73.5)	0.057
Ischemic heart disease	12,655 (43.6)	6,448 (44.5)	6,207 (42.8)	0.034
Heart failure	10,152 (35.0)	5,153 (35.5)	4,999 (34.5)	0.022
Cerebrovascular disease	8,353 (28.8)	4,241 (29.3)	4,112 (28.4)	0.020
Hemiplegia	1,753 (6.1)	859 (5.9)	894 (6.2)	0.010
Dementia	4,057 (14.0)	2,094 (14.4)	1,963 (13.5)	0.026
Liver disease	1,613 (5.6)	813 (5.6)	800 (5.5)	0.004
Chronic pulmonary disease	8,025 (27.7)	4,053 (28.0)	3,972 (27.4)	0.013
Connective tissue disease	2,260 (7.8)	1,067 (7.4)	1,193 (8.2)	0.032
Peptic ulcer disease	11,011 (38.0)	5,570 (38.4)	5,441 (37.5)	0.018
Malignancy	4,726 (16.3)	2,389 (16.5)	2,337 (16.1)	0.010
COVID-19 vaccine				
ChadOx1 nCoV-19 (AstraZeneca)	NA	3,453 (23.8)	NA	NA
BNT162b2 (Pfizer-BioNTech)	NA	4,331 (29.9)	NA	NA
mRNA-1273 (Moderna)	NA	533 (3.7)	NA	NA
Ad26.COVS.2.S (Janssen)	NA	13 (0.1)	NA	NA
Mixing	NA	6,168 (42.5)	NA	NA

Note: Data are presented as means (standard deviation) or numbers (percentages).  
Abbreviations: NA, not applicable.

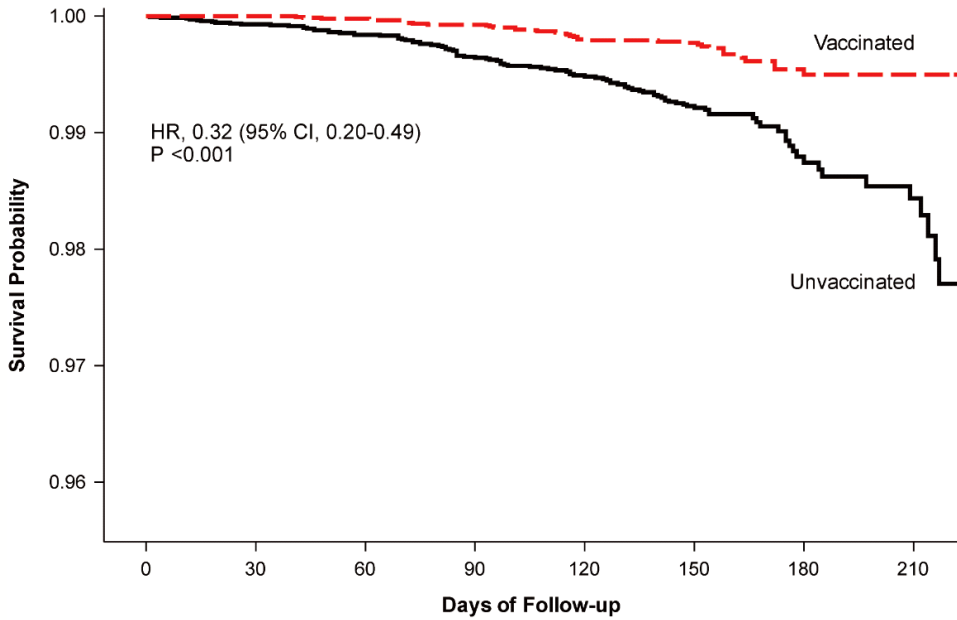
## 제2절 코로나19 백신의 감염 및 중증 감염 예방 효과

추적 관찰 기간 (중위수 150일 [사분위구간 108-157일])동안 백신 접종군에서 127명 (0.88%)과 미접종군에서 248명 (1.71%)이 코로나19에 새로 감염되었다. 코로나19 백신 접종군은 미접종군과 비교하여 47% (위험도 0.47, 95% 신뢰구간 0.38-0.58),  $P < 0.001$  감염 위험이 낮은 것으로 분석되었다 (그림 3-2).



[그림 3-2] 코로나19 감염에 대한 Kaplan-Meier Curve

또한, 백신 접종군에서는 중증 감염 혹은 코로나19 관련 사망이 37명 (0.26%)에서 관찰되었으며 백신 미접종군에서는 107명 (0.50%)에서 발생하여 코로나19 백신 접종은 코로나19 감염의 중증화 위험을 68% (위험도 0.32, 95% 신뢰구간 0.20-0.49),  $P < 0.001$  감소시키는 것으로 분석되었다 (그림 3-3).



[그림 3-3] 심각한 코로나19 감염에 대한 Kaplan-Meier Curve

백신 접종여부에 따른 코로나19 감염 및 심각한 감염 발생위험과의 연관관계는 <표 3-2>에 정리하였다.

<표 3-2> 백신접종과 코로나19 감염 및 심각한 감염 발생위험과의 연관관계

Outcomes	Number of patients (%)		HR (95% CI)	p
	Vaccinated (n=14,498)	Unvaccinated (n=14,498)		
COVID-19 infection	127 (0.88)	248 (1.71)	0.47 (0.38-0.58)	<0.001
Serious COVID-19 infection				
Composite of severe infection or death	37 (0.26)	107 (0.74)	0.32 (0.20-0.49)	<0.001
Severe COVID-19 infection	29 (0.20)	89 (0.61)	0.30 (0.20-0.46)	0.012
COVID-19-related Death	21 (0.14)	63 (0.43)	0.30 (0.19-0.50)	<0.001

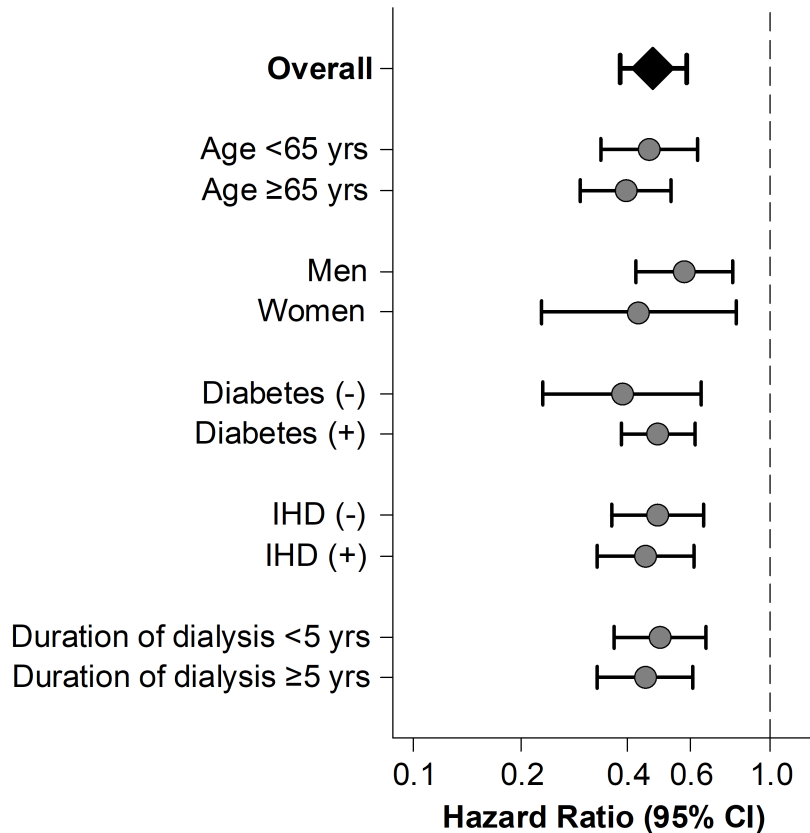
Severe COVID-19: defined as hospitalization requiring any respiratory support (e.g., noninvasive ventilation, use of high-flow oxygen devices, or invasive mechanical ventilation), extracorporeal membrane oxygenation, or continuous renal replacement therapy.

Abbreviations: CI, confidence interval; HR, hazard ratio.

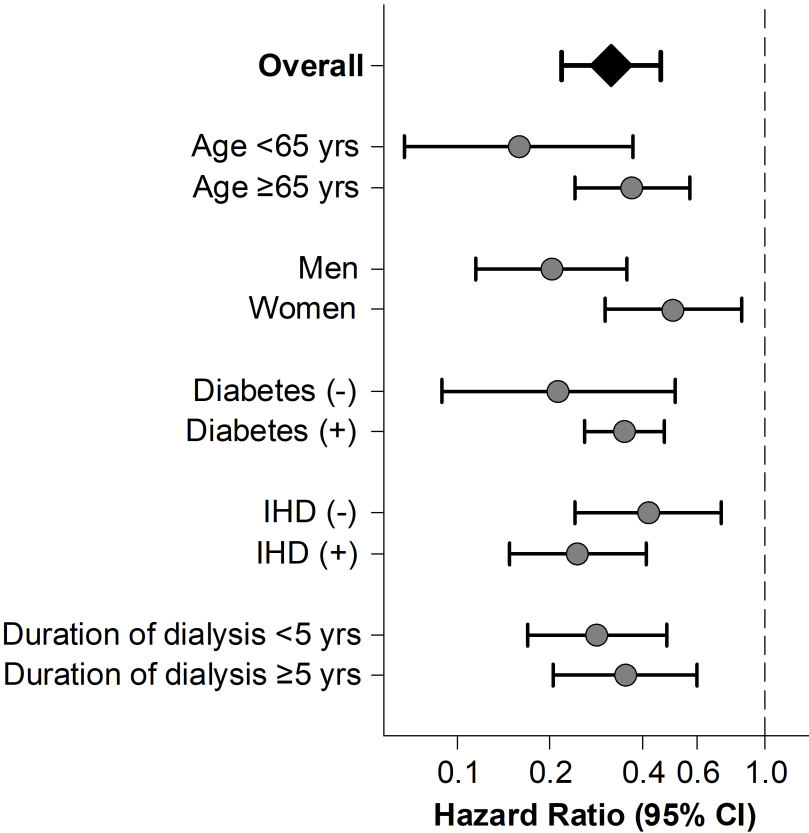
### 제3절 하위분석

전체 대상자에서 분석한 코로나19 백신 접종으로 인한 감염 및 심각한 감염 예방과 연관성이 다양한 하위 대상군에서도 동일하게 적용되는지 검증하기 위해 나이, 성별, 동반질환 (당뇨병, 허혈성 심질환) 유무, 및 투석 기간에 따라 하위분석을 시행하였다.

코로나19 백신 접종에 따른 코로나19 감염 (그림 3-4)이나 중증 감염 혹은 사망의 복합 사건으로 정의한 심각한 감염 (그림 3-5)의 예방 효과는 다양한 하위 분석에서도 동일하게 관찰되었다.



[그림 3-4] 코로나19 백신의 코로나19 감염 발생과의 하위분석



[그림 3-5] 코로나19 백신의 심각한 코로나19 감염 발생과의 하위분석



## 제4장 고형 장기 이식 환자에서 코로나19 백신이 코로나19 감염 및 예후에 미치는 영향

제1절 대상자 선정 및 일반적 특성	33
제2절 코로나19 백신의 감염 및 중증 감염 예방 효과	37
제3절 하위분석	39





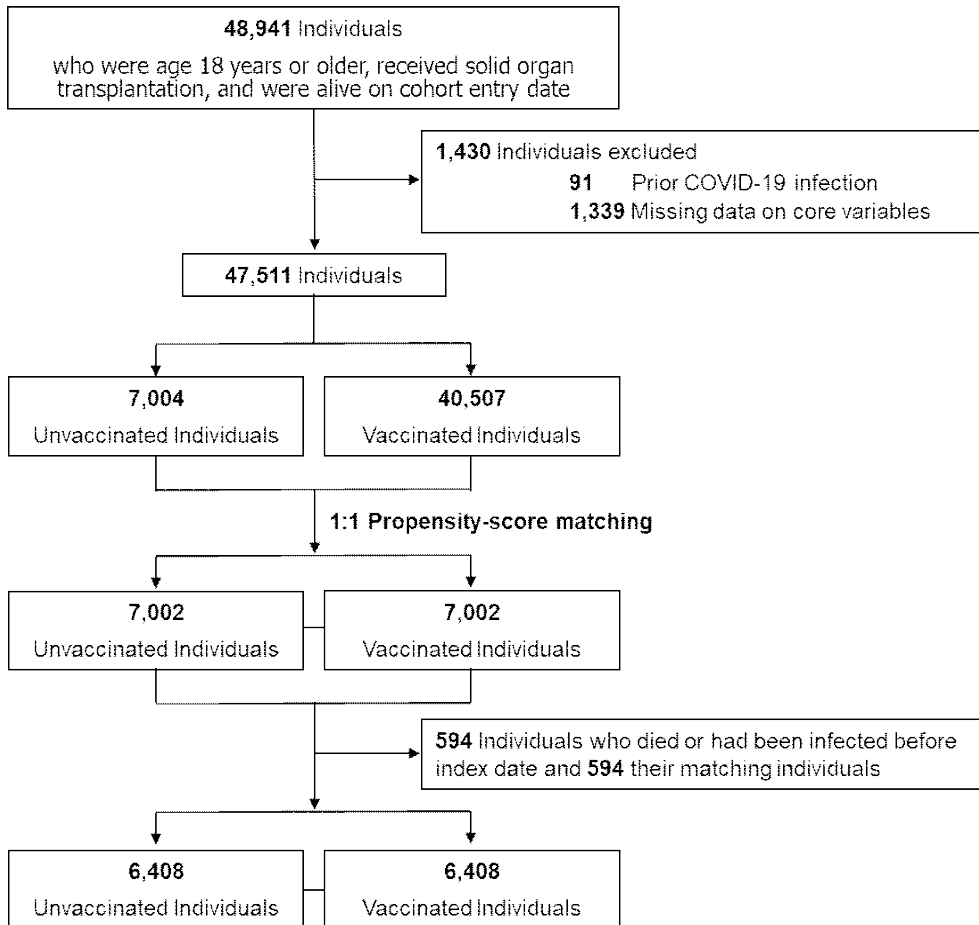


## 제4장

# 고형 장기이식 환자에서 코로나19 백신이 코로나19 감염 및 예후에 미치는 영향

### 제1절 대상자 선정 및 일반적 특성

국내에 코로나19 백신 접종이 시작된 2021년 2월 26일 (cohort entry date) 기준으로 고형 장기 (신장, 간, 췌장, 심장, 폐)를 이식받은 18세 이상 성인 이식 환자 48,941명을 먼저 선별하였다. 2021년 2월 26일부터 2021년 12월 31일까지 백신 접종에 따른 코로나19 전체 혹은 심각한 감염과의 연관성을 분석하고자 먼저 코호트 진입 이전 코로나19에 감염되었던 91명과 백신 정보 나 주요 보정변수 (표 4-1 참조)가 누락된 1,339명을 제외하였다. 연구종료일인 2021년 12월 31일까지 남은 47,511명중 40,507명 (85.3%)은 백신 접종을 완료하였고 나머지 7,004명 (14.7%)은 접종을 미완료 하였거나 전혀 접종하지 않았다. 백신 종류에 따른 권고 횟수에 따라 BNT162b2 (Pfizer-BioNTech), mRNA-1273 (Moderna), 이나 ChAdOx1 nCov-19 (AstraZeneca) 백신을 접종하였거나 교차 접종 한 경우에는 2차 접종 후 2주 경과 후, 그리고 Ad26.COV2.S (Janssen)의 경우에는 1차 접종 후 2주 경과 한 시점 (백신 접종 완료일로 정의함; index date)에서 백신 접종을 완료한 것으로 간주하였다. 백신 접종 효과 분석을 위한 무작위배정 임상시험 방식을 재현하기 위해 코호트 진입시의 대상군의 기본 정보를 이용해 추정된 성향 점수를 이용하여 백신 접종군과 미접종군을 1:1로 매칭한 7,002명의 백신 접종군과 7,002명의 백신 미접종군을 먼저 선택하였다. 백신 미접종군은 매칭된 접종군의 접종 완료일을 index date로 무작위 배정받았다. 이 중 코호트 진입일 (cohort entry date) 이후 백신 접종 완료일 (index date)사이 기간동안 코로나19에 새롭게 감염되었거나 사망한 594명과 이 들과 매칭된 대상자 594명을 추가로 제거하여 6,408명의 백신 접종군과 6,408명의 백신 미접종군이 포함된 총 12,816명이 최종 분석에 이용되었다 (그림 4-1).



