



Perspectives

COVID-19 백신의 포괄적 이해와 현장 적용

고려대학교 의과대학 내과학교실 감염내과

최원석

Comprehensive Understanding and Field Application of COVID-19 Vaccine

Won Suk Choi

Division of Infectious Diseases, Department of Internal Medicine, Korea University College of Medicine, Seoul, Korea

서론

2020년 12월 8일 전 세계 최초로 영국에서 coronavirus disease 2019 (COVID-19) 백신 접종이 시작되었다. Our World in Data의 집계에 따르면 2021년 5월 17일까지 전 세계 인구의 9.2%인 7억 1,400만여 명이 1회 이상 COVID-19 백신 접종을 받았고, 3억 6,100만여 명(4.6%)은 접종을 완료하였다. 우리나라에서는 2021년 2월 26일 COVID-19 백신 접종이 시작되었다. 질병관리청의 집계에 따르면, 2021년 5월 17일까지 3,733,806명(7.3%)이 1회 이상 COVID-19 백신 접종을 받았고 접종을 완료한 사람은 940,345명(1.8%)이다. COVID-19 백신 접종이 진행되면서 임상 현장에서 분석한 백신 효과(vaccine effectiveness)가 보고되고 있는 한편, 안전성과 관련된 이슈도 계속 등장하고 있다. 또한 다양한 기저 질환을 가진 사람에 대한 COVID-19 백신 접종 가능 여부에 대한 질문도 많다. 다양한 변이를 가진 바이러스가 등장하면서 백신의 효과를 떨어뜨릴 우려가 제기되고 있으며 이를 극복하기 위

한 전략도 제시되고 있다. 이에 본고에서는 국내에서 사용 중이거나 도입 예정인 백신의 임상시험 결과, 실제 임상 현장에서 평가된 COVID-19 백신의 효과와 안전성, 다양한 기저 질환을 가진 사람에 대한 COVID-19 백신 접종 권고, 그리고 변이주에 대한 효과 및 대응 방향 등에 대해 살펴보고자 한다.

본론

국내에서 사용 중이거나 도입 예정인 COVID-19 백신의 임상시험 결과

화이자 백신(BNT162b2)의 3상 임상시험 중간 결과는 2020년 12월에 논문을 통해 발표되었다[1]. 3주 간격으로 2회 접종 하였을 때 예방 효과는 95.0% (95% confidence interval [CI] 90.3-97.6)였다. 백신 접종군은 위약 접종군에 비해 국소 및 전신 반응(local and systemic reactogenicity)이 많았으나 대부분

Received: 2021. 5. 21

Accepted: 2021. 5. 24

Correspondence to Won Suk Choi, M.D., Ph.D.

Division of Infectious Diseases, Department of Internal Medicine, Korea University Ansan Hospital, Korea University College of Medicine, 123 Jeokgeum-ro, Danwon-gu, Ansan 15355, Korea

Tel: +82-31-412-4271, Fax: +82-31-412-5984, E-mail: cmcws@hanmail.net

Copyright © 2021 The Korean Association of Internal Medicine

This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0/>) which permits unrestricted noncommercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

경증이었다. 백신과 인과관계가 있을 것으로 평가된 중증 이상 반응에는 백신 투여와 관련된 어깨 손상, 우측 액와부 림프절 병증(axillary lymphadenopathy), 발작성 심실성 부정맥(paroxysmal ventricular arrhythmia), 우측 다리 이상감각(paresthesia)이 있었다. 백신 접종군에서 2건, 대조군에서 4건의 사망 사례가 보고되었으나 백신과 인과관계는 없는 것으로 평가되었다.

