코로나19 예방접종의 최신지견과 임상적용

안상현^{1,*}, 이승화^{2,3}

¹성성온가족의원 가정의학과, ²성남시의료원 가정의학교실, ³성남시의료원 코로나19 전담팀

Updates on Coronavirus Disease 19 Vaccine and Its Clinical Application

Sang Hyun Ahn^{1,*}, Seung Hwa Lee^{2,3}

¹Department of Family Medicine, Seongseong Onfamily Clinic, Cheonan; ²Department of Family Medicine, Seongnam Citizens Medical Center; ³COVID-19 Task Force, Seongnam Citizens Medical Center, Seongnam, Korea

The global epidemic of COVID-19 (coronavirus disease 2019), which began at the end of 2019, is currently in progress, and the largest number of confirmed cases in the Republic of Korea has been renewed day after day as of July 2021 due to COVID-19 virus variants. Vaccines have effectively suppressed many infectious diseases in human history, and the introduction and dissemination of vaccines are also essential for prevention and reduction of severity and death in COVID-19. This paper provides scientific information on the effectiveness and safety of the four types of COVID-19 vaccine currently used in Korea. In addition, we would like to examine the considerations for the use of the COVID-19 vaccine in various target groups and situations encountered in the clinic.

Keywords: Coronavirus; SARS-CoV-2; COVID-19; Vaccines

서론

신종 코로나바이러스 감염증(coronavirus disease 2019, COVID-19)은 2021년 7월 15일 기준으로 국내 누적 확진자 175,046명, 사망 2,051명이 보고되었고,¹⁾ 변이형 바이러스의 유입으로 연일 최대 확진자 수 기록과 강화된 사회적 거리두기가 시행되고 있다. 백신은 지금까지 많은 질병의 유행을 방지했고, 사망자를 큰 폭으로 감소시켰으며, 현재도 많은 감염병의 유행을 억제하고 있다. COVID-19 역시 감염 확산 방지를 위해 예방접종의 도입과 보급이 그 무엇보다 중요하겠다.

현재 국내에는 아스트라제네카 코로나19 백신(한국아스트라제네카 코비드-19백신주, 2월 10일) 화이자 코로나19 백신(코미나티주, 3월 5일), 얀센 코로나19 백신(코비드-19백신 얀센주, 4월 7일), 모더나

코로나19 백신(모더나코비드-19백신주, 5월 21일)이 식품의약품안전처를 통해 허가되었으며 그 특성은 Table 1과 같다.²⁾

코로나19 예방접종은 전세계 최초로 영국에서 2020년 12월 8일 시작되었으며, 우리나라는 2021년 2월 26일 첫 접종이 시작되어 같은 경제규모의 나라와 비교해서는 다소 늦은 감이 있으나, 그후로 신속히 진행되어 2021년 7월 15일 기준으로 코로나19 백신의 국내 예방접종 현황은 1회차 누적접종자 15,913,877명이며, 접종완료자는 6,326,705명으로 확인되고 있으며, 현재 3분기 접종 역시 활발히 진행 중에 있다. 코로나19 백신은 현재 고령층, 기저질환이 있는 환자를 우선적으로 예방접종 시행 중이며, 향후 임신부, 소아청소년 등 모든 국민에게 접종을 고려해야 하기 때문에 유효성과 함께 높은 안전성이 요구된다고 할 수 있겠다.

본고는 현재 코로나19 예방접종을 시행하고 있고, 코로나 입원환

Received July 21, 2021 Accepted August 19, 2021

Corresponding author Sang Hyun Ahn

Tel: +82-41-414-8275, Fax: +82-41-414-9276

E-mail: ansang2@naver.com

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3593-2855>

Copyright © 2021 The Korean Academy of Family 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/4.0>) which permits unrestricted noncommercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

Table 1. Comparison on the key features of COVID-19 vaccines licensed in the KCDC