[그림 4-1] 고형 장기 이식 환자 코호트 구축 개요

최종 분석에 포함된 전체 12,816명의 평균 나이는 54.4세였으며 56.7%가 남자였고 92.6%가 도시에 거주하였다. 이식받은 장기로는 신장이 9,197명 (71.8%)로 대다수를 차지하였고, 간 (3,808명, 29.7%), 심장 (495명, 3.9%), 췌장 (220명, 1.7%), 그리고 폐 (170명, 1.3%) 순이었다. 이식 후 경과 시간은 1년 미만이 10.2%, 1~5년미만이 31.2%, 5~10년미만이 24.2%였으며 10년 이상 경과한 환자도 34.4% 포함되었다. 면역 억제제로는 calcineurin inhibitors (85.3%)가 가장 흔하였으며 antimetabolite agents (63.5%), glucocorticoids (62.2%), mTOR inhibitors (8.3%) 순으로 사용하였다. 전체 대상자의 78.1%가 고혈압을 동반하였으며 60.5%에서 당뇨병을 동반하였다. 2,890명 (22.6%)에서 이전 5년 내 암의 이력이 있었다.

매칭에 이용된 모든 혼란변수에 대해 두 그룹간 표준화된 평균 차이는 10% 미만으로 백신 접종군 및 비접종군 간 혼란변수로 인한 편향은 잘 통제되었음을 확인 하였다 (표 4-1).

백신을 완료한 6,408명의 백신 접종군에서 31.8%가 화이자 백신을 접종 받았으며 27.0%가 아스트라제네카 백신, 8.8%가 모더나 백신을 접종 받았다. 32.3%에서는 일차와 이차 접종간 백신의 종류가 다른 혼합 접종으로 투약 받았다.

<표 4-1> 연구 대상자의 일반적 특성

Characteristics	Overall (n=12,816)	Vaccinated (n=6,408)	Unvaccinated (n=6,408)	Standardized Difference
Age, years	54.4 (12.9)	54.4 (12.9)	54.1 (13.3)	0.033
Sex				0.034
Men	7,271 (56.7)	3,689 (57.6)	3,582 (55.9)	
Women	5,545 (43.3)	2,719 (42.4)	2,826 (44.1)	
Income quartiles				0.025
First quartile (lowest)	4,190 (32.7)	2,071 (32.3)	2,119 (33.1)	
Second quartile	2,180 (17.0)	1,099 (17.2)	1,081 (16.9)	
Third quartile	2,727 (21.3)	1,367 (21.3)	1,360 (21.2)	
Fourth quartile (highest)	3,719 (29.0)	1,871 (29.2)	1,848 (28.8)	
Residential area				0.021
Large city	5,941 (46.4)	3,000 (46.8)	2,941 (45.9)	
Small city	5,923 (46.2)	2,942 (45.9)	2,981 (46.5)	
Rural area	952 (7.4)	466 (7.3)	486 (7.6)	
Transplant organ type				
Kidney	9,197 (71.8)	4,608 (71.9)	4,589 (71.6)	0.007
Liver	3,808 (29.7)	1,892 (29.5)	1,916 (30.0)	0.008
Pancreas	220 (1.7)	113 (1.8)	107 (1.7)	0.007
Heart	495 (3.9)	241 (3.8)	254 (4.0)	0.011
Lung	170 (1.3)	87 (1.4)	83 (1.3)	0.006
Time from transplant				0.026
<1 year	1,302 (10.2)	649 (10.1)	653 (10.2)	
1 to 4.9 years	3,997 (31.2)	2,009 (31.4)	1,988 (31.0)	
5 to 9.9 years	3,105 (24.2)	1,525 (23.8)	1,580 (24.7)	
≥10 years	4,412 (34.4)	2,225 (34.7)	2,187 (34.1)	
Immunosuppression medications				
Glucocorticoids	7,972 (62.2)	3,985 (62.2)	3,987 (62.2)	<0.001
Calcineurin inhibitors	10,928 (85.3)	5,421 (84.6)	5,507 (85.9)	0.038
Antimetabolite agents	8,142 (63.5)	4,008 (62.6)	4,134 (64.5)	0.041
mTOR inhibitors	1,066 (8.3)	546 (8.5)	520 (8.1)	0.015

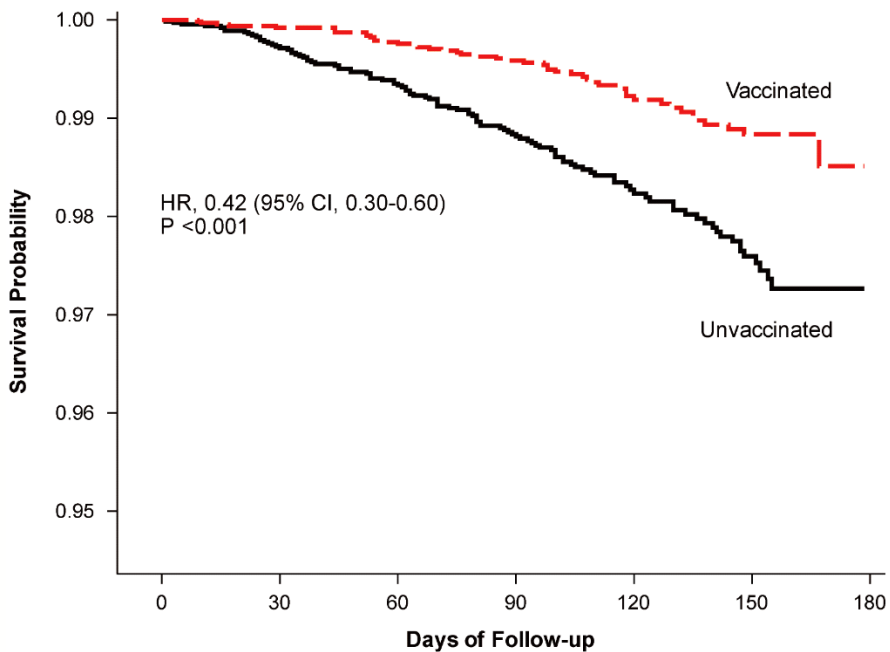
Characteristics	Overall (n=12,816)	Vaccinated (n=6,408)	Unvaccinated (n=6,408)	Standardized Difference
Comorbidities				
Hypertension	10,010 (78.1)	5,023 (78.4)	4,987 (77.8)	0.014
Diabetes	7,751 (60.5)	3,928 (61.3)	3,823 (59.7)	0.034
Ischemic heart disease	3,105 (4.2)	1,591 (24.8)	1,514 (23.6)	0.028
Heart failure	2,363 (18.4)	1,196 (18.7)	1,167 (18.2)	0.012
Cerebrovascular disease	1,797 (14.0)	922 (14.4)	875 (13.7)	0.021
Hemiplegia	364 (2.8)	186 (2.9)	178 (2.8)	0.008
Dementia	360 (2.8)	191 (3.0)	169 (2.6)	0.021
Liver disease	2,621 (20.5)	1,307 (20.4)	1,314 (20.5)	0.003
Chronic pulmonary disease	2,635 (20.6)	1,326 (20.7)	1,309 (20.4)	0.007
Connective tissue disease	866 (6.8)	415 (6.5)	451 (7.0)	0.022
Peptic ulcer disease	4,862 (37.9)	2,425 (37.8)	2,437 (38.0)	0.004
Chronic kidney disease	9,445 (73.7)	4,753 (74.2)	4,692 (73.2)	0.022
Malignancy	2,890 (22.6)	1,463 (22.8)	1,427 (22.3)	0.013
COVID-19 vaccine				
ChadOx1 nCoV-19 (AstraZeneca)	NA	1,731 (27.0)	NA	NA
BNT162b2 (Pfizer-BioNTech)	NA	2,037 (31.8)	NA	NA
mRNA-1273 (Moderna)	NA	566 (8.8)	NA	NA
Ad26.COV2.S (Janssen)	NA	7 (0.1)	NA	NA
Mixing	NA	2,067 (32.3)	NA	NA

Note: Data are presented as means (standard deviation) or numbers (percentages).

Abbreviations: mTOR, mammalian target of rapamycin; NA, not applicable.

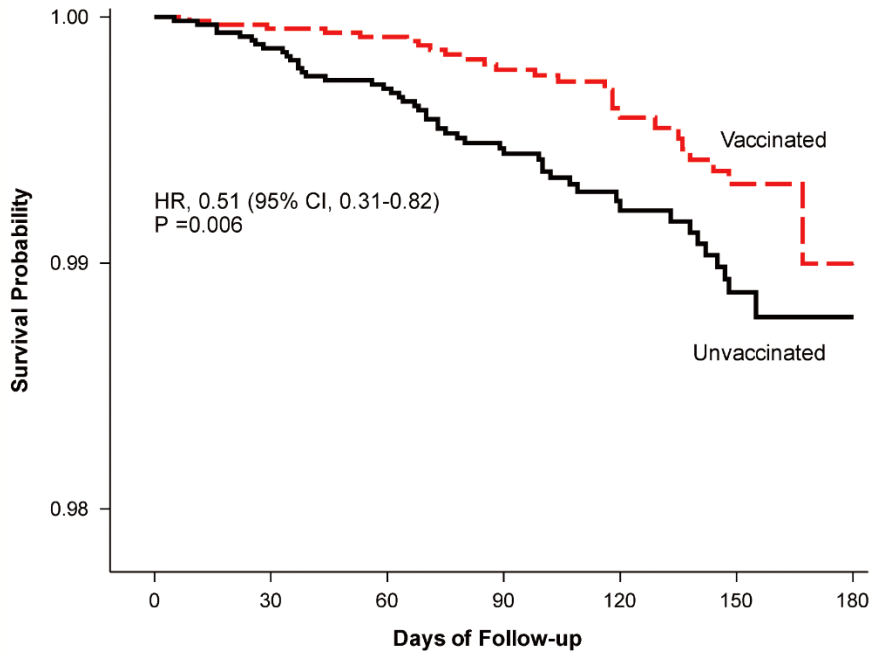
## 제2절 코로나19 백신의 감염 및 중증 감염 예방 효과

추적 관찰 기간 (중위수 112일 [사분위구간 81-150일])동안 백신 접종군에서 47명 (0.73%)과 미접종군에서 108명 (1.69%)이 코로나19에 새로 감염되었다. 코로나19 백신 접종군은 미접종군과 비교하여 58% (위험도 0.42, 95% 신뢰구간 0.30-0.60),  $P < 0.001$  감염 위험이 낮은 것으로 분석되었다 (그림 4-2).



[그림 4-2] 코로나19 감염에 대한 Kaplan-Meier Curve

또한, 백신 접종군에서는 중증 감염 혹은 코로나19 관련 사망이 25명 (0.39%)에서 관찰되었으며 백신 미접종군에서는 48명 (0.75%)에서 발생하여 코로나19 백신 접종은 코로나19 감염의 중증화 위험을 49% (위험도 0.51, 95% 신뢰구간 0.31-0.82),  $P=0.006$  감소시키는 것으로 분석되었다 (그림 4-3).



[그림 4-3] 심각한 코로나19 감염에 대한 Kaplan-Meier Curve

백신 접종여부에 따른 코로나19 감염 및 심각한 감염 발생위험과의 연관관계는 <표 4-2>에 정리하였다.

<표 4-2> 백신접종과 코로나19 감염 및 심각한 감염 발생위험과의 연관관계

Outcomes	Number of patients (%)		HR (95% CI)	p
	Vaccinated (n=6,408)	Unvaccinated (n=6,408)		
COVID-19 infection	47 (0.73)	108 (1.69)	0.42 (0.30-0.60)	<0.001
Serious COVID-19 infection				
Composite of severe infection or death	25 (0.39)	48 (0.75)	0.51 (0.31-0.82)	0.006
Severe COVID-19 infection	25 (0.39)	45 (0.70)	0.54 (0.33-0.88)	0.014
COVID-19-related Death	5 (0.08)	12 (0.19)	0.41 (0.14-1.16)	0.092

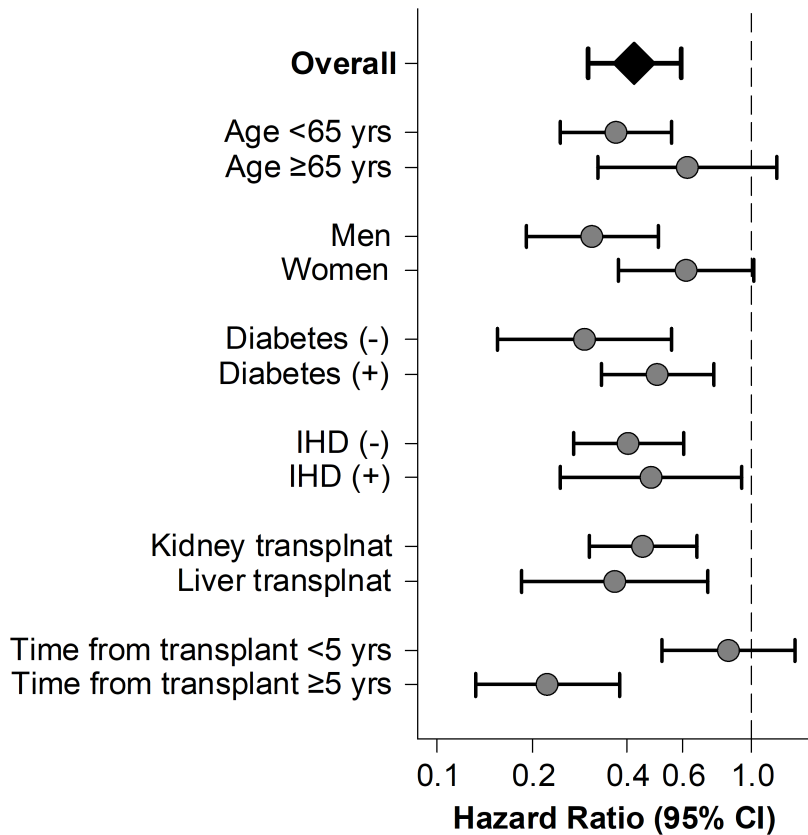
Severe COVID-19: defined as hospitalization requiring any respiratory support (e.g., supplemental oxygen therapy only, noninvasive ventilation, use of high-flow oxygen devices, or invasive mechanical ventilation), extracorporeal membrane oxygenation, or continuous renal replacement therapy.

Abbreviations: CI, confidence interval; HR, hazard ratio.