아스트라제네카 백신(AZD1222)의 임상 2/3상 연구 중간 결과는 2020년 12월에 논문을 통해 발표되었는데, 백신 용량에 따라 예방 효과가 달라지는 결과를 보고하여 논란이 되었다[2]. 첫 접종은 저용량, 두 번째 접종은 일반 용량으로 투여하였을 때 예방 효과는 90.0% (95% CI 67.4-97.0), 첫 접종과 두 번째 접종 모두 일반 용량으로 투여하였을 때 예방 효과는 62.1% (95% CI 41.0-75.7)였다. 두 가지 용량을 모두 합하여 평가한 예방 효과는 70.4% (95% CI 54.8-80.6)였다. 그러나 이후 다시 분석하여 제시한 결과에서는 첫 번째 접종과 두 번째 접종 사이의 간격이 예방 효과에 영향을 미치는 유의한 인자인 것으로 확인되었다[3]. 접종 간격에 상관없이 분석된 예방 효과는 66.7% (95% CI 57.4-74.0)였으나 접종 간격을 12주 이상 연장하였을 때 예방 효과는 81.3% (95% CI 60.3-91.2)였다. 안전성 평가 결과, 중증 이상반응 발생률은 백신군과 대조군에서 유의한 차이가 없었다. 아스트라제네카 백신과 인과관계가 있을 것으로 평가된 중증 이상반응에는 횡단척수염(transverse myelitis) 1건, 40°C 이상의 고열 1건이 있었다. 백신 접종군에서 1건, 대조군에서 3건의 사망 사례가 보고되었으나 백신과 인과관계는 없는 것으로 평가되었다.

모더나 백신(mRNA-1273)의 3상 임상 연구 중간 결과는 2021년 2월 논문을 통해 발표되었다[4]. 임상 연구 결과, 4주간격으로 2회 접종하였을 때 예방 효과는 94.1% (95% CI 89.3-96.8)였다. 국소 및 전신 이상반응은 백신 접종군에서 더 많았으나 중증 이상반응 발생률은 백신 접종군과 대조군에서 유의한 차이가 없었다. 백신 접종군에서 3건, 위약군에서 1건의 안면신경마비(Bell's palsy)가 확인되었다. 백신 접종군에서 2건, 대조군에서 3건의 사망 사례가 보고되었으나 백신과 인과관계는 없는 것으로 평가되었다.

얀센 백신(Ad26.COV2.S)의 3상 임상 연구 중간 결과는 2021년 4월 논문을 통해 발표되었다. 임상 연구 결과, 위중증 COVID-19 감염을 예방하는 효과는 66.3% (95% CI 59.9-71.8)였다. 예방 효과는 임상 연구가 수행된 지역에 따라 차이가

있었으며, 미국 74.4% (95% CI 65.0-81.6), 라틴아메리카에서 64.7% (95% CI 54.1-73.0), 남아프리카공화국에서 52.0% (95% CI 30.3-67.4)였다. 국소 및 전신 이상반응은 백신 접종군에서 더 많았으나 중증 이상반응 발생률은 백신 접종군과 대조군에서 유의한 차이가 없었다. 백신 접종군에서 3건, 대조군에서 16건의 사망 사례가 보고되었으나 백신과 인과관계는 없는 것으로 평가되었다.

노바백스 백신(NVX-CoV2373)의 3상 임상 연구 중간 결과는 언론을 통해서 보고되었다. 변이가 없는 바이러스의 경우 예방 효과는 96%, B.1.1.7 변이주에 대한 예방 효과는 86%로 알려졌다. B.1.351 변이주에 대한 예방 효과는 2021년 5월 논문을 통해 보고되었다[5]. 남아프리카공화국에서 시행된 임상시험에서 확인된 예방 효과는 49.4% (95% CI 6.1-72.8), HIV에 감염되지 않은 사람만 따로 나누어 분석한 예방 효과는 60.1% (95% CI 19.9-80.1)였다. B.1.351 변이주에 대한 예방 효과만 따로 분석하였을 때, 51.0% (95% CI -0.6 to 76.2)의 예방 효과가 확인되었다.