Platform	mRNA		Viral vector	
Manufacturer	Pfizer BioNTech	Moderna	Oxford AstraZeneca	Janssen (J&J)
Vaccine name	Comirnaty Inj.	Moderna Covid-19 Vaccine Inj.	Astra Zeneca Covid-19 Vaccine Inj.	Covid-19 Vaccine Janssen Inj.
Age group	12 y and above	18 y and above	18 y and above	18 y and above
Vial	Multiple dose vial	Multiple dose vial	Multiple dose vial	Multiple dose vial
Dose and frequency	2 doses, 21 days apart	2 doses, 28 days apart	2 doses, 4–12 weeks	1 dose
Dosage and route of administration	Diluted vaccine 0.3 mL Intramuscular injection	0.5 mL Intramuscular injection	0.5 mL Intramuscular injection	0.5 mL Intramuscular injection
Cold chain requirements	-90°C to -60°C (6 months)	-25°C to 15°C (7 months)	2°C to 8°C (6 months)	-25°C to -15°C (24 months)
Storage requirements	-90°C to -60°C (6 months) 2°C to 8°C (5 days)	2°C to 8°C (30 days)	2°C to 8°C (6 months)	2°C to 8°C (3 months)
Punctured vial and shelf life	After dilution Up to 25°C Within 6 hours	Up to 25°C Within 6 hours	Up to 30°C Within 6 hours	2°C to 8°C Within 6 hours Up to 25°C Within 3 hours

Adapted from the article of Korea Disease Control and Prevention Agency.²⁾

COVID-19, coronavirus disease 2019; KCDC, Korean Centers for Disease Control; Inj, injection.

자를 직접 진료하고 있는 의료전문가 입장에서 우리나라에서 사용하고 있는 COVID-19 백신의 유효성과 안전성에 관한 과학적인 정보를 제공하고, 진료현장에서 접하는 다양한 대상군에서의 COVID-19 백신 사용에 대한 고려사항을 살펴보고자 한다.

본 론

1. 백신의 유효성

백신의 유효성을 평가하는 요소는 크게 면역원성, 효능, 효과 세 가지가 있다.

1) 면역원성(immunogenicity)

피접종자의 혈청 중 항체가 감염과 발병을 방지하는 수준에 이른 사람의 비율로 평가한다. 백신으로 유도되는 면역에는 체액성 면역과 세포성 면역이 있는데, 측정이 용이한 체액성 면역이 평가에 이용되고 있다. 따라서 측정된 면역원성만으로 효능이나 효과를 온전히 예측할 수 없고, 일정 기준을 넘어 허가 받은 백신 간 비교는 의미가 크지 않다.

2) 잘 설계된 임상시험에서의 효능(efficacy)

접종군과 대조군과의 발병률 차이를 비교한다. 중증화율, 치명률, 무증상자를 포함한 감염률을 지표로 할 수 있다. 각 백신별 효능은 화이자 백신 95.0% (95% confidence interval [CI], 90.3%–97.6%), 모더나 백신 94.1% (95% CI, 89.3%–96.8%), 아스트라제네카 백신 70.4% (95% CI, 54.8%–80.6%), 얀센 백신 66.9% (95% CI, 59.0%–73.4%)이었다. 참고로 세계보건기구(world health organization, WHO)에서 권고하는 코로나19 백신 임상 유효성 기준은 50% 이상으로 국

내 허가된 위 네 가지 백신 모두 이를 상회한다. 여기서 임상들이 속지해야 할 사실은 각 백신의 임상시험 환경이 모두 다르기 때문에 그 결과로 도출된 단순한 수치상의 효능만으로 개개의 백신효과를 직접적으로 비교할 수 없다는 점이다. 따라서, 현재까지는 특정 백신이 다른 백신보다 우월하다는 결론을 내리지 말고, 환자들이 이에 대해서 궁금해할 때는 의료전문가 입장에서 국내 허가된 모든 백신이 코로나19 감염증에 효과적이므로 백신 종류를 가리지 말고 국가시책에 맞춰 접종할 것을 권고할 필요가 있다.