### 제3절 하위분석

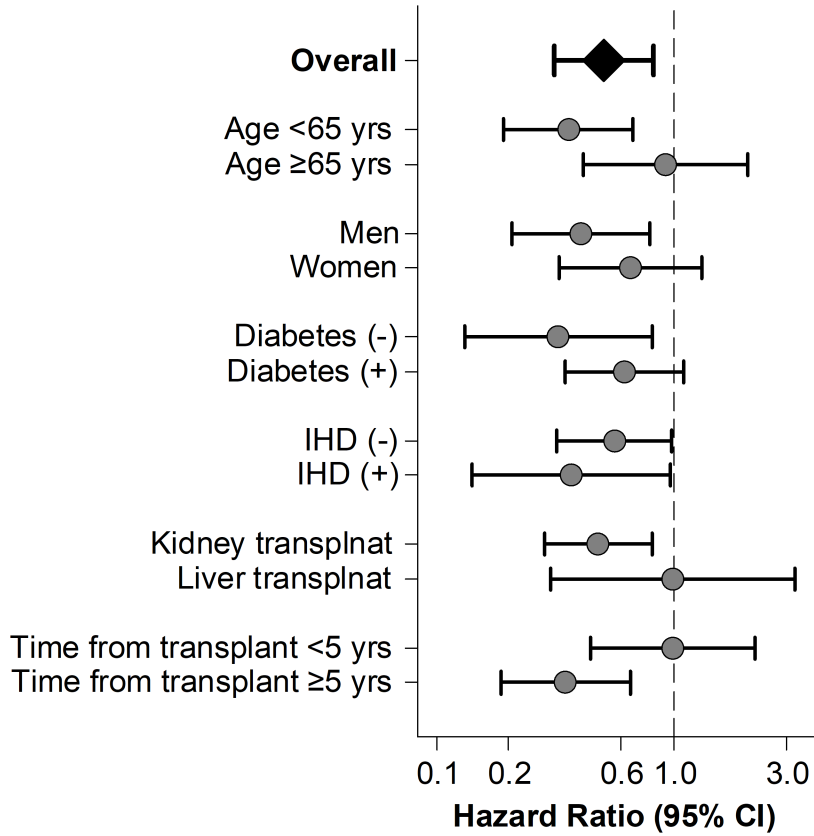
전체 대상자에서 분석한 코로나19 백신 접종으로 인한 감염 및 심각한 감염 예방과 연관성이 다양한 하위 대상군에서도 동일하게 적용되는지 검증하기 위해 나이, 성별, 동반질환 (당뇨병, 허혈성 심질환) 유무, 및 이식 장기 종류 (신장, 간), 이식 후 경과 기간에 따라 하위분석을 시행하였다.

코로나19 백신 접종에 따른 코로나19 감염 (그림 4-4)이나 중증 감염 혹은 사망의 복합 사건으로 정의한 심각한 감염 (그림 4-5)의 예방 효과는 다양한 하위 분석에서도 동일하게 관찰되었다.



[그림 4-4] 코로나19 백신의 코로나19 감염 발생과의 하위분석





[그림 4-5] 코로나19 백신의 심각한 코로나19 감염 발생과의 하위분석

## 제5장 간경변 환자에서 코로나19 백신이 코로나19 감염 및 예후에 미치는 영향

제1절 대상자 선정 및 일반적 특성	43
제2절 코로나19 백신의 감염 및 중증 감염 예방 효과	46
제3절 하위분석	48



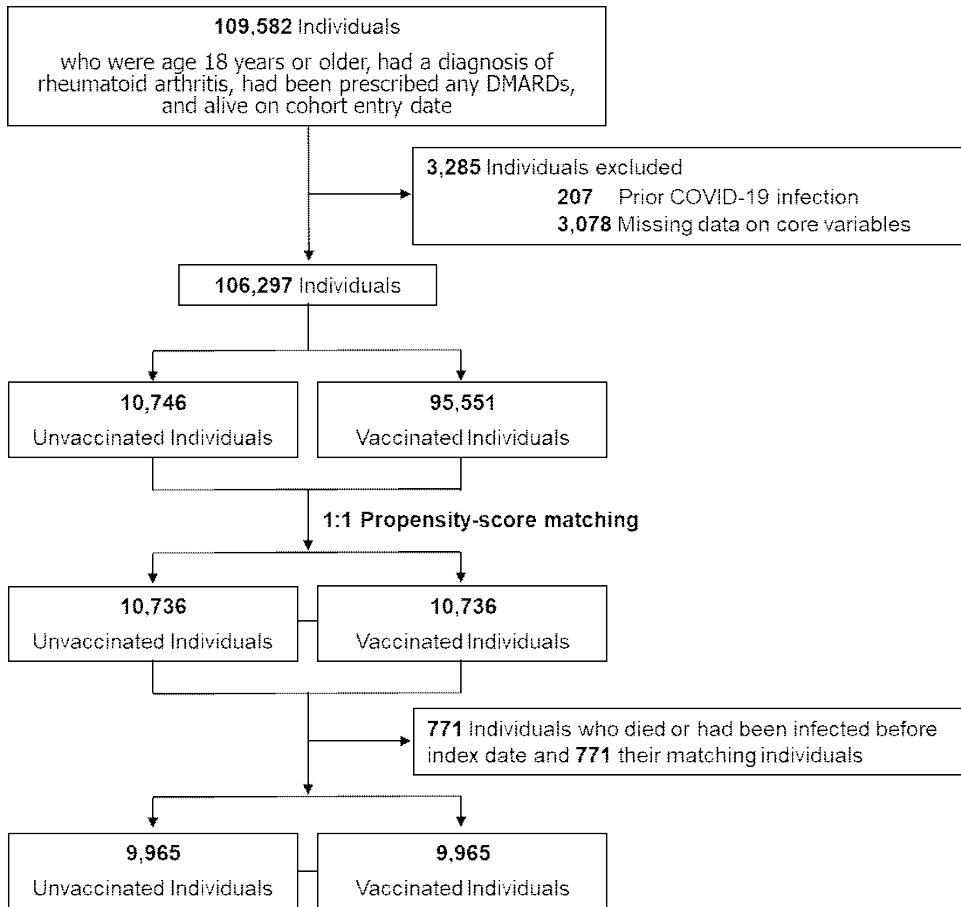


# 제5장

## 간경변 환자에서 코로나19 백신이 코로나19 감염 및 예후에 미치는 영향

### 제1절 대상자 선정 및 일반적 특성

국내에 코로나19 백신 접종이 시작된 2021년 2월 26일 (cohort entry date) 기준으로 18세 이상 성인 간경변 환자 210,606명을 먼저 선별하였다. 2021년 2월 26일부터 2021년 12월 31일까지 백신 접종에 따른 코로나19 전체 혹은 심각한 감염과의 연관성을 분석하고자 먼저 코호트 진입 이전 코로나19에 감염되었던 448명과 백신 정보나 주요 보정변수 (표 5-1 참조)가 누락된 6,298명을 제외하였다. 연구종료일인 2021년 12월 31일까지 남은 203,806명중 172,984명 (84.9%)은 백신 접종을 완료하였고 나머지 30,876명 (15.1%)은 접종을 미완료 하였거나 전혀 접종하지 않았다. 백신 종류에 따른 권고 횟수에 따라 BNT162b2 (Pfizer-BioNTech), mRNA-1273 (Moderna), 이나 ChAdOx1 nCov-19 (AstraZeneca) 백신을 접종하였거나 교차 접종 한 경우에는 2차 접종 후 2주 경과 후, 그리고 Ad26.COV2.S (Janssen)의 경우에는 1차 접종 후 2주 경과 한 시점 (백신 접종 완료일로 정의함; index date)에서 백신 접종을 완료한 것으로 간주하였다. 백신 접종 효과 분석을 위한 무작위배정 임상시험 방식을 재현하기 위해 코호트 진입시의 대상군의 기본 정보를 이용해 추정된 성향 점수를 이용하여 백신 접종군과 미접종군을 1:1로 매칭한 30,869명의 백신 접종군과 30,869명의 백신 미접종군을 먼저 선택하였다. 백신 미접종군은 매칭된 접종군의 접종 완료일을 index date로 무작위 배정받았다. 이 중 코호트 진입일 (cohort entry date) 이후 백신 접종 완료일 (index date)사이 기간동안 코로나19에 새롭게 감염되었거나 사망한 6,584과 이 들과 매칭된 대상자 6,584명을 추가로 제거하여 24,284명의 백신 접종군과 24,284명의 백신 미접종군이 포함된 총 48,568명이 최종 분석에 이용되었다 (그림 5-1).



[그림 5-1] 간경변 환자 코호트 구축 개요

최종 분석에 포함된 전체 48,568명의 평균 나이는 61.1세였으며 63.4%가 남자였고 90.2%가 도시에 거주하였다. 동반된 간질환으로는 만성 바이러스 감염이 21,395명 (44.1%), 알코올성 간질환이 18,736명 (38.6%), 비알콜성 지방간이 5,260명 (10.8%)에서 동반되었으며 자가면역간질환도 1,757명 (3.6%)이 포함되었다. 간경변의 합병증인 정맥류는 13.8%, 복수 26.9%, 간성혼수도 9.2% 동반하였다. 전체 대상자의 55.6%가 고혈압을 동반하였으며 47.1%에서 당뇨병을 동반하였다. 20,455명 (42.1%)에서 이전 5년 내 암의 이력이 있었다.

매칭에 이용된 모든 혼란변수에 대해 두 그룹간 표준화된 평균 차이는 10% 미만으로 백신 접종군 및 비접종군 간 혼란변수로 인한 편향은 잘 통제되었음을 확인 하였다 (표 5-1).

백신을 완료한 24,284명의 백신 접종군에서 43.7%가 아스트라제네카 백신을 접종 받았으며 41.3%가 화이자 백신, 11.6%가 모더나 백신을 접종 받았다. 3.3%에서는 일차와 이차 접종간 백신의 종류가 다른 혼합 접종으로 투약 받았다.

<표 5-1> 연구 대상자의 일반적 특성

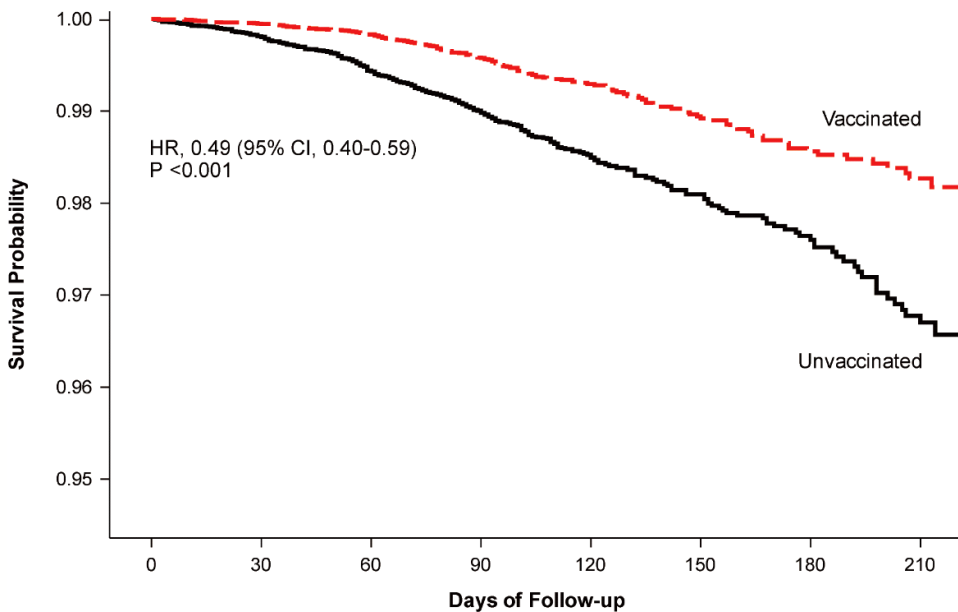
Characteristics	Overall (n=48,568)	Vaccinated (n=24,284)	Unvaccinated (n=24,284)	Standardized Difference
Age, years	61.1 (12.5)	61.1 (12.5)	60.6 (13.3)	0.087
Sex				0.063
Men	30,782 (63.4)	15,761 (64.9)	15,021 (61.9)	
Women	17,786 (36.6)	8,523 (35.1)	9,263 (38.1)	
Income quartiles				<0.001
First quartile (lowest)	18,314 (37.7)	9,200 (37.9)	9,114 (37.5)	
Second quartile	8,762 (18.0)	4,396 (18.1)	4,366 (18.0)	
Third quartile	9,830 (20.2)	4,881 (20.1)	4,949 (20.4)	
Fourth quartile (highest)	11,662 (24.0)	5,807 (23.9)	5,855 (24.1)	
Residential area				0.036
Large city	21,721 (44.7)	10,851 (44.7)	10,870 (44.8)	
Small city	22,090 (45.5)	11,050 (45.5)	11,040 (45.5)	
Rural area	4,757 (9.8)	2,383 (9.8)	2,374 (9.8)	
Combined liver disease				
Chronic viral hepatitis	21,395 (44.1)	10,506 (43.3)	10,889 (44.8)	0.032
Alcoholic liver disease	18,736 (38.6)	9,380 (38.6)	9,356 (38.5)	0.002
Nonalcoholic fatty liver disease	5,260 (10.8)	2,533 (10.4)	2,727 (11.2)	0.026
Autoimmune hepatitis	1,757 (3.6)	818 (3.4)	939 (3.9)	0.027
Primary or secondary biliary cirrhosis	2,506 (5.2)	1,175 (4.8)	1,331 (5.5)	0.029
Primary sclerosing cholangitis	977 (2.0)	504 (2.1)	473 (2.0)	0.009
Complication of liver cirrhosis				
Varix	6,706 (13.8)	3,301 (13.6)	3,405 (14.0)	0.012
Ascites	13,074 (26.9)	6,511 (26.8)	6,563 (27.0)	0.005
Hepatic encephalopathy	4,468 (9.2)	2,137 (8.8)	2,331 (9.6)	0.028
Comorbidities				
Hypertension	27,022 (55.6)	13,577 (55.9)	13,445 (55.4)	0.011
Diabetes	22,874 (47.1)	11,569 (47.6)	11,305 (46.6)	0.022
Ischemic heart disease	7,196 (14.8)	3,594 (14.8)	3,602 (14.8)	<0.001
Heart failure	5,658 (11.7)	2,818 (11.6)	2,840 (11.7)	0.003
Cerebrovascular disease	7,451 (15.3)	3,765 (15.5)	3,686 (15.2)	0.009
Hemiplegia	1,477 (3.0)	734 (3.0)	743 (3.1)	0.002
Dementia	3,872 (8.0)	2,074 (8.5)	1,798 (7.4)	0.042
Chronic pulmonary disease	11,864 (24.4)	5,977 (24.6)	5,887 (24.2)	0.009
Connective tissue disease	2,996 (6.2)	1,438 (5.9)	1,558 (6.4)	0.021
Peptic ulcer disease	20,761 (42.8)	10,383 (42.8)	10,378 (42.7)	<0.001
Chronic kidney disease	3,584 (7.4)	1,820 (7.5)	1,764 (7.3)	0.009
Malignancy	20,455 (42.1)	10,526 (43.4)	9,929 (40.9)	0.050
COVID-19 vaccine				
ChadOx1 nCoV-19 (AstraZeneca)	NA	10,616 (43.7)	NA	NA
BNT162b2 (Pfizer-BioNTech)	NA	10,030 (41.3)	NA	NA
mRNA-1273 (Moderna)	NA	2,810 (11.6)	NA	NA
Ad26.COV2.S (Janssen)	NA	28 (0.1)	NA	NA
Mixing	NA	800 (3.3)	NA	NA

Note: Data are presented as means (standard deviation) or numbers (percentages).

Abbreviations: NA, not applicable.

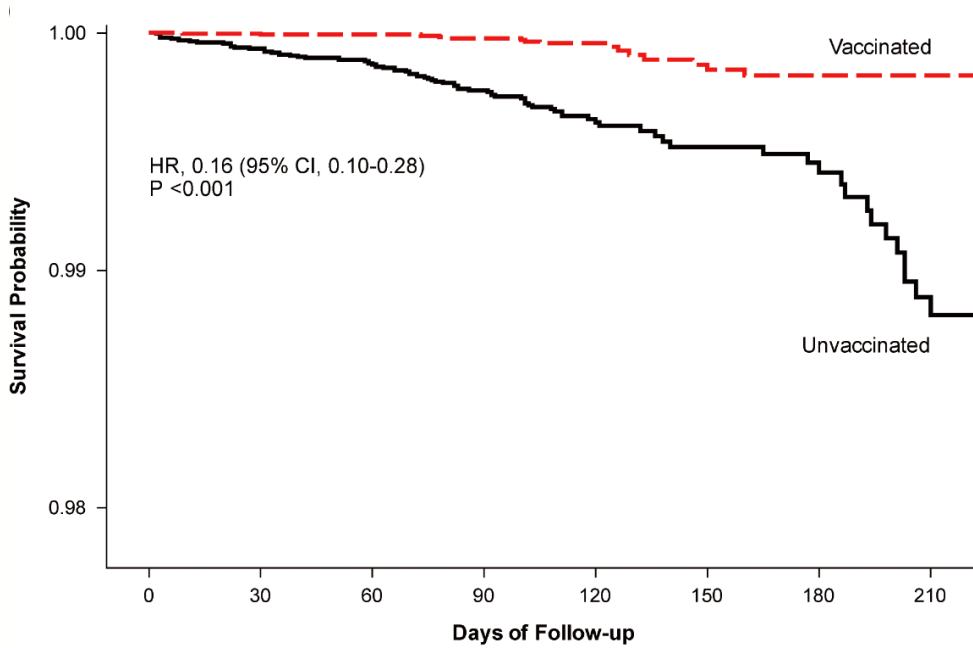
## 제2절 코로나19 백신의 감염 및 중증 감염 예방 효과

추적 관찰 기간 (중위수 107일 [사분위구간 77-125일]) 동안 백신 접종군에서 168명 (0.69%)과 미접종군에서 322명 (1.33%)이 코로나19에 새로 감염되었다. 코로나19 백신 접종군은 미접종군과 비교하여 51% (위험도 0.49, 95% 신뢰구간 0.40-0.59),  $P < 0.001$ ) 감염 위험이 낮은 것으로 분석되었다 (그림 5-2).