임상 현장에서 입증된 COVID-19 백신의 예방 효과

임상시험에서 확인된 효능(efficacy)이 실제로 임상 현장에서 동일한 효과(effectiveness)로 입증되는지 확인하는 것은 각 약물의 평가에 있어서 중요하다. 가장 먼저 사용이 시작된 mRNA 백신인 화이자와 모더나의 COVID-19 백신 예방 효과는 이스라엘, 미국, 영국 등에서 보고되었다. 이스라엘에서 4월 3일까지 화이자 COVID-19 백신 접종을 완료한 471만여 명에 대한 분석 결과, 2회 접종 시 유증상 COVID-19을 예방하는 효과는 95.3% (95% CI 94.9-95.7), 무증상 COVID-19을 예방하는 효과는 91.5% (95% CI 90.7-92.2), 입원을 예방하는 효과는 97.2% (95% CI 96.8-97.5), 사망을 예방하는 효과는 96.7% (95% CI 96.0-97.3)였다[6]. 미국에서 일선의료종사자를 대상으로 수행된 연구 결과, 화이자 또는 모더나 백신 1회 접종의 예방 효과는 80%, 2회 접종의 예방 효과는 90%였다[7]. 미국에서 65세 이상 고령자를 대상으로 수행된 분석에서는 2회 접종 시 입원을 예방하는 효과가 94% (95% CI 49-99)였다. 영국에서 의료기관종사자를 대상으로 수행된 연구에서는 화이자 백신 1회 접종 시 유증상 또는 무증상 COVID-19을 예방하는 효과가 70% (95% CI 55-85), 2회 접종 시 85% (95% CI 74-96)였다[8]. 스코틀랜드에서는 65세 이상 고령자에서 화이자 백신과 아스트라제네카 백신을 1회 접종하였을 때 입원을 예방하는 효과

를 분석하였고, 화이자 백신 1회 접종 시 91% (95% CI 85-94), 아스트라제네카 백신 1회 접종 시 88% (95% CI 75-94)의 입원 예방 효과를 보였다[9]. 국내에서도 COVID-19 백신接种의 효과를 분석한 초기 결과가 보고되었다. 2021년 1분기에 COVID-19 백신을 접종 받은 868,505명에 대한 분석 결과, 아스트라제네카 백신 1회 접종 시 2주 경과 후 예방 효과 90.8% (95% CI 86.5-93.7), 화이자 백신 1회 접종 시 2주 경과 후 예방 효과는 100.0%였다[10].

다양한 기저 질환자에 대한 접종 권고

현재 우리나라에 도입 예정인 5종류의 COVID-19 백신의 임상 연구에는 최소 20-30% 이상의 기저 질환자가 연구 대상자로 포함되어 진행되었다[11]. 각 백신의 임상시험 결과, 기저 질환자에게 COVID-19 백신을 접종하였을 때 기저 질환이 없는 사람과 비교하여 유사한 수준의 유효성과 안전성을 보여주었다. 이에 따라 국내외의 COVID-19 지침에서는 기저 질환자에 대한 COVID-19 백신 접종을 권고한다. 일부 임상시험에는 안정적인 상태의 HIV 감염인이 포함되어 진행되었으나 면역억제제를 사용하는 등의 중증면역저하자자는 포함되어 있지 않아 자료가 제한적이다. 그러나 중증면역저하자의 경우 중증 COVID-19 발생 위험이 더 높다는 점, 현재 사용되는 COVID-19 백신은 생백신이 아니라는 점, COVID-19 백신 접종 시 안전성의 우려는 상대적으로 높지 않다는 점을 고려하여 대부분의 국내외 지침에서 백신 접종이 가능하다고 기술하고 있다. 중증면역저하자에 대한 COVID-19 백신 접종 시 면역억제 치료 시작 2주 전까지 COVID-19 백신 접종이 완료되는 것이 좋으나 가능하지 않은 경우에는 면역억제 치료 중에도 백신 접종이 가능하다. 심질환자, 뇌혈관 질환자, 암환자, 장기이식 환자, 자가면역 질환자, 이전에 길랭-바레 증후군을 진단받은 과거력이 있는 자, 안면신경마비 병력이 있는 자 모두 COVID-19 백신接种의 금기에 해당되지 않는다.