3) 실제 임상에서의 효과(effectiveness)

많은 접종대상자에게 백신이 보급된 후, 목적 감염병이 실제로 얼마나 감소했는지를 평가하는 것이므로 가장 중요한 지표이다. 이미 접종이 많이 진행된 COVID-19 백신은 실제 임상에서의 유효성이 보고되어 있다. 유효성은 무증상 또는 유증상 감염의 예방, 중증화 예방, 입원을 감소, 사망률 감소 등으로 평가된다. 이스라엘의 화이자 2회 접종자 471만여명 분석 결과 유증상 COVID-19 예방효과는 95.3% (95% CI, 94.9%–95.7%), 무증상 COVID-19 예방효과는 91.5% (95% CI, 90.7%–92.2%), 입원 예방효과는 97.2% (95% CI, 96.8%–97.5%), 사망 예방효과는 96.7% (95% CI, 96.0%–97.3%)이었다. 미국 연구에서 화이자 또는 모더나 백신 1차 접종의 예방효과는 80%, 2회 접종 시 예방효과는 90%였다. 65세 이상 대상 분석에서는 2회 접종 시 입원 예방효과가 94% (95% CI, 49%–99%)였다. 영국 연구에서 화이자 백신 1회 접종 시 유증상 또는 무증상 COVID-19 예방효과는 70% (95% CI, 55%–85%), 2회 접종 시 85% (95% CI, 74%–96%)였다. 스코틀랜드 65세 이상 대상 연구에서 아스트라제네카 1회 접종 시 입원 예방효과 91.0% (95% CI, 75.0%–94.0%), 화이자 백신 1차 접종 시 91% (95% CI, 75%–94%)였다. 국내 초기 분석 결과도 아스트라

제네카 1회 접종 시 예방효과 90.8% (95% CI, 86.5%–93.7%), 화이자 백신 1차 접종 시 예방효과 100.0%였다.³⁾

2. 변이주에 대한 백신 유효성

COVID-19 유행이 지속되면서 다양한 변이가 등장하고 있는데, 세계보건기구에서는 이런 변이형 중 전염력, 치명률, 기존의 백신·진단·치료에 대한 반응 변화가 있어 감시가 필요한 것을 관심변이(variants of interest)로 지정하고, 그 정도가 더 심각해진 것을 우려변이(variants of concern)로 지정하였다. 이때 일반 대중이 쉽게 인지할 수 있고, 지역에 따른 명명에 의해 생길 수 있는 차별을 방지하기 위해 변이형을 그리스 문자로 표기하였다. 2021년 7월 현재 관심변이에는 에타, 이오타, 카파, 람다가 있고, 우려변이에는 알파, 베타, 감마, 델타가 지정되어 있다.⁴⁾ 최근 국내에도 기존 바이러스의 2.7배, 알파형 변이(영국 유래, B.1.1.7)보다 1.6배 전파력이 높은 델타형 변이(인도 유래, B.1.617.2)가 수도권 기준 6월 2주 2.8%에서 7월 1주 26.5%, 7월 2주에는 전체의 60% 이상을 차지할 정도로 빠르게 증가하고 있다. 스코틀랜드 연구에서 델타형 변이에 대한 백신의 예방효과로는 화이자 2차 접종 시 87.9%, 아스트라제네카 2차 접종 시 59.8%였다.⁵⁾ 이스라엘에서는 기존 코로나19 바이러스에 대해 94%였던 화이자 백신의 효과가 델타변이에 대해서는 64%로 낮아졌다고 보고했다. 변이주에 대해서 mRNA 백신이 아데노바이러스 전달체 백신보다 더 효과적인 것으로 나타났지만, 감염으로 인한 입원율과 치명율은 모두 유의미하게 감소시키고 있으므로 여전히 현재까지 국내에 사용이 허가된 백신들 모두 변이 바이러스들에 대해서 유효한 것으로 평가된다.⁶⁾ 따라서, 백신 간의 차별을 두어서는 안될 것으로 생각되며, 내원하는 환자들의 특정 백신에 대한 선호에 대해서는 바로 잡아주고 국가접종프로그램 시행에 맞게 접종을 시행해주는 것이 일차의료인으로서의 책무로 생각된다.