[그림 5-2] 코로나19 감염에 대한 Kaplan-Meier Curve

또한, 백신 접종군에서는 중증 감염 혹은 코로나19 관련 사망이 15명 (0.06%)에서 관찰되었으며 백신 미접종군에서는 85명 (0.35%)에서 발생하여 코로나19 백신 접종은 코로나19 감염의 중증화 위험을 84% (위험도 0.16, 95% 신뢰구간 0.10-0.28),  $P < 0.001$ ) 감소시키는 것으로 분석되었다 (그림 5-3).



[그림 5-3] 심각한 코로나19 감염에 대한 Kaplan-Meier Curve

백신 접종여부에 따른 코로나19 감염 및 심각한 감염 발생위험과의 연관관계는 <표 5-2>에 정리하였다.

<표 5-2> 백신접종과 코로나19 감염 및 심각한 감염 발생위험과의 연관관계

Outcomes	Number of patients (%)		HR (95% CI)	p
	Vaccinated (n=24,284)	Unvaccinated (n=24,284)		
COVID-19 infection	168 (0.69)	322 (1.33)	0.49 (0.40-0.59)	<0.001
Serious COVID-19 infection				
Composite of severe infection or death	15 (0.06)	85 (0.35)	0.16 (0.10-0.28)	<0.001
Severe COVID-19 infection	10 (0.04)	62 (0.26)	0.15 (0.08-0.29)	<0.001
COVID-19-related Death	7 (0.03)	48 (0.20)	0.14 (0.06-0.30)	<0.001

Severe COVID-19: defined as hospitalization requiring any respiratory support (e.g., noninvasive ventilation, use of high-flow oxygen devices, or invasive mechanical ventilation), extracorporeal membrane oxygenation, or continuous renal replacement therapy.

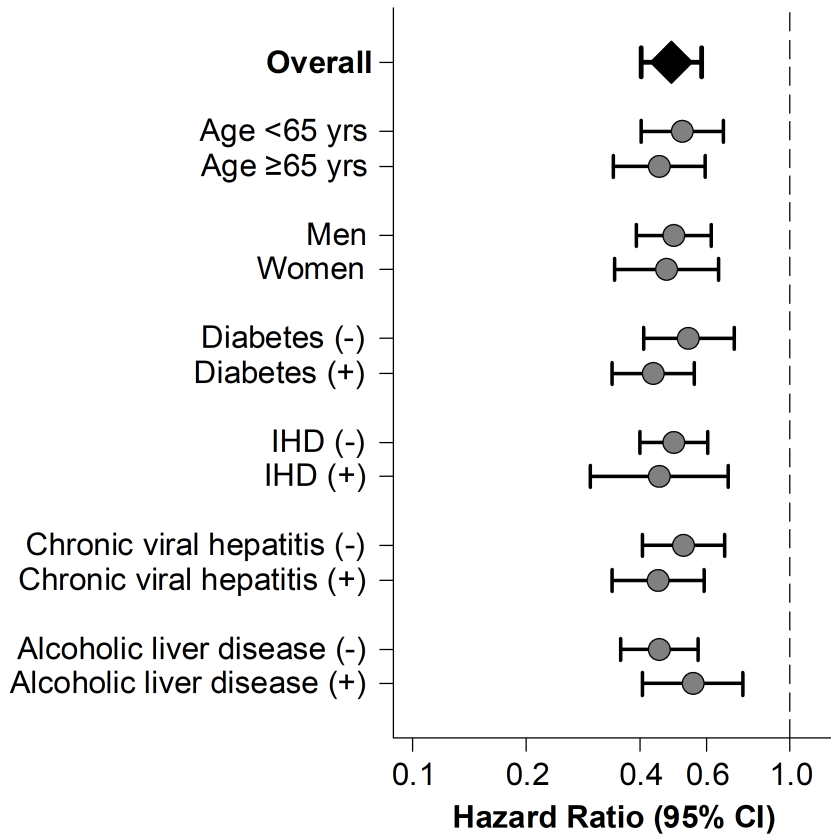
Abbreviations: CI, confidence interval; HR, hazard ratio.



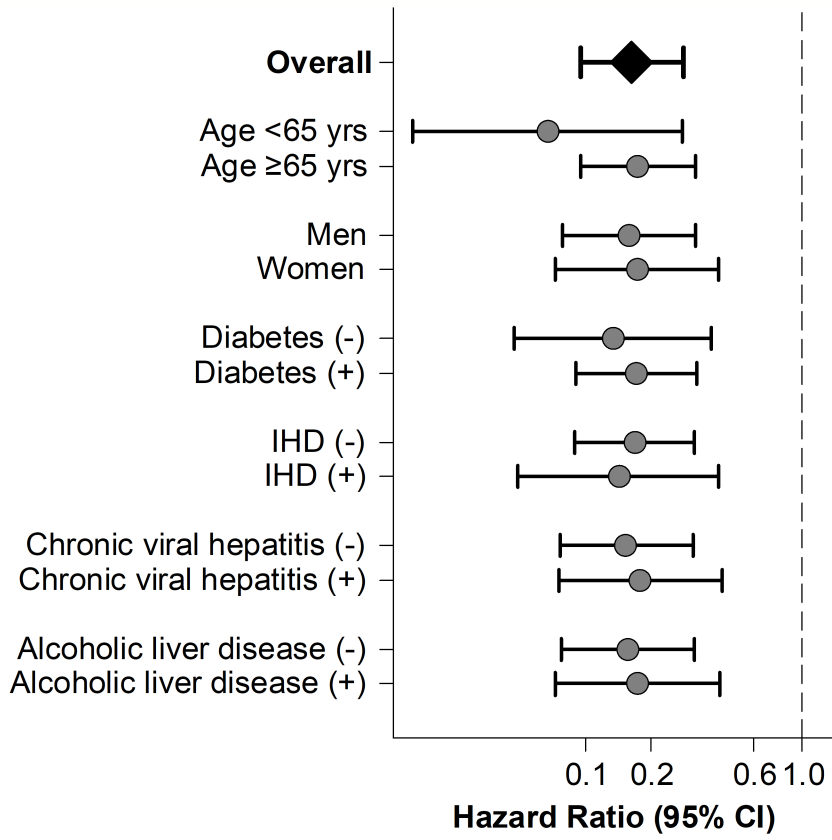
### 제3절 하위분석

전체 대상자에서 분석한 코로나19 백신 접종으로 인한 감염 및 심각한 감염 예방과 연관성이 다양한 하위 대상군에서도 동일하게 적용되는지 검증하기 위해 나이, 성별, 당뇨병, 허혈성 심질환, 만성 바이러스 감염, 알코올성 간질환의 유무에 따라 하위분석을 시행하였다.

코로나19 백신 접종에 따른 코로나19 감염 (그림 5-4)이나 중증 감염 혹은 사망의 복합 사건으로 정의한 심각한 감염 (그림 5-5)의 예방 효과는 다양한 하위 분석에서도 동일하게 관찰되었다.



[그림 5-4] 코로나19 백신의 코로나19 감염 발생과의 하위분석



[그림 5-5] 코로나19 백신의 심각한 코로나19 감염 발생과의 하위분석



## 제6장 항류마티스 약물 치료를 받고 있는 류마티스관절염 환자에서 코로나19 백신이 코로나19 감염 및 예후에 미치는 영향

제1절 대상자 선정 및 일반적 특성	53
제2절 코로나19 백신의 감염 및 중증 감염 예방 효과	56
제3절 하위분석	58



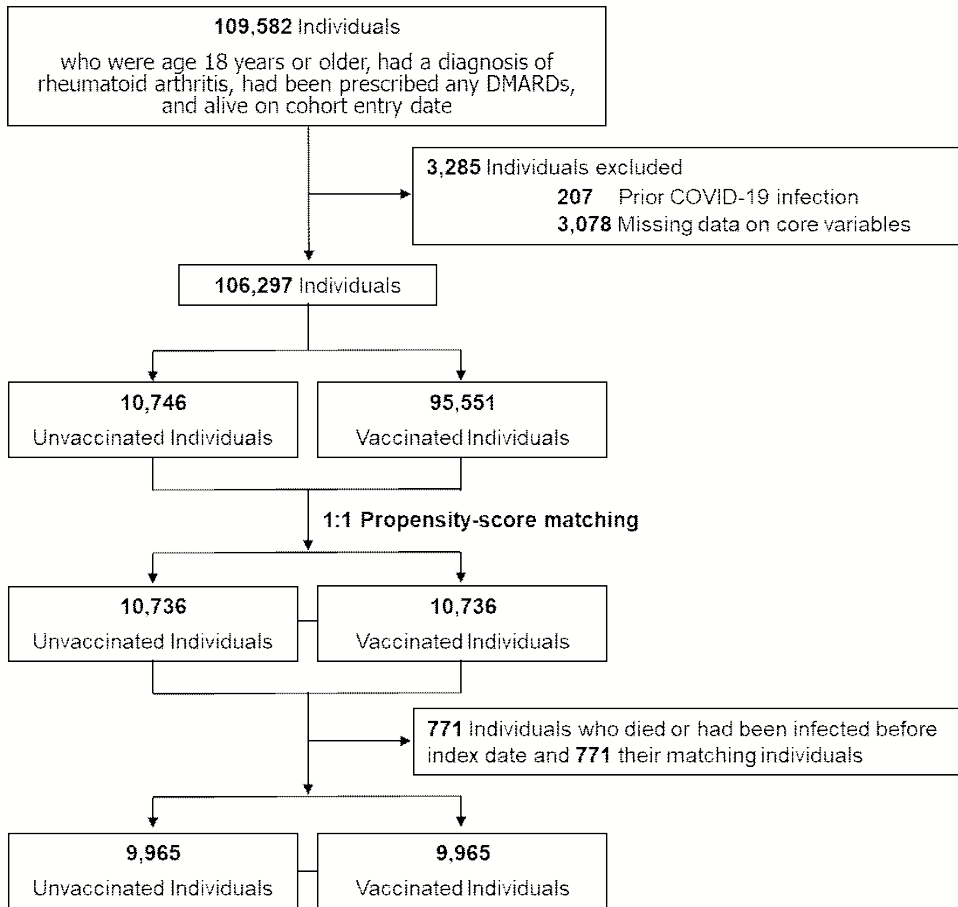


## 제6장

# 항류마티스 약물 치료를 받고 있는 류마티스 관절염 환자에서 코로나19 백신이 코로나19 감염 및 예후에 미치는 영향

### 제1절 대상자 선정 및 일반적 특성

국내에 코로나19 백신 접종이 시작된 2021년 2월 26일 (cohort entry date) 기준으로 이전 6개월기간 동안 한가지이상의 항류마티스 약물 (DMARDs) 처방을 받은 18세 이상 성인 류마티스관절염 환자 109,582명을 먼저 선별하였다. 2021년 2월 26일부터 2021년 12월 31일까지 백신 접종에 따른 코로나19 전체 혹은 심각한 감염과의 연관성을 분석하고자 먼저 코호트 진입 이전 코로나19에 감염되었던 207명과 백신 정보나 주요 보정변수 (표 6-1 참조)가 누락된 3,078명을 제외하였다. 연구종료일인 2021년 12월 31일까지 남은 106,297명중 95,551명 (87.2%)은 백신 접종을 완료하였고 나머지 10,746명 (12.8%)은 접종을 미완료 하였거나 전혀 접종하지 않았다. 백신 종류에 따른 권고 횟수에 따라 BNT162b2 (Pfizer-BioNTech), mRNA-1273 (Moderna), 이나 ChAdOx1 nCov-19 (AstraZeneca) 백신을 접종하였거나 교차 접종 한 경우에는 2차 접종 후 2주 경과 후, 그리고 Ad26.COV2.S (Janssen)의 경우에는 1차 접종 후 2주 경과 한 시점 (백신 접종 완료일로 정의함; index date)에서 백신 접종을 완료한 것으로 간주하였다. 백신 접종 효과 분석을 위한 무작위배정 임상시험 방식을 재현하기 위해 코호트 진입시의 대상군의 기본 정보를 이용해 추정된 성향 점수를 이용하여 백신 접종군과 미접종군을 1:1로 매칭한 10,736명의 백신 접종군과 10,736명의 백신 미접종군을 먼저 선택하였다. 백신 미접종군은 매칭된 접종군의 접종 완료일을 index date로 무작위 배정받았다. 이 중 코호트 진입일 (cohort entry date) 이후 백신 접종 완료일 (index date)사이 기간동안 코로나19에 새롭게 감염되었거나 사망한 771명과 이들과 매칭된 대상자 771명을 추가로 제거하여 9,965명의 백신 접종군과 9,965명의 백신 미접종군이 포함된 총 19,930명이 최종 분석에 이용되었다 (그림 6-1).



[그림 6-1] 류마티스관절염 환자 코호트 구축 개요

최종 분석에 포함된 전체 19,930명의 평균 나이는 60.9세였으며 84.7%가 여자였고 93.2%가 도시에 거주하였다. 류마티스관절염 이환 기간은 1년 미만이 8.6%, 1~5년미만이 25.2%였으며 5년 이상 경과한 환자도 66.2% 포함되었다. 항류마티스 약물(DMARDs)로는 conventional synthetic DMARDs (97.2%)로 가 가장 빈번하였고 biologic DMARDs (9.8%)와 targeted synthetic DMARDs (3.8%)가 그 뒤를 이었으며, glucocorticoids도 74.9%에서 사용되었다. 전체 대상자의 45.4%가 고혈압을 동반하였으며 28.9%에서 당뇨병을 동반하였다.

매칭에 이용된 모든 혼란변수에 대해 두 그룹간 표준화된 평균 차이는 10% 미만으로 백신 접종군 및 비접종군 간 혼란변수로 인한 편향은 잘 통제되었음을 확인 하였다 (표 6-1).

백신을 완료한 9,965명의 백신 접종군에서 44.2%가 화이자 백신을 접종 받았으며 40.8%가 아스트라제네카 백신, 11.5%가 모더나 백신을 접종 받았다. 3.4%에서는 일차와 이차 접종간 백신의 종류가 다른 혼합 접종으로 투약 받았다.