백신 접종 대상자 확대 가능성

현재 국내에서는 성인에 대해서만 COVID-19 백신接种을 권고하고 있으나, 화이자 백신의 경우 임상시험 대상자의 범위가 만 16-18세 청소년을 포함하고 있었기 때문에 우리나라를 포함하여 대부분의 국가에서 16세 이상 청소년 및 성인에 대해 사용이 허가되어 있다. 최근 만 12-15세 소아청소년을 대상으

로 한 임상시험 결과가 보고되었다. 약 2,200명의 소아청소년에 대해 시행된 임상시험 결과 백신接种군에서는 유증상 COVID-19이 발생하지 않아 예방하는 효과는 100%라고 보고하였고 이상반응의 경우 성인과 비교하여 특별히 다른 양상을 보이지 않았다. 미국은 이 임상시험 결과를 바탕으로 화이자 백신의接种연령을 만 12세까지 확대하였다[12]. 화이자 백신의 임상시험 결과는 우리나라에도 제출되어 허가사항이 변경될 가능성이 있다. 다만 임상시험 결과를 바탕으로 허가사항이 확대되더라도 소아청소년에서 COVID-19 백신接种 필요성이나接种에 따른 이득의 측면에 대한 다양한 이견이 존재하므로 사회적 합의가 필요하다.

임신부가 COVID-19에 걸리는 경우 중증으로 진행할 위험이 증가하고 조산 등 산과적 합병증 위험이 증가하는 것으로 알려져 있다. COVID-19 백신의 임상시험 시 임신부는 제외되었기 때문에 임신부에 대한 자료는 제한적이나, COVID-19 백신은 생백신이 아니라는 점과 COVID-19의 유행상황을 고려하여 미국, 영국 등에서는 임신부에게도 COVID-19 백신接种을 시행하고 있다. 최근 임신부에서 COVID-19 백신接种의 안전성에 관한 자료가 논문으로 보고되었다[13]. 미국에서 35,691명의 임신부에게接种한 결과接种 부위의 이상반응을 좀 더 흔하게 보고되었으나 발열 등의 전신 이상반응은 더 적게 보고되었고 산과적 합병증은 증가하지 않았다. 현재 국내에서는 임신부에 대한 COVID-19 백신接种을 시행하지 않고 있으나 이러한 안전성 정보를 바탕으로 향후 국내 유행상황이 악화되는 경우에는 COVID-19 백신接种이 권고될 가능성도 있다.

변이주에 대한 효과

COVID-19 유행이 지속되면서 다양한 변이가 등장하였고 그중에서도 영국 유래 변이 바이러스(B.1.1.7 lineage), 남아프리카공화국 유래 변이 바이러스(B.1.135 lineage), 브라질 유래 변이 바이러스(P1 lineage)가 주요 변이 바이러스(variant of concern, VOC)로 분류되어 있다. 화이자, 모더나 백신의 경우 면역원성 분석을 통해 B.1.351 변이주와 P1 변이주에 대한 중화능이 감소하는 결과를 보고하였다[14,15]. 또한 B.1.351 변이주에 대해 아스트라제네카 백신의 임상시험 결과, 경증등증 COVID-19을 예방하는 효과가 거의 나타나지 않는 것으로 보고되기도 하였다[16]. 그러나 B.1.1.7 변이주에 대한 아스트라제네카 백신의 예방 효과를 분석한 결과에