<표 6-1> 연구 대상자의 일반적 특성

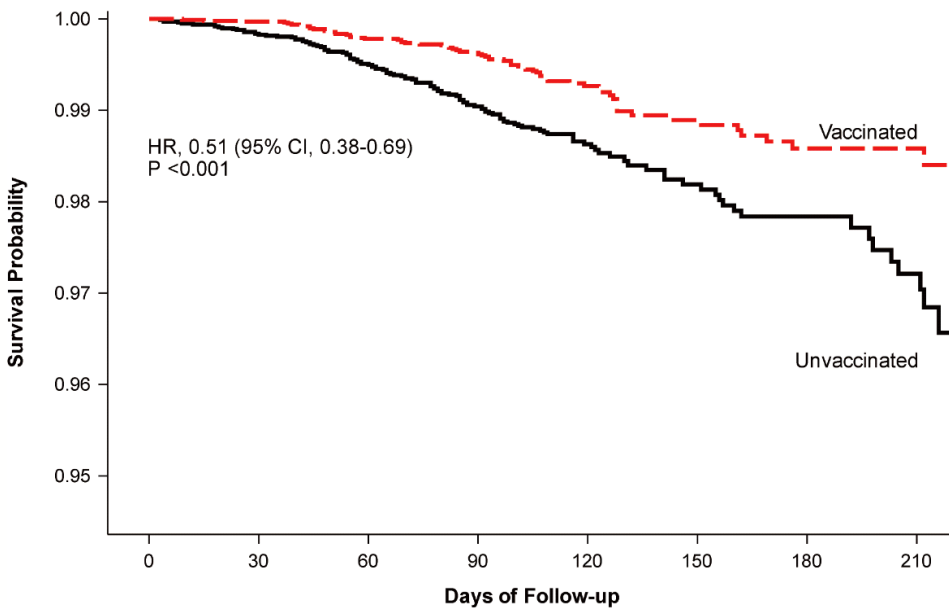
Characteristics	Overall (n=19,930)	Vaccinated (n=9,965)	Unvaccinated (n=9,965)	Standardized Difference
Age, years	60.9 (13.9)	60.9 (13.9)	60.7 (14.7)	0.030
Sex				0.011
Men	3,045 (15.3)	1,542 (15.5)	1,503 (15.1)	
Women	16,885 (84.7)	8,423 (84.5)	8,462 (84.9)	
Income quartiles				0.027
First quartile (lowest)	5,076 (25.5)	2,498 (25.1)	2,578 (25.9)	
Second quartile	3,590 (18.0)	1,811 (18.2)	1,779 (17.9)	
Third quartile	4,745 (23.8)	2,382 (23.9)	2,363 (23.7)	
Fourth quartile (highest)	6,519 (32.7)	3,274 (32.9)	3,245 (32.6)	
Residential area				0.021
Large city	9,269 (46.5)	4,706 (47.2)	4,563 (45.8)	
Small city	9,313 (46.7)	4,602 (46.2)	4,711 (47.3)	
Rural area	1,348 (6.8)	657 (6.6)	691 (6.9)	
Time from first diagnosis of RA				0.040
<1 year	1,711 (8.6)	864 (8.7)	847 (8.5)	
1 to 4.9 years	5,019 (25.2)	2,450 (24.6)	2,569 (25.8)	
≥5 years	13,200 (66.2)	6,651 (66.7)	6,549 (65.7)	
Prescribed medications				
Conventional synthetic DMARDs	19,379 (97.2)	9,709 (97.4)	9,670 (97.0)	0.024
Biologic DMARDs	1,960 (9.8)	942 (9.5)	1,018 (10.2)	0.026
Targeted synthetic DMARDs	752 (3.8)	344 (3.5)	408 (4.1)	0.034
Glucocorticoids	14,927 (74.9)	7,505 (75.3)	7,422 (74.5)	0.019
Comorbidities				
Hypertension	9,053 (45.4)	4,516 (45.3)	4,537 (45.5)	0.004
Diabetes	5,767 (28.9)	2,886 (29.0)	2,881 (28.9)	0.001
Ischemic heart disease	2,609 (13.1)	1,265 (12.7)	1,344 (13.5)	0.024
Heart failure	1,854 (9.3)	940 (9.4)	914 (9.2)	0.009
Cerebrovascular disease	2,561 (12.9)	1,268 (12.7)	1,293 (13.0)	0.008
Hemiplegia	421 (2.1)	211 (2.1)	210 (2.1)	<0.001
Dementia	1,267 (6.4)	666 (6.7)	601 (6.0)	0.027
Liver disease	274 (1.4)	134 (1.3)	140 (1.4)	0.005
Chronic pulmonary disease	6,078 (30.5)	3,043 (30.5)	3,035 (30.5)	0.002
Peptic ulcer disease	8,775 (44.0)	4,423 (44.4)	4,352 (43.7)	0.014
Chronic kidney disease	943 (4.7)	473 (4.8)	470 (4.7)	0.001
Malignancy	2,153 (10.8)	1,098 (11.0)	1,055 (10.6)	0.014
COVID-19 vaccine				
ChadOx1 nCoV-19 (AstraZeneca)	NA	4,067 (40.8)	NA	NA
BNT162b2 (Pfizer-BioNTech)	NA	4,403 (44.2)	NA	NA
mRNA-1273 (Moderna)	NA	1,145 (11.5)	NA	NA
Ad26.COV2.S (Janssen)	NA	8 (0.1)	NA	NA
Mixing	NA	342 (3.4)	NA	NA

Note: Data are presented as means (standard deviation) or numbers (percentages).  
Abbreviations: DMARDs, disease Modifying Antirheumatic Drugs; NA, not applicable; RA, rheumatoid arthritis.



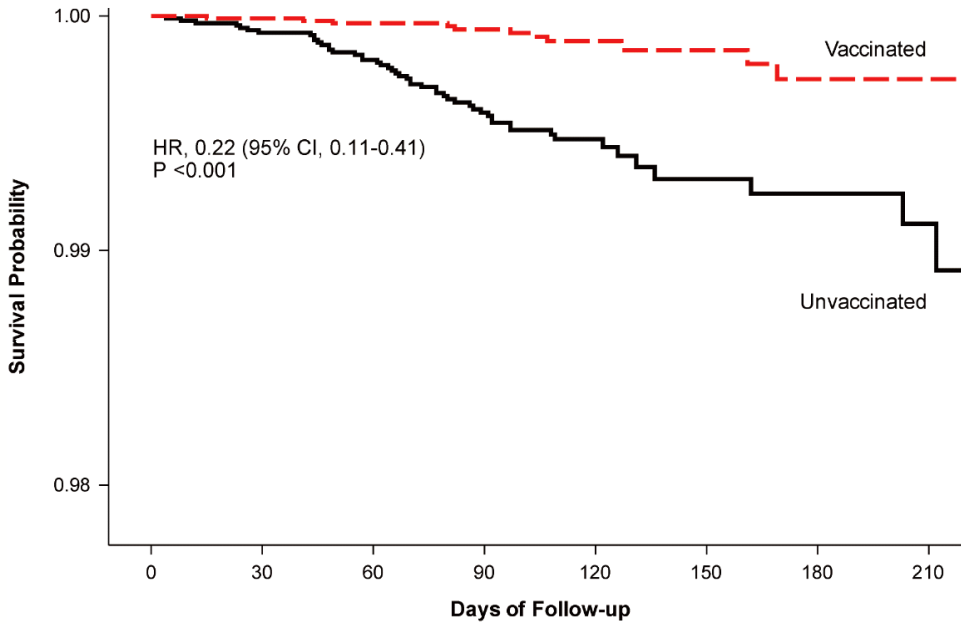
## 제2절 코로나19 백신의 감염 및 중증 감염 예방 효과

추적 관찰 기간 (중위수 109일 [사분위구간 80-109일])동안 백신 접종군에서 69명 (0.69%)과 미접종군에서 131명 (1.31%)이 코로나19에 새로 감염되었다. 코로나19 백신 접종군은 미접종군과 비교하여 49% (위험도 0.51, 95% 신뢰구간 0.38-0.69),  $P < 0.001$ ) 감염 위험이 낮은 것으로 분석되었다 (그림 6-2).



[그림 6-2] 코로나19 감염에 대한 Kaplan-Meier Curve

또한, 백신 접종군에서는 중증 감염 혹은 코로나19 관련 사망이 11명 (0.11%)에서 관찰되었으며 백신 미접종군에서는 50명 (0.50%)에서 발생하여 코로나19 백신 접종은 코로나19 감염의 중증화 위험을 78% (위험도 0.22, 95% 신뢰구간 0.11-0.41),  $P < 0.001$ ) 감소시키는 것으로 분석되었다 (그림 6-3).



[그림 6-3] 심각한 코로나19 감염에 대한 Kaplan-Meier Curve

백신 접종여부에 따른 코로나19 감염 및 심각한 감염 발생위험과의 연관관계는 <표 6-2>에 정리하였다.

<표 6-2> 백신접종과 코로나19 감염 및 심각한 감염 발생위험과의 연관관계

Outcomes	Number of patients (%)		HR (95% CI)	p
	Vaccinated (n=9,965)	Unvaccinated (n=9,965)		
COVID-19 infection	69 (0.69)	131 (1.31)	0.51 (0.38-0.69)	<0.001
Serious COVID-19 infection				
Composite of severe infection or death	11 (0.11)	50 (0.50)	0.22 (0.11-0.41)	<0.001
Severe COVID-19 infection	9 (0.09)	50 (0.50)	0.18 (0.09-0.36)	<0.001
COVID-19-related Death	6 (0.06)	10 (0.10)	0.58 (0.21-1.61)	0.297

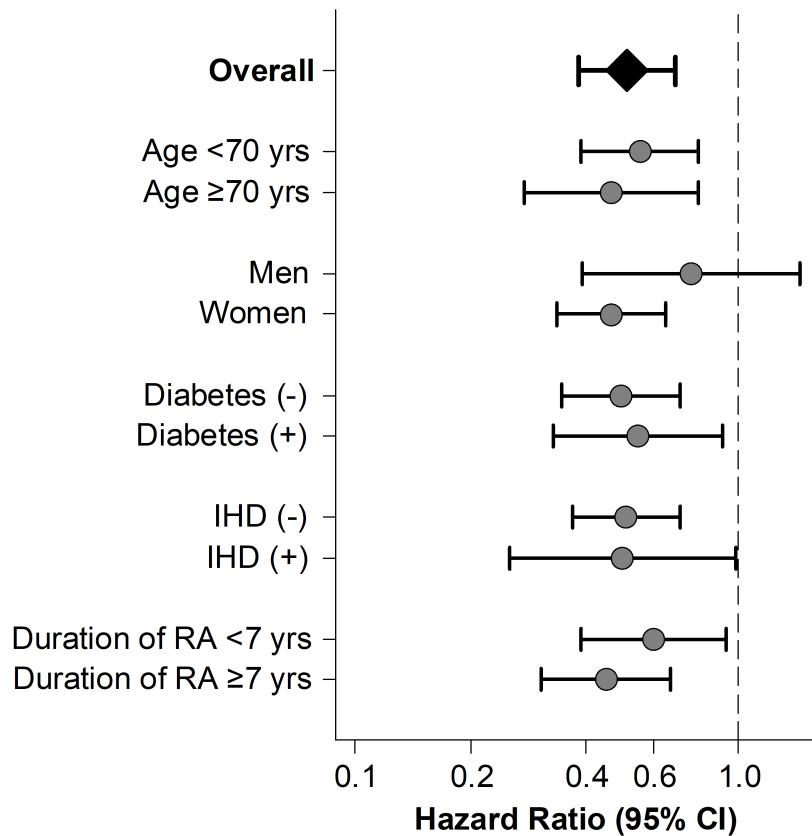
Severe COVID-19: defined as hospitalization requiring any respiratory support (e.g., supplemental oxygen therapy only, noninvasive ventilation, use of high-flow oxygen devices, or invasive mechanical ventilation), extracorporeal membrane oxygenation, or continuous renal replacement therapy.

Abbreviations: CI, confidence interval; HR, hazard ratio.

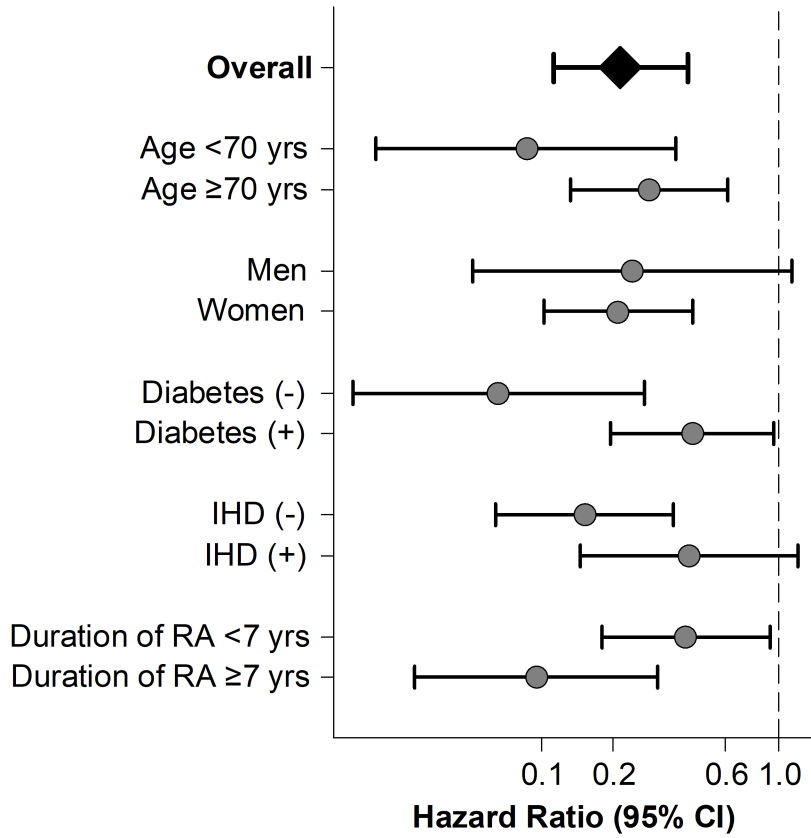
### 제3절 하위분석

전체 대상자에서 분석한 코로나19 백신 접종으로 인한 감염 및 심각한 감염 예방과 연관성이 다양한 하위 대상군에서도 동일하게 적용되는지 검증하기 위해 나이, 성별, 동반질환 (당뇨병, 허혈성 심질환) 유무, 및 류마티스관절염 이환 기간에 따라 하위분석을 시행하였다.

코로나19 백신 접종에 따른 코로나19 감염 (그림 6-4)이나 중증 감염 혹은 사망의 복합 사건으로 정의한 심각한 감염 (그림 6-5)의 예방 효과는 다양한 하위 분석에서도 동일하게 관찰되었다.



[그림 6-4] 코로나19 백신의 코로나19 감염 발생과의 하위분석



[그림 6-5] 코로나19 백신의 심각한 코로나19 감염 발생과의 하위분석



## 제7장 고찰 및 결론

제1절 선행연구 고찰	63
제2절 면역 저하자에서 코로나19 백신의 효과	68
제3절 연구의 강점 및 한계	70
제4절 결론 및 제언	71





## 제7장 고찰 및 결론

국민건강보험공단과 질병관리청 자료를 연계하여 구축한 K-COV-N cohort를 이용하여 시행된 본 연구를 통해 국내 면역 저하 환자들에서 코로나19 백신이 코로나19 감염 및 중증 질환으로의 이행에 예방 효과가 있음을 확인하였다. 본 연구에 포함된 투석 환자, 고형 장기 이식 환자, 간경변 및 항류마티스약물 치료를 받고 있는 류마티스 관절염 환자들이 코로나19 감염에 취약하고 중증 감염의 위험이 특히 높은 대상자들로 초기부터 적극적인 백신 접종의 최우선군으로 고려되었으나 실제로 대규모 임상연구에는 포함되지 않아 접종의 근거는 명확하지 않았다는 점을 고려하면, real-world data를 바탕으로 시행된 본 연구 결과를 통해 이들 환자들에서 코로나19 백신의 감염 및 중증화 예방 효과를 확인하는 한편, 향후 코로나19 백신 접종에 관한 최적화된 정책 수립에 근거 자료로서 의미를 가질 것으로 기대된다.

### 제1절 선행연구 고찰

Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP)는 일반 인구에 비해 면역 기능에 변화가 존재할 수 있는 면역 저하 환자군을 대상으로 하여 일반적인 예방 접종에 관한 지침의 권고안을 발표한 바 있다.<sup>17</sup> 선천성 면역 결핍증 환자들 뿐 아니라 기저 질환과 그 치료로 인한 이차적 면역 저하를 경험할 수 있는 악성 종양 환자들 혹은 면역 억제제를 유지하는 환자들에 대한 해당 권고안은 일반적으로 약화된 생백신의 안전성에 관한 우려로 면역 기능의 향상이 확인되기 전까지 생백신의 접종은 권장하지 않고, 불활성화 된 바이러스를 함유한 백신의 경우 예방의 효과가 부족할 수 있어 반복적인 투여가 필요할 수 있음에 관해 제언하였다. 그러나 해당 권고안을 포함하여 면역 저하자들을 대상으로 한 코로나19 백신에 관해 강한 근거 수준을 지닌 보편화된 권고안은 현재까지도 부재하며 백신의 안전성 및 효과에 관한 체계적 고찰에 관해서는



추가적인 연구들이 필요한 실정이다. 다만 미국 질병통제예방센터 (the Centers for Disease Control and Prevention, CDC)와 영국 면역학 학회 (the British Society for Immunology, BSI) 모두 면역 저하자들에 대한 코로나19 백신 접종 권장에 관한 입장을 발표한 바 있다. CDC는 면역 저하 환자들에서 코로나19 백신의 안전성과 효능에 대해 충분한 판단을 내리기 위한 근거로서는 제한적인 데이터만이 존재한다고 인정하면서도, 면역 저하자에서 코로나19 감염시의 높은 중증화 율을 포함한 감염에 따른 위험을 고려할 때, 그리고 개발된 코로나19 백신들이 생백신이 아니기에 면역 저하 환자에게 해당 백신들이 안전하게 투여될 수 있다는 의견을 제시하였다. 그러나 면역 억제 치료에 예정된 환자들을 위한 코로나19 백신의 최적의 접종 시기에 관하여서는 연구 결과가 충분하지 않기 때문에 CDC는 면역 억제 치료 시작 전 최소 2주 전에 예방접종을 완료할 것을 권장하고 있다. 이와 같은 방식으로 치료를 실시할 수 없는 경우에도 면역 억제 치료를 유지중인 환자들에서 여전히 코로나19 백신은 접종 가능하며, 한편 예방 접종 후 SARS-CoV-2 면역 상태를 평가하기 위한 항체 검사는 검사의 임상적 유용성이 확립되지 않았기에 권장하지 않는다고 CDC는 밝힌 바 있다. 마찬가지로 항체 수준이 낮거나 환자들이 면역 기능을 회복한 경우에도 재접종을 권장하지는 않는다고 하였다.<sup>18</sup> BSI가 발표한 입장도 이와 유사하였으며, 일반 인구에 비해 효과가 다소 낮을 수 있겠으나 면역 저하 환자에서 백신의 보호 효과는 충분히 기대할 수 있고 중증 면역 저하 환자와 이식 환자들은 적절한 접종 시기에 관해 의료진과 상담을 받을 것을 권유하였다.<sup>19</sup> 미국에서 EUA를 승인 받은 백신들의 경우 자체적인 Fact sheet을 통해 면역 억제 치료를 받는 환자군을 포함하여 면역 저하 환자에서 백신 접종에 따른 면역 반응이 감소할 수 있음에 관해 밝힌 바 있기에 면역 저하 환자군에서의 예방接种의 효과와 안전성에 관하여서는 대규모 연구들이 필수적인 상황이다.

그 가운데 투석 치료를 유지중인 말기신질환 환자들 역시 저하된 신기능에 따른 면역 기능 변화, 반복적인 의료 기관 이용, 면역 저하에 영향을 미치는 다양한 기저 질환들의 동반 등의 요인들로 인해 일반 인구나 기타 환자들에 비해 면역 저하자로 분류되어 FDA는 우선 접종을 권고하였으며 뿐만 아니라 국내에서도 고위험군 고령 환자들, 의료진에 이어 코로나19 백신의 우선 접종 대상자로 분류된 바 있다. 특히 혈액 투석 환자들의 경우 사회적 거리두기나 격리에 따른 치료 중단이 어렵기 때문에 전염병의 감염 위험도가 일반 인구에 비해 더욱 높아질 수밖에 없다.<sup>20, 21</sup> 따라서 일반 인구에 비해 예방接种의 중요성이 보다 더 강조된다고 할 수 있는데, 이러한 주장을 뒷받침하는 근거로 영국의 OpenSAFELY 데이터베이스에서는 신장 질환의 중증도가

높아질 수록 코로나19 관련 사망에 관한 위험도 (hazard ratio)가 상승함이 확인된 바 있다.<sup>22</sup> 미국에서 수행된 후향적 연구에서도 말기신질환 환자들은 반복적인 투석 치료 과정 내에 환자들간 모여 있는 치료 환경, 일반 환자들에 비해 높은 전염율을 보이는 등의 특성으로 인해 코로나19와 연관된 더욱 높은 위험에 노출되는 한편, 면역 억제 상태와 고령, 동반 질환에 따른 다양한 합병증으로 인해 코로나19 관련 사망률이 약 25~31%까지 높아짐이 확인되기도 하였다.<sup>23, 24</sup> 한편 해당 환자들은 일반인구에 비해 코로나19 감염시에 보다 비특이적인 증상 발현을 보이기도 하며, 이에 따라 진단이 늦어질 수 있는 위험 역시 동반된다.<sup>25</sup> 이와 같은 전염병에 관한 취약성을 설명하는 기전의 일부로 신장 질환 환자들은 innate 및 adaptive 면역 반응 모두에서 장애가 확인되고,<sup>26</sup> 신장 질환에 따른 요독증이 일부 이러한 면역 기능 저하에 영향을 미치는 것으로 추정된다.<sup>27, 28</sup> 한편 erythropoietin 생성과 기능 저하 및 비타민 D의 부족 역시 면역 기능 저하에 기인할 수 있다고 알려진 바 있으며, 이러한 면역 반응의 변화는 예방 접종에 효과에 영향을 미칠 수도 있다.<sup>29-35</sup> 결과적으로 예방 접종에 필요성이 다시 강조되는 가운데, 예방 접종에 따른 예방 효과의 이득은 해당 환자군에서 체내 anti-SART-CoV-2 항체 양성을 보인 환자들이 코로나19 감염에 관한 위험도가 더욱 낮다는 보고 등으로 뒷받침되기도 하였다.<sup>36</sup> 그러나 현재까지 코로나19 백신의 효과를 추정하기 위해 임상적인 지표들을 결과 변수로 설정하고 분석을 진행한 인구 기반 연구들은 충분하지 않은 가운데, 대유행 초기의 연구로 미국에서 약 12,000명 이상의 혈액 투석 환자를 대상으로 한 분석에서 BNT162b2 예방 접종은 비접종 환자군과 비교하여 유증상의 코로나19와 관련된 후속 위험에 관해 약 78% 이상 낮은 위험도와 연관됨이 확인된 바 있다.<sup>37</sup> 또한 캐나다에서 13,000명 이상의 혈액 투석 환자를 대상으로 한 연구에서 2회의 예방 접종은 코로나19에 관련된 감염률과 입원의 위험을 낮추는 것으로 확인되기도 하였다.<sup>38</sup> 2022년 칠레에서 수행된 다기관 관찰 연구에서 BNT162b2 백신과 CoronaVac 백신 모두 접종을 받은 혈액 투석 유지 환자에서 코로나19 감염을 예방하는 한편 코로나19 감염으로 인한 입원 및 사망률을 감소시켰음이 보고되었다.<sup>39</sup> 그간 대부분의 연구들이 말기 신질환 환자에서 SARS-CoV-2 예방 접종에 대한 효과로 면역학적 매개변수, 특히 SARS-CoV-2 항체 수준의 변화에 관해 분석을 진행한 반면,<sup>40, 41</sup> 해당 연구들은 지속적으로 혈액 투석 치료를 받는 환자들에서 코로나19 예방 접종에 임상적 이점을 보인 연구들로 의미를 지닌다. 특히 칠레의 연구에서는 12,301명의 예방 접종이 완료된 환자들에서 예방 접종에 효과는 코로나19 발병에 대해 18.1%, 입원에 대해 42.8%, 코로나19 관련 사망에 대해 66.0%로 확인되었고,

BNT162b2 백신의 효과는 코로나19 감염 및 사망에 관한 효과가 CoronaVac보다 더 높았던 것으로 확인되었다. 또다른 영국의 다기관 연구에서 오미크론 변종의 유행 시기에 코로나19 확진을 받은 모든 혈액 투석 환자들이 분석되었고, 해당 연구에서 1,126명의 환자 중 약 38%가 2회 이상의 접종, 그리고 39%가 3회 이상의 접종을 받았던 가운데 2회의 예방 접종 완료는 코로나19에 관련하여 39%의 위험도 감소를 보였으며 3회 이상의 접종은 51%의 위험도 감소와 연관됨이 확인되었다.<sup>42</sup> 오미크론 변이에 따른 감염은 해당 연구에서 백신 미접종 여부와 관계없이 델타 변이나 이전의 다른 변이에 비해 보다 경증의 감염증을 일으키는 것으로 확인되기는 하였으나, 여전히 일반인에서의 임상 결과와 비교하였을 때에는 좋지 않은 예후를 보였다.

한편 2020년 유럽 신장 협회 내 코로나19 데이터베이스를 기반으로 수행된 대규모 연구에서는 단순 말기신질환 환자에 비해 신장 이식 환자의 사망 위험이 78% 이상 높았음이 확인되었고, 이 차이는 이식 후 1년 이내 더욱 가중됨이 확인된 바 있다.<sup>43</sup> 또다른 대규모 비교 연구에서 코로나19 감염시에 일반 입원 환자에 비해 고형 장기 이식 환자들이 중환자실 치료 및 기계적 환기 치료를 요하는 비율이 높았으며, 또한 코로나19 이외의 원인에 따른 폐렴으로 입원한 고형 장기 이식 환자에 비해 코로나19 감염에 따른 폐렴으로 입원한 이식 환자들이 더 높은 사망률을 보임이 확인되었다.<sup>44</sup> 2,151명의 고형 장기 이식 환자 데이터를 포함한 단일 기관의 후향적 분석에서 코로나19 백신을 완전 접종한 환자들 (대부분이 mRNA1273로 접종)과 1회 또는 0회 백신을 접종한 대조군에서 유증상의 코로나19 감염 발생률을 비교 분석하였고, 1,000 person-days 당 접종 완료된 이식 수혜자에서 발생률은 0.065였던 반면 대조군에서 발생률은 0.34로 확인되었다.<sup>45</sup> 한편 더욱 긴 연구 기간동안 분석이 이루어진 단일 기관의 연구에서 대부분이 mRNA1273로 접종이 이루어진 820명의 신장 이식 환자를 포함한 1,904명의 고형 장기 이식 환자들 가운데 접종자들이 비접종자들에 비해 코로나19에 대한 위험이 유의하게 감소되었음이 확인되었다.<sup>46</sup> 또다른 연구에서 영국의 4개의 레지스트리가 연계되어 얻어진 데이터를 활용하여 고형 장기 이식 환자들 가운데 2회의 백신(대부분 BNT162b2 또는 ChAdOx1로 접종)을 접종한 39,727명과 1회의 백신을 접종한 1,738명, 그리고 비접종자인 6,748명의 환자들을 비교분석 하였을 때, 코로나19 양성 판정 후 사망률은 백신을 접종 완료한 이식 환자 가운데에서는 7.7%, 그리고 비접종자와 1회 접종자에서는 12%로 확인되었다.<sup>47</sup> 이와 같이 말기신질환 환자 및 고형 장기 이식 환자들에서 코로나19 백신接种의 효과나 안전성에 관한 분석 결과의 해석에 있어 주의가 필요할 수 있겠으나, 선행 연구 결과들을 종합적으로

감안할 때 투석을 유지 중인 환자와 장기 이식 환자들에서 감염 이후의 높은 위험도와 코로나19 백신 접종 후 저하된 면역원성 (immunogenicity)이 반복적으로 확인됨에 따라 건강한 일반 대상자들과 비교하여 접종 주기를 동일하게 적용하는 것은 적절하지 않을 수 있으며 접종 정책은 이어질 연구 결과들에 기반하여 상황에 따라 수정이 필요할 수 있음이 지적되기도 하였다.<sup>48</sup>

간경변은 보체 (complement) 활성의 감소, 기억 세포나 helper CD4 및 T 세포 고갈과 같은 innate 및 adaptive immunity 기능의 변화로 특징지어지는 면역 이상이 유발될 수 있음이 잘 알려진 바 있다.<sup>49</sup> 한편 간의 망막 내피계통의 기능장애, 단백질 생성 결함, 혈액 세포 기능 장애 및 간세포 파괴와 관련된 전신적 염증 역시 면역 기능 변화에 영향을 미치는 것으로 보고되기도 하였다.<sup>50, 51</sup> 이와 같은 간경변 환자에서의 면역 저하는 폐렴구균, 인플루엔자, 파상풍, 디프테리아, 대상포진과 같은 다양한 백신에 대한 반응성의 저하를 설명하는 기전으로 생각되어왔고, 이에 따라 코로나19 예방 접종의 효과에 관하여서도 우려가 제기된 바 있다.<sup>52-57</sup> 그러나 간경변 환자들 역시 코로나19 백신 개발을 위한 임상 시험에서 대부분 제외되어, BNT162b2 mRNA 백신 관련 3상 임상시험에는 간질환 환자는 0.6%, 중증 간질환 환자는 0.01% 미만만이 포함되었다.<sup>58, 59</sup> 결과적으로 간경변 환자에서의 코로나19 백신의 효과와 안전성에 관한 우려 역시 존재하던 가운데, mRNA 백신 1회 투여만으로도 코로나19 감염율의 64.8% 감소와 2차 접종 이후에는 코로나19로 인한 입원 또는 사망에 대한 100%에 가까운 보호 효과가 보고되기도 하였다.<sup>60</sup> 다만 해당 연구에서 적은 환자 수에 대한 제한점이 지적된 가운데, 보다 많은 수의 간경변 환자들을 포함한 연구에서는 백신 접종은 유증상의 SARS-CoV-2 감염 발생 위험을 통계적으로 유의미하게 감소시키고 감염에 따른 증상 발현시 그 중증도를 낮추는 효과가 있음이 확인되기도 하였다.<sup>61</sup> 또다른 단면 연구에서도 ChAdOX1-nCOV 백신을 접종 받은 231명의 간경변 환자에서 예방 접종에 따른 전신적 부작용은 드물었으며 보상성 및 비보상성 간경변 환자에서 차이가 없이 88명 중 81명에서 항체 양성 반응이 확인되었다.<sup>62</sup> 한편 단일 접종 Ad.26.COV2.S 백신 접종은 전반적인 코로나19에 대해 예방 효과가 확인되었고 중증 코로나19에 대해 효과가 높게 나타났으며, mRNA 기반 백신과 비교했을 때 통계적으로 유의한 차이가 없음이 확인되기도 하였다.<sup>63</sup> 그러나 대규모 인구 기반 연구가 여전히 많지 않아 real-world data를 활용한 간경변 환자에서의 예방 접종 효과는 추가적인 연구가 필요한 실정이다.