서는 중화능은 다소 떨어지나 70.4% (95% CI 43.6-84.5)의 예방 효과가 유지되는 것으로 확인되었다[17]. B.1.1.7 변이주와 B.1.351 변이주가 주로 유행하는 카타르에서 수행된 화이자 백신의 예방 효과 분석 결과에서도, 화이자 백신 2회 접종 시 B.1.1.7 변이주 감염에 대한 예방 효과는 89.5% (95% CI 85.9-92.3)로 3상 임상시험 결과와 유사하고, B.1.351 변이주 감염에 대한 예방 효과는 75.0% (95% CI 70.5-78.9)로 다소 낮았지만 유의미한 결과를 보여주었다[18]. 위중증 또는 사망을 예방하는 효과는 B.1.1.7 변이주나 B.1.351 변이주 모두에 대해 100%의 예방 효과를 보였다. 얀센 백신이나 노바백스 백신의 경우 임상시험이 상대적으로 늦게 진행되었기 때문에 임상시험 단계에서 변이 바이러스 감염자가 상당수 포함되었고 변이주에 대한 예방 효과 분석 시 변이가 없는 바이러스에 대해 다소 낮기는 하나 유의미한 수준의 예방 효과를 가지는 것으로 보고되었다.

다만 기초 접종 후 변이주에 대한 예방 효과가 어느 정도 나타난다고 하더라도 시간이 경과함에 따라 면역반응이 감소하게 되면 변이주에 대한 예방 효과는 더 낮아질 가능성이 있다. 이에 따라 면역반응을 강화하기 위한 booster shot의 필요성이 제기되었다. Booster shot의 경우 기초 접종을 완료한 사람에게 동일한 백신 또는 변이주에 대해 수정한 백신을 1회 추가로 접종하는 방법이다. 현재 어느 시점에 어떤 형태의 백신으로 추가 접종을 하는 것이 좋을지에 대한 구체적인 방안은 제시되어 있지 않으나 booster shot의 필요성에 대한 논의가 활발하게 진행되고 있고 백신 제조사에서도 이를 겨냥한 백신 개발이 진행되고 있는 것으로 알려지고 있어서 조만간 booster shot의 필요성과 대응 전략이 구체화 될 것으로 예상된다.

결 론

임상 2, 3상 시험 결과 및 임상 현장에서 분석된 COVID-19 백신의 예방 효과는 뚜렷하게 입증되고 있으며, 특히 중증 감염이나 사망의 위험을 감소시키는 효과는 더 뚜렷하게 나타나고 있다. 임상시험 결과를 바탕으로 볼 때, 고령자, 기저 질환자에게 백신 접종 시 이상반응 발생이 증가한다는 증거는 없다. 따라서 고령자, 기저 질환자 등에 대한 COVID-19 백신 접종은 적극적으로 진행될 필요가 있다. 최근 보고된 연구 결과 COVID-19 백신 접종은 유증상 감염뿐만 아니라 무증상 감염을 예방하는 효과도 뚜렷하게 나타나고 있으므로 충분한

접종률을 유지하게 되면 COVID-19의 유행을 억제하는 효과도 나타날 것으로 기대된다. 향후 변이주의 유행이 백신 접종의 효과를 감소시키는 요인이 될 수 있으나, 변이주에 대해서도 일정 수준 예방 효과가 유지되고 있고 특히 중증으로 진행할 위험을 감소시키는 효과는 높은 수준으로 유지될 것으로 예상된다. 또한 변이주에 대한 booster shot을 시행하는 경우 기초접종이 완료된 사람을 기준으로 접종 전략이 세워질 것으로 예상된다. 따라서 변이에 대한 대응을 위해서도 현재 COVID-19 백신 접종은 신속하게 진행될 필요가 있다.