면역 매개 염증성 질환(immune-mediated inflammatory disease)을 가진 환자

에서의 백신 효과에 대해서도 아직까지 알려진 바가 많지 않다. 그러나 면역 매개 염증성 질환을 가진 환자들은 SARS-CoV-2 감염증에 따른 중증 이행에 취약하며,<sup>64-67</sup> mRNA 기반 코로나19 백신의 면역원성이 해당 환자들에서 낮을 수 있음이 알려진 바 있다.<sup>68-72</sup> 메타분석에서 1회의 코로나19 예방 접종이 면역 매개 염증성 질환 환자들에서 일반 인구에 비해 항체 형성과 관련하여 0.53의 위험비를 보이며, 2회의 예방 접종은 경우 0.75의 위험비가 확인되었다.<sup>73</sup> 특히 개별 면역 억제제의 영향에 관련하여서는 2차 백신 접종 후 항체 수준 감소에 있어 Fingolimod를 복용하는 42명의 환자에서는 23.7배, Ocrelizumab를 복용하는 114명의 환자에서는 35.5배, Rituximab를 복용하는 6명의 환자에서는 8.88배의 항체 감소에 관한 위험이 확인되기도 하였다. 다만 항체 생성율은 첫 번째 접종 이후 두 번째 접종으로 1.42 배의 증가가 확인되었다. 해당 면역 매개 염증성 질환 환자군 역시 코로나19 백신 3상 임상시험에서 주로 제외되었기에 효과와 안전성에 관한 정보가 부족한 가운데, 2021년 캐나다에서 류마티스관절염, 강직성 척추염, 건선 및 염증성 장질환 환자에서 mRNA 기반 코로나19 백신의 초기 예방 효과가 평가되었다.<sup>74</sup> 해당 연구에서 미접종군에 비해 mRNA 기반 코로나19 백신 (BNT162b2 또는 mRNA-1273) 2회 투여가 중증 코로나19 임상 결과 변수에 대한 높은 예방 효과를 보임이 확인되었다. 특히 두 번째 접종은 접종 후 31-60일 후에 효과가 가장 높음이 관찰되었으며, 시간이 경과하며 효과는 감소하였으나 이후 3회 투여를 받은 환자에서는 예방 효과가 다시 증가하는 양상이 확인되었다. 이러한 백신에 따른 효과는 일반 인구에서 관찰되는 것과 비슷한 경향을 보였으나, 실질적 감염 예방 효과는 일반 인구 대비 다소 낮은 것이 또한 확인되었다. 한편 면역 매개 염증성 질환 환자들은 감염증에 더 취약하다는 환자 본인들의 인식에 기반하여 일반인에 비해 SARS-CoV-2 감염 관련 검사를 보다 자주 시행하였을 가능성이 높아 일반인구에 비해 감염 확률이 더욱 높은 수준으로 감지되었을 수 있음을 제시하였다.

## 제2절 면역 저하자에서 코로나19 백신의 효과

본 연구는 국내 면역 저하 환자군을 대상으로 코로나19 백신의 코로나19 감염 및 심각한 감염의 예방 효과를 분석하였다. 해당 환자들은 기존의 대규모 임상 시험에 포함되지 못함으로써 백신 접종의 효과와 안전성에 관한 사전 정보가 상대적으로 부족한 상태에서 접종이 진행되었으나, 본 연구를 통해 일반 인구에 비해 감염병에 취약한 해당 환자군에서의 예방 접종의 효과를 일관되게 확인할 수 있었다. 국민건강보험공단



청구 자료에 기반하여 다양한 임상 정보들이 수집되었으며, 이후 미접종군과의 성향점수매칭을 통해 여러 혼란변수들을 통제한 가운데 생존 분석들이 진행되었다. 결과적으로 2회 접종을 완료한 면역 저하 환자들에서 코로나19 감염 자체의 예방 뿐 아니라, 감염 이후의 심혈관 및 신장 보조를 요하는 중증 감염과 코로나19 관련 사망을 포함한 심각한 감염 예방에도 뚜렷한 효과가 확인되었고, 이는 다양한 세부 하위 그룹에서 일관되게 관찰되었다. 특히 본 연구 결과에서 확인된 투석 및 간경변 환자 뿐 아니라 면역 억제 치료를 받는 고형 장기 이식 환자 및 류마티스관절염 환자들에서의 결과에서도 유사한 백신의 예방 효과가 관측되었다는 점이 주목할 만하다.

다양한 선행 연구 결과들을 통해 투석 치료를 유지하는 말기신질환 환자들에서 저하된 백신 면역원성의 가능성이 확인되었음에도 이러한 결과가 건강한 일반 인구와 비교하여 예방 접종의 임상 유효성이 낮음을 의미하는 것은 아니라고 볼 수 있으며, 이러한 의견이 백신을 접종하지 않은 투석 환자와의 비교를 수행하였던 본 연구 결과를 통해 뒷받침된다고 볼 수 있다. 이러한 결과는 32개 연구에서 4,917명의 투석 환자를 대상으로 한 메타분석연구에서 대부분의 경우 2회 이상의 BNT162b2 접종을 받은 혈액 투석 환자들에서 건강한 대조군과 유사한 중화 항체 수준이 관찰되었다는 결과를 임상적으로 뒷받침하는 근거가 된다고 할 수 있다.<sup>75</sup> 말기신질환 환자들에서 백신 접종 거부나 지연은 여전히 주요한 사회적 문제이며,<sup>76</sup> 본 연구 결과를 통해 새로운 바이러스 변종이 등장하더라도 지속적으로 적용 가능한 임상 효과를 강조함으로써 면역 저하에 따라 감염병에 취약한 해당 환자군에서의 적극적인 백신 접종을 유도할 수 있는 근거 자료로도 활용 가능하다. 한편 2021년 10월 발표된 미국 신장학회의 투석 환자들을 위한 예방 접종 필요성에 관한 성명서에서 말기신질환 환자들의 코로나19 감염에 따른 합병증 및 사망 위험을 완화하기 위한 예방 접종의 중요성이 강조되었으며, 해당 환자들에서 예방 접종의 효과를 측정하기 위한 지표로 항체 반응을 사용하는 것의 제한점을 인정하면서도 2회의 mRNA 백신 접종이 1회 접종에 비해 우수하다는 결론에 도달하였고 일부 국가에서 원활한 백신 배급을 위한 전략으로 추진되었던 연장된 간격의 예방 접종 정책으로부터 말기신질환 환자들의 면제가 주장되었다.<sup>77</sup> 이러한 권고는 국내에서도 동일하게 받아들여져 대한신장학회를 위시하여 투석 환자에서 코로나19 백신 관련 접종에 관한 권고안과 안내문이 발표된 바 있다.

한편 2022년 1월 5일 미국 이식 학회와 미국 이식외과 의사학회가 장기 이식 후보자와 수혜자를 위한 코로나19 예방 접종에 관한 합동 성명서를 발표하였으며, 이식 환자들은 일반인에 비해 2회의 예방 접종에 대한 반응이 낮을 수 있고 mRNA 백신의 3차

이상의 접종은 해당 환자들에서 항체 수준과 혈청 양성율을 증가시키는 것이 입증되었다는 점, 그리고 중화 항체의 높은 수준이 질병 발생 감소와 관련이 있을 뿐 아니라 감염을 예방하지 못할 만큼의 항체 수준 역시 감염 발생시에 감염의 심각성을 낮출 수 있음에 관해 강조하였다.

미국 류마티스 학회 (the American College of Rheumatology, ACR)는 2021년 4월 업데이트된 류마티스 및 근골격계 질환 환자를 위한 코로나19 백신 임상 진료 지침 요약서를 발표하였는데,<sup>78</sup> 기타 면역 저하 환자군과 동일하게 해당 환자군에서도 코로나19 백신 안전성과 효능에 대한 직접적인 근거가 없지만 예방 접종의 이득이 위험을 상회할 것이라는 견해를 지지하는 한편, 특히 류마티스 관절염 환자들이 코로나19 백신을 받아야 한다는 중간 수준의 합의가 도출되었음을 발표하였다. 한편 코로나19 백신과 면역 조절 치료의 사용 사이의 치료 시기 조절에 관한 지침 역시 함께 제공하였다.

본 연구에서 확인된 결과를 바탕으로 추정된 면역 저하자에서의 코로나19 예방 접종의 감염 예방 효과와 심각한 중증 질환으로의 이행 방지 효과는 기존 백신 임상 시험에서 제외된 해당 환자들에서 접종 관련 권장 사항을 이행하도록 유도하는 데 있어 환자 뿐 아니라 의료진에게도 의사 결정에 도움을 줄 수 있다. 새로운 바이러스나 변이에 따른 신종 감염병의 유행이 지속될 수 있는 가능성을 감안한다면 기존의 권고안들과 동일한 맥락에서 본 연구 결과가 미래의 백신 수급과 접종 전략에도 유용한 정보를 제공한다고도 볼 수 있으며, 향후 이어질 후속 연구들을 통해 코로나19 백신의 2차 접종 이후의 추가 접종의 효과와 새로운 변이들에 대한 예방 효과 및 효과 지속 기간에 관한 이해가 필요할 것으로 사료된다.

### 제3절 연구의 강점 및 한계

본 연구는 임상 시험에 포함되지 못하여 코로나19 효과에 관한 추정에 제한이 있던 국내 면역 저하 환자들을 대규모로 분석에 포함함으로써 real-world data를 활용하여 실제 임상에서의 건강 결과를 토대로 백신의 효과에 관해 분석하였다는 점에서 중요한 의미를 지닌다. 한편 국민건강보험공단 청구 자료와 질병관리청의 예방 접종 관련 정보를 연계함으로써 대상자 선정과 기저 질환 유무의 확인, 그리고 결과 변수 발생의 확인에 있어 정확도를 높일 수 있었으며 분석 과정에서는 성향점수매칭 기법의 활용을 토대로 다양한 혼란변수들에 대한 통제를 시도하였다. 그러나 후향적 연구라는 점에서

본 연구 결과로 확인된 연관성들의 인과 관계에 관한 판단에는 제약이 있으며 여전히 잔여 교란 변수의 영향을 배제할 수 없다. 또한 본 연구에서 평가하지 못한 접종 거부와 관련된 환자 개인의 일부 특성에 관한 추가적인 고려가 필요할 수 있다. 한편 분석 기간이 상대적으로 짧아 해당 분석 기간 이후의 백신의 보호 효과에 관해서는 결론 내리기가 어렵고, 추가 접종의 효과와 안전성에 관해서도 장기간의 추적 관찰 기간을 내포하는 연구들이 필요하다. 더욱이 본 연구가 2021년 12월까지 구축된 자료를 이용하였기 때문에 2021년 이후에 확인된 코로나19의 후기 변이들 (예: 오미크론 변이)에 대한 분석은 진행할 수 없었으며, 또한 해당 시기 (델타 변이 유행시기)의 국내 코로나19 감염율이 상대적으로 낮아 (결과 변수에 도달한 대상자 수가 적어) 백신 종류 간의 효과 차이에 관해서도 분석을 진행하지 못하였던 점은 아쉬운 점이다.

따라서 본 연구 결과를 바탕으로 2022년 1월부터 대유행한 오미크론 변이 코로나19 감염의 효과나 3차 추가 접종으로 인한 효과에 연관한 추가적인 연구가 필요할 것으로 사료된다.

## 제4절 결론 및 제언

전국민을 대상으로 국민건강보험공단과 질병관리청이 구축한 K-COV-N cohort를 이용하여 기존 임상연구에 포함되지 않았던 면역 저하 환자들을 대상으로 진행된 대규모 인구 집단 기반 코호트 연구를 통해 코로나19 예방 접종이 SARS-CoV-2에 따른 감염 및 코로나19와 관련된 사망을 포함한 중증화의 위험 감소와 연관됨을 확인하였다. 이러한 결과는 다양한 면역 저하 상황으로 생각되는 투석 치료를 지속적으로 받는 말기신질환 환자와 고형 장기 이식 환자, 간경변 환자, 그리고 DMARDs 약제를 투약하는 류마티스관절염 환자들의 분석 전반에 걸쳐 일관되게 관찰되었다. 신종 감염병의 발생과 유행의 지속이 우려되는 현실에서 면역이 저하된 이들 환자에서도 코로나19 백신은 여전히 중요한 코로나19에 대비한 관리 전략이 될 수 있을 것으로 생각된다.





코로나19 감염의 고위험군에서 코로나19 백신 효과 분석

# 참고문헌





## 참고문헌

1. Berlin DA, Gulick RM, Martinez FJ. Severe Covid-19. *N Engl J Med*. 2020 Dec 17;383(25):2451-2460.
2. Ali MAM, Spinler SA. COVID-19 and thrombosis: From bench to bedside. *Trends Cardiovasc Med*. 2021 Apr;31(3):143-160.
3. Ghasemiyeh P, Mohammadi-Samani S, Firouzabadi N, Dehshahri A, Vazin A. A focused review on technologies, mechanisms, safety, and efficacy of available COVID-19 vaccines. *Int Immunopharmacol*. 2021 Nov;100:108162.
4. Fathizadeh H, Afshar S, Masoudi MR, Gholizadeh P, Asgharzadeh M, et al. SARS-CoV-2 (Covid-19) vaccines structure, mechanisms and effectiveness: A review. *Int J Biol Macromol*. 2021 Oct 1;188:740-750.
5. Polack FP, Thomas SJ, Kitchin N, Absalon J, Gurtman A, et al. Safety and Efficacy of the BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine. *N Engl J Med*. 2020 Dec 31;383(27):2603-2615.
6. Voysey M, Clemens SAC, Madhi SA, Weckx LY, Folegatti PM, et al. Safety and efficacy of the ChAdOx1 nCoV-19 vaccine (AZD1222) against SARS-CoV-2: an interim analysis of four randomised controlled trials in Brazil, South Africa, and the UK. *Lancet*. 2021 Jan 9;397(10269):99-111.
7. Harpaz R, Dahl RM, Dooling KL. Prevalence of Immunosuppression Among US Adults, 2013. *JAMA*. 2016 Dec 20;316(23):2547-2548.
8. Manuel O, Estabrook M; American Society of Transplantation Infectious Diseases Community of Practice. RNA respiratory viral infections in solid organ transplant recipients: Guidelines from the American Society of Transplantation Infectious Diseases Community of Practice. *Clin Transplant*. 2019 Sep;33(9):e13511.
9. Couch RB, Englund JA, Whimbey E. Respiratory viral infections in immunocompetent and immunocompromised persons. *Am J Med*. 1997 Mar 17;102(3A):2-9

10. Chen CY, Shao SC, Chen YT, Hsu CK, Hsu HJ, et al. Incidence and Clinical Impacts of COVID-19 Infection in Patients with Hemodialysis: Systematic Review and Meta-Analysis of 396,062 Hemodialysis Patients. *Healthcare (Basel)*. 2021 Jan 5;9(1):47.
11. Williamson EJ, Walker AJ, Bhaskaran K, Bacon S, Bates C, Morton CE, et al. Factors associated with COVID-19-related death using OpenSAFELY. *Nature*. 2020 Aug;584(7821):430-436.
12. Pereira MR, Mohan S, Cohen DJ, Husain SA, Dube GK, et al. COVID-19 in solid organ transplant recipients: Initial report from the US epicenter. *Am J Transplant*. 2020 Jul;20(7):1800-1808.
13. Curtis JR, Johnson SR, Anthony DD, Arasaratnam RJ, Baden LR, et al. American College of Rheumatology Guidance for COVID-19 Vaccination in Patients With Rheumatic and Musculoskeletal Diseases: Version 3. *Arthritis Rheumatol*. 2021 Oct;73(10):e60-e75.
14. Chong PP, Handler L, Weber DJ. A Systematic Review of Safety and Immunogenicity of Influenza Vaccination Strategies in Solid Organ Transplant Recipients. *Clin Infect Dis*. 2018 May 17;66(11):1802-1811.
15. Westra J, van Assen S, Wilting KR, Land J, Horst G, et al. Rituximab impairs immunoglobulin (Ig)M and IgG (subclass) responses after influenza vaccination in rheumatoid arthritis patients. *Clin Exp Immunol*. 2014 Oct;178(1):40-7.
16. Beck CR, McKenzie BC, Hashim AB, Harris RC; University of Nottingham Influenza and the ImmunoCompromised (UNIIC) Study Group,; Nguyen-Van-Tam JS. Influenza vaccination for immunocompromised patients: systematic review and meta-analysis by etiology. *J Infect Dis*. 2012 Oct;206(8):1250-9.
17. Bell CE, Shane AL, Pickering LK. Discrepancies Between US Food and Drug Administration Vaccine Licensure Indications and Advisory Committee on Immunization Practices Recommendations: Provider Knowledge and Attitudes. *Clin Ther*. 2018 Aug;40(8):1308-1319.
18. Rosenblum HG, Hadler SC, Moulia D, Shimabukuro TT, Su JR, et al. Use of COVID-19 Vaccines After Reports of Adverse Events Among Adult Recipients of Janssen (Johnson & Johnson) and mRNA COVID-19 Vaccines (Pfizer-BioNTech and Moderna): Update from the Advisory Committee on Immunization Practices

- United States, July 2021. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2021 Aug 13;70(32):1094-1099.
19. Duly K, Farraye FA, Bhat S. COVID-19 vaccine use in immunocompromised patients: A commentary on evidence and recommendations. *Am J Health Syst Pharm.* 2022 Jan 5;79(2):63-71.
  20. Hsu CM, Weiner DE, Aweh G, Miskulin DC, Manley HJ, et al. COVID-19 Among US Dialysis Patients: Risk Factors and Outcomes From a National Dialysis Provider. *Am J Kidney Dis.* 2021 May;77(5):748-756.
  21. Combe C, Kirsch AH, Alfano G, Luyckx VA, Shroff R, et al. At least 156 reasons to prioritize COVID-19 vaccination in patients receiving in-centre haemodialysis. *Nephrol Dial Transplant.* 2021 Mar 29;36(4):571-574.
  22. Gansevoort RT, Hillbrands LB. CKD is a key risk factor for COVID-19 mortality. *Nat Rev Nephrol.* 2020 Dec;16(12):705-706.
  23. Hsu CM, Weiner DE, Aweh G, Miskulin DC, Manley HJ, et al. COVID-19 Among US Dialysis Patients: Risk Factors and Outcomes From a National Dialysis Provider. *Am J Kidney Dis.* 2021 May;77(5):748-756.
  24. Valeri AM, Robbins-Juarez SY, Stevens JS, Ahn W, Rao MK, et al. Presentation and Outcomes of Patients with ESKD and COVID-19. *J Am Soc Nephrol.* 2020 Jul;31(7):1409-1415.
  25. SY Li, YS Tang, YJ Chan, DC Tarng. Impact of the COVID-19 pandemic on the management of patients with end-stage renal disease. *J Chin Med Assoc.* 2020 Jul;83(7):628-633.
  26. Syed-Ahmed M, Narayanan M. Immune Dysfunction and Risk of Infection in Chronic Kidney Disease. *Adv Chronic Kidney Dis.* 2019 Jan;26(1):8-15.
  27. Girndt M, Sester M, Sester U, Kaul H, Köhler H. Defective expression of B7-2 (CD86) on monocytes of dialysis patients correlates to the uremia-associated immune defect. *Kidney Int.* 2001 Apr;59(4):1382-9.
  28. Ando M, Shibuya A, Tsuchiya K, Akiba T, Nitta K. Reduced expression of Toll-like receptor 4 contributes to impaired cytokine response of monocytes in uremic patients. *Kidney Int.* 2006 Jul;70(2):358-62.

29. Cantarelli C, Angeletti A, Cravedi P. Erythropoietin, a multifaceted protein with innate and adaptive immune modulatory activity. *Am J Transplant.* 2019 Sep;19(9):2407-2414.
30. Brines M, Patel NS, Villa P, Brines C, Mennini T, et al. Nonerythropoietic, tissue-protective peptides derived from the tertiary structure of erythropoietin. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2008 Aug 5;105(31):10925-30.
31. Ehrenreich H, Weissenborn K, Begemann M, Busch M, Vieta E, et al. Erythropoietin as candidate for supportive treatment of severe COVID-19. *Mol Med.* 2020 Jun 16;26(1):58.
32. Liu JH, Liu YL, Lin HH, Yang YF, Kuo HL, et al. Intravenous iron attenuates postvaccination anti-HBsAg titres after quadruple hepatitis B vaccination in dialysis patients with erythropoietin therapy. *Int J Clin Pract.* 2009 Mar;63(3):387-93.
33. Hou YC, Liu WC, Zheng CM, Zheng JQ, Yen TH, et al. Role of Vitamin D in Uremic Vascular Calcification. *Biomed Res Int.* 2017;2017:2803579.
34. Zheng JQ, Hou YC, Zheng CM, Lu CL, Liu WC, et al. Cholecalciferol Additively Reduces Serum Parathyroid Hormone and Increases Vitamin D and Cathelicidin Levels in Paricalcitol-Treated Secondary Hyperparathyroid Hemodialysis Patients. *Nutrients.* 2016 Nov 5;8(11):708.
35. Zitt E, Sprenger-Mähr H, Knoll F, Neyer U, Lhotta K. Vitamin D deficiency is associated with poor response to active hepatitis B immunisation in patients with chronic kidney disease. *Vaccine.* 2012 Jan 20;30(5):931-5.
36. Clarke CL, Predecki M, Dhutia A, Gan J, Edwards C, et al. Longevity of SARS-CoV-2 immune responses in hemodialysis patients and protection against reinfection. *Kidney Int.* 2021 Jun;99(6):1470-1477.
37. Sibbel S, McKeon K, Luo J, Wendt K, Walker AG, et al. Real-World Effectiveness and Immunogenicity of BNT162b2 and mRNA-1273 SARS-CoV-2 Vaccines in Patients on Hemodialysis. *J Am Soc Nephrol.* 2022 Jan;33(1):49-57.
38. Oliver MJ, Thomas D, Balamchi S, Ip J, Naylor K, et al. Vaccine Effectiveness Against SARS-CoV-2 Infection and Severe Outcomes in the Maintenance Dialysis Population in Ontario, Canada. *J Am Soc Nephrol.* 2022 Apr;33(4):839-849.

39. Torres R, Toro L, Sanhueza ME, Lorca E, Ortiz M, et al. Clinical Efficacy of SARS-CoV-2 Vaccination in Hemodialysis Patients. *Kidney Int Rep.* 2022 Oct;7(10):2176-2185.
40. Kolb T, Fischer S, Müller L, Lübke N, Hillebrandt J, et al. Impaired Immune Response to SARS-CoV-2 Vaccination in Dialysis Patients and in Kidney Transplant Recipients. *Kidney360.* 2021 Jul 13;2(9):1491-1498.
41. Espi M, Charmetant X, Barba T, Koppe L, Pelletier C, et al. The ROMANOV study found impaired humoral and cellular immune responses to SARS-CoV-2 mRNA vaccine in virus-unexposed patients receiving maintenance hemodialysis. *Kidney Int.* 2021 Oct;100(4):928-936.
42. Ashby DR, Caplin B, Corbett RW, Asgari E, Kumar N, et al. Outcome and effect of vaccination in SARS-CoV-2 Omicron infection in hemodialysis patients: a cohort study. *Nephrol Dial Transplant.* 2022 Sep 22;37(10):1944-1950.
43. Goffin E, Candellier A, Vart P, Noordzij M, Arnol M, et al. COVID-19-related mortality in kidney transplant and haemodialysis patients: a comparative, prospective registry-based study. *Nephrol Dial Transplant.* 2021 Nov 9;36(11):2094-2105.
44. Jering KS, McGrath MM, Mc Causland FR, Claggett B, Cunningham JW, et al. Excess mortality in solid organ transplant recipients hospitalized with COVID-19: A large-scale comparison of SOT recipients hospitalized with or without COVID-19. *Clin Transplant.* 2022 Jan;36(1):e14492.
45. Aslam S, Adler E, Mekeel K, Little SJ. Clinical effectiveness of COVID-19 vaccination in solid organ transplant recipients. *Transpl Infect Dis.* 2021 Oct;23(5):e13705.
46. Aslam S, Liu J, Sigler R, Syed RR, Tu XM, et al. Coronavirus disease 2019 vaccination is protective of clinical disease in solid organ transplant recipients. *Transpl Infect Dis.* 2022 Apr;24(2):e13788.
47. Ravanan R, Mumford L, Ushiro-Lumb I, Callaghan C, Pettigrew G, et al. Two Doses of SARS-CoV-2 Vaccines Reduce Risk of Death Due to COVID-19 in Solid Organ Transplant Recipients: Preliminary Outcomes From a UK Registry Linkage Analysis. *Transplantation.* 2021 Nov 1;105(11):e263-e264.



48. Boyarsky BJ, Werbel WA, Avery RK, Tobian AAR, Massie AB, et al. Immunogenicity of a Single Dose of SARS-CoV-2 Messenger RNA Vaccine in Solid Organ Transplant Recipients. *JAMA*. 2021 May 4;325(17):1784-1786.
49. Toutoudaki K, Dimakakou M, Androutsakos T. Efficacy, Safety and Immunogenicity of Anti-SARS-CoV-2 Vaccines in Patients with Cirrhosis: A Narrative Review. *Vaccines (Basel)*. 2023 Feb 16;11(2):452.
50. Albillos A, Lario M, Álvarez-Mon M. Cirrhosis-associated immune dysfunction: distinctive features and clinical relevance. *J Hepatol*. 2014 Dec;61(6):1385-96.
51. Irvine KM, Ratnasekera I, Powell EE, Hume DA. Causes and Consequences of Innate Immune Dysfunction in Cirrhosis. *Front Immunol*. 2019 Feb 25;10:293.
52. Alukal JJ, Naqvi HA, Thuluvath PJ. Vaccination in Chronic Liver Disease: An Update. *J Clin Exp Hepatol*. 2022 May-Jun;12(3):937-947.
53. Härmälä S, Parisinos CA, Shallcross L, O'Brien A, Hayward A. Effectiveness of influenza vaccines in adults with chronic liver disease: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open*. 2019 Sep 6;9(9):e031070.
54. McCashland TM, Preheim LC, Gentry MJ. Pneumococcal vaccine response in cirrhosis and liver transplantation. *J Infect Dis*. 2000 Feb;181(2):757-60.
55. Arguedas MR, Johnson A, Eloubeidi MA, Fallon MB. Immunogenicity of hepatitis A vaccination in decompensated cirrhotic patients. *Hepatology*. 2001 Jul;34(1):28-31.
56. Roni DA, Pathapati RM, Kumar AS, Nihal L, Sridhar K, et al. Safety and efficacy of hepatitis B vaccination in cirrhosis of liver. *Adv Virol*. 2013;2013:196704.
57. Aggeletopoulou I, Davoulou P, Konstantakis C, Thomopoulos K, Triantos C. Response to hepatitis B vaccination in patients with liver cirrhosis. *Rev Med Virol*. 2017 Nov;27(6).
58. Polack FP, Thomas SJ, Kitchin N, Absalon J, Gurtman A, et al. Safety and Efficacy of the BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine. *N Engl J Med*. 2020 Dec 31;383(27):2603-2615.
59. Baden LR, El Sahly HM, Essink B, Kotloff K, Frey S, et al. Efficacy and Safety of the mRNA-1273 SARS-CoV-2 Vaccine. *N Engl J Med*. 2021 Feb 4;384(5):403-416.

60. Ge J, Pletcher MJ, Lai JC; N3C Consortium. Outcomes of SARS-CoV-2 Infection in Patients With Chronic Liver Disease and Cirrhosis: A National COVID Cohort Collaborative Study. *Gastroenterology*. 2021 Nov;161(5):1487-1501.
61. John BV, Doshi A, Ferreira RD, Taddei TH, Kaplan DE, et al. Comparison of infection-induced and vaccine-induced immunity against COVID-19 in patients with cirrhosis. *Hepatology*. 2023 Jan 1;77(1):186-196.
62. Singh A, De A, Singh MP, Rathi S, Verma N, et al. Antibody Response and Safety of ChAdOx1-nCoV (Covishield) in Patients with Cirrhosis: A Cross-Sectional, Observational Study. *Dig Dis Sci*. 2023 Feb;68(2):676-684.
63. John BV, Sidney Barritt A 4th, Moon A, Taddei TH, Kaplan DE, et al. Effectiveness of COVID-19 Viral Vector Ad.26.COVS Vaccine and Comparison with mRNA Vaccines in Cirrhosis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2022 Oct;20(10):2405-2408.
64. Eder L, Croxford R, Drucker AM, Mendel A, Kuriya B, et al. COVID-19 Hospitalizations, Intensive Care Unit Stays, Ventilation, and Death Among Patients With Immune-mediated Inflammatory Diseases Compared to Controls. *J Rheumatol*. 2022 May;49(5):523-530.
65. Fagni F, Simon D, Tascilar K, Schoenau V, Sticherling M, et al. COVID-19 and immune-mediated inflammatory diseases: effect of disease and treatment on COVID-19 outcomes and vaccine responses. *Lancet Rheumatol*. 2021 Oct;3(10):e724-e736.
66. Akiyama S, Hamdeh S, Micic D, Sakuraba A. Prevalence and clinical outcomes of COVID-19 in patients with autoimmune diseases: a systematic review and meta-analysis. *Ann Rheum Dis*. 2021 Mar;80(3):384-391.
67. Sparks JA, Wallace ZS, Seet AM, Gianfrancesco MA, Izadi Z, et al. Associations of baseline use of biologic or targeted synthetic DMARDs with COVID-19 severity in rheumatoid arthritis: Results from the COVID-19 Global Rheumatology Alliance physician registry. *Ann Rheum Dis*. 2021 Sep;80(9):1137-1146.
68. Furer V, Eviatar T, Zisman D, Peleg H, Paran D, et al. Immunogenicity and safety of the BNT162b2 mRNA COVID-19 vaccine in adult patients with autoimmune inflammatory rheumatic diseases and in the general population: a multicentre study. *Ann Rheum Dis*. 2021 Oct;80(10):1330-1338.

69. Di Fusco M, Lin J, Vaghela S, Lingohr-Smith M, Nguyen JL, et al. COVID-19 vaccine effectiveness among immunocompromised populations: a targeted literature review of real-world studies. *Expert Rev Vaccines*. 2022 Apr;21(4):435-451.
70. Whitaker HJ, Tsang RSM, Byford R, Andrews NJ, Sherlock J, et al. Pfizer-BioNTech and Oxford AstraZeneca COVID-19 vaccine effectiveness and immune response amongst individuals in clinical risk groups. *J Infect*. 2022 May;84(5):675-683.
71. Schmiedeberg K, Vuilleumier N, Pagano S, Albrich WC, Ludewig B, et al. Efficacy and tolerability of a third dose of an mRNA anti-SARS-CoV-2 vaccine in patients with rheumatoid arthritis with absent or minimal serological response to two previous doses. *Lancet Rheumatol*. 2022 Jan;4(1):e11-e13.
72. Rubbert-Roth A, Vuilleumier N, Ludewig B, Schmiedeberg K, Haller C, et al. Anti-SARS-CoV-2 mRNA vaccine in patients with rheumatoid arthritis. *Lancet Rheumatol*. 2021 Jul;3(7):e470-e472.
73. Lee ARYB, Wong SY, Chai LYA, Lee SC, Lee MX, et al. Efficacy of covid-19 vaccines in immunocompromised patients: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2022 Mar 2;376:e068632.
74. Widdifield J, Kwong JC, Chen S, Eder L, Benchimol EI, et al. Vaccine effectiveness against SARS-CoV-2 infection and severe outcomes among individuals with immune-mediated inflammatory diseases tested between March 1 and Nov 22, 2021, in Ontario, Canada: a population-based analysis. *Lancet Rheumatol*. 2022 Jun;4(6):e430-e440.
75. Chen JJ, Lee TH, Tian YC, Lee CC, Fan PC, et al. Immunogenicity Rates After SARS-CoV-2 Vaccination in People With End-stage Kidney Disease: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Netw Open*. 2021 Oct 1;4(10):e2131749.
76. Garcia P, Montez-Rath ME, Moore H, Flotte J, Fults C, et al. SARS-CoV-2 Vaccine Acceptability in Patients on Hemodialysis: A Nationwide Survey. *J Am Soc Nephrol*. 2021 Jul;32(7):1575-1581.
77. Blake PG, Hladunewich MA, Oliver MJ. COVID-19 Vaccination Imperatives in People on Maintenance Dialysis: An International Perspective. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2021 Nov;16(11):1746-1748.

78. Curtis JR, Johnson SR, Anthony DD, Arasaratnam RJ, Baden LR, et al. American College of Rheumatology Guidance for COVID-19 Vaccination in Patients With Rheumatic and Musculoskeletal Diseases: Version 2. *Arthritis Rheumatol.* 2021 Aug;73(8):e30-e45.

연구보고서 NHIMC-2022-PR-022

## 코로나19 감염의 고위험군에서 코로나19 백신 효과 분석

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)

# 코로나19 감염의 고위험군에서 코로나19 백신 효과 분석



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

국민건강보험

National Health  
Insurance Service

일산병원

Ilsan Hospital