REFERENCES

1. Polack FP, Thomas SJ, Kitchin N, et al. Safety and efficacy of the BNT162b2 mRNA Covid-19 vaccine. *N Engl J Med* 2020;383:2603-2615.
2. Voysey M, Clemens SAC, Madhi SA, 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;397:99-111.
3. Voysey M, Costa Clemens SA, Madhi SA, et al. Single-dose administration and the influence of the timing of the booster dose on immunogenicity and efficacy of ChAdOx1 nCoV-19 (AZD1222) vaccine: a pooled analysis of four randomised trials. *Lancet* 2021;397:881-891.
4. Baden LR, El Sahly HM, Essink B, et al. Efficacy and safety of the mRNA-1273 SARS-CoV-2 vaccine. *N Engl J Med* 2021;384:403-416.
5. Shinde V, Bhikha S, Hoosain Z, et al. Efficacy of NVX-CoV2373 Covid-19 vaccine against the B.1.351 variant. *N Engl J Med* 2021;384:1899-1909.
6. Haas EJ, Angulo FJ, McLaughlin JM, et al. Impact and effectiveness of mRNA BNT162b2 vaccine against SARS-CoV-2 infections and COVID-19 cases, hospitalisations, and deaths following a nationwide vaccination campaign in Israel: an observational study using national surveillance data. *Lancet* 2021;397:1819-1829.
7. Thompson MG, Burgess JL, Naleway AL, et al. Interim estimates of vaccine effectiveness of BNT162b2 and mRNA-1273 COVID-19 vaccines in preventing SARS-CoV-2 infection among health care personnel, first responders, and other essential and frontline workers - eight U.S. locations, December 2020-March 2021. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2021;70:495-500.
8. Hall VJ, Foulkes S, Saei A, et al. COVID-19 vaccine coverage in health-care workers in England and effectiveness of BNT162b2 mRNA vaccine against infection (SIREN): a

- prospective, multicentre, cohort study. *Lancet* 2021;397:1725-1735.
9. Vasileiou E, Simpson CR, Shi T, et al. Interim findings from first-dose mass COVID-19 vaccination roll-out and COVID-19 hospital admissions in Scotland: a national prospective cohort study. *Lancet* 2021;397:1646-1657.
 10. 박언주, 이선주, 김승진, 박영준, 이진, 임도상. 2021년 1분기 코로나19 백신 접종대상자에서 예방접종 초기 분석 결과 [Internet]. Osong: Korea Disease Control and Prevention Agency, c2021 [cited 2021 May 20]. Available from: https://kdca.go.kr/board/board.es?mid=a20602010000&bid=0034&list_no=713241&act=view#.
 11. Choi WS, Cheong HJ. COVID-19 Vaccination for people with comorbidities. *Infect Chemother* 2021;53:155-158.
 12. Wallace M, Woodworth KR, Gargano JW, et al. The Advisory Committee on Immunization Practices' interim recommendation for use of Pfizer-BioNTech COVID-19 vaccine in adolescents Aged 12-15 years - United States, May 2021. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2021;70:749-752.
 13. Shimabukuro TT, Kim SY, Myers TR, et al. Preliminary findings of mRNA COVID-19 VACCINE SAFETY IN PREGNANT PERSONS. *N Engl J Med* 2021 Apr 21 [Epub]. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa2104983>.
 14. Liu Y, Liu J, Xia H, et al. Neutralizing activity of BNT162b2-elicited serum. *N Engl J Med* 2021;384:1466-1468.
 15. Wu K, Werner AP, Koch M, et al. Serum neutralizing activity elicited by mRNA-1273 vaccine. *N Engl J Med* 2021;384:1468-1470.
 16. Madhi SA, Baillie V, Cutland CL, et al. Efficacy of the ChAdOx1 nCoV-19 Covid-19 vaccine against the B.1.351 variant. *N Engl J Med* 2021;384:1885-1898.
 17. Emary KRW, Golubchik T, Aley PK, et al. Efficacy of ChAdOx1 nCoV-19 (AZD1222) vaccine against SARS-CoV-2 variant of concern 202012/01 (B.1.1.7): an exploratory analysis of a randomised controlled trial. *Lancet* 2021;397:1351-1362.
 18. Abu-Raddad LJ, Chemaitelly H, Butt AA; National Study Group for COVID-19 Vaccination. Effectiveness of the BNT162b2 Covid-19 vaccine against the B.1.1.7 and B.1.351 Variants. *N Engl J Med* 2021 May 5 [Epub]. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMc2104974>.