3. 백신 접종 후 돌파감염

접종을 완료한 이후 14일 경과한 뒤 확진된 사례를 돌파감염(breakthrough infection)으로 정의하는데, 미국 질병통제예방센터(Centers for Disease Control and Prevention, CDC)의 보고에 따르면 약 70%가 주요 변이형에 의한 것이었다.⁶⁾ 국내 돌파감염 사례는 7월 8일까지 총 252건으로 확인됐다. 백신별로는 얀센 백신 접종자가 143명으로 가장 많았고, 아스트라제네카 백신 50명, 화이자 백신 접종자 59명이었다. 10만명당 돌파감염 발생 비율은 얀센 백신 12.74명, 아스트라제네카 백신 5.96명, 화이자 백신 2.67명꼴이다.¹⁾ 이 중 위중증 환자는 2명이었으며, 아직 사망자는 없었다. 다만, 바이러스주에 대한 분석은 이루어지지 않았고, 백신별 접종 대상자가 상이하

고 연령별 감염 추세와 우위 변이형도 달라지고 있기 때문에 어떤 백신이 돌파감염에 더 유효한지는 아직 비교할 수 없다.

4. 백신의 안전성

질병을 예방하고자 맞는 백신이 접종자의 건강에 중대한 위해를 끼쳐서는 안 되므로, 예방접종에 있어서 유효성보다 더 중요한 요소는 안전성이다. 전반적으로 현재 국내에서 환자에게 시행하고 있는 코로나19 예방접종 4종은 각 백신별로 다소의 차이는 있으나 전반적으로接种의 유익성이 위해성을 훨씬 상회함으로 전반적으로 안전하다고 평가할 수 있다.

질병관리청 국내 코로나19 예방접종 후 이상반응 분석 보고서에 따르면 예방접종 시행 후 접종건수 대비 이상반응 신고율은 7월 4일을 기준으로 0.49%에 해당되며, 국내 첫 접종이 시행된 2월 26일을 기준으로 주별로 살펴보자면 첫 1주차(2021.2.26–3.6)때 1.84%를 시작으로 이상반응 신고율은 점차 감소하여 18주차(2021.6.27–7.3)에는 0.11%로 확인되고 있다.²⁾ 국내 코로나19 예방접종 시행 첫 1주차때 이상반응 신고율이 높았던 것은 접종초기에 확인되지 않은 언론보도 등으로 인한 과도한 우려와 불안감으로 인한 것으로 생각되며, 현재는 차차 안정화되고 있는 실정이다. 각 백신별로 구체적으로 살펴보자면 아스트라제네카 백신은 약 1,140만 접종에 이상반응 신고는 7만 1천여건으로 0.63%에 해당하였으며, 화이자자는 약 700만 접종에 이상반응 신고는 1만7천여건으로 0.24%, 모더나는 약 113만 접종에 이상반응 6,700여건으로 0.60%, 모더나는 약 4만여건에 이상반응 180여건으로 0.46%에 해당되었다. 이상반응 신고율로 미루어 볼 때 아스트라제네카, 얀센, 모더나는 유사하였으며, 화이자 백신은 다소 적은 편에 해당하였으나 대부분의 이상반응이 일반적인 이상반응인 근육통, 발열 등으로 백신의 안전성면에서는 큰 차이가 없는 것으로 사료된다.

중요한 것은 아스트라제네카 백신과 화이자 백신 관련 국내 연구에 따르면 국소 및 전신부작용으로 면역원성을 예측할 수 없고, 따라서 접종 후 이상반응이 없더라도 항체 생성과 관련 없음을 피접종자에게 설명함으로써 불필요한 불안을 줄일 수 있을 것이다.⁷⁾

더 안전한 예방접종을 위해 접종기관 의사는 다음 내용을 유념해야 하겠다. 코로나19 예방접종 후 이상반응 관리지침 1-2판에 따르면, 특별한 알레르기가 없었던 경우는 접종 후 15분, 과거 음식, 약물 등의 알레르기 경험이 있었던 경우는 30분간 접종기관에 머물러 이상반응 발생 여부를 관찰하여야 한다. 또한, 예방접종 후 의사 진료를 받아야 하는 경우와 119 신고 또는 응급실 방문해야 하는 경우에 대해 안내하여야 한다(Appendix 1).

1) 코로나19 예방접종과 관련된 아나필락시스

아나필락시스는 다음 세 가지 증상이 모두 있을 때 의심할 수 있다. (1) 증상의 갑작스러운 발병 및 급속한 진행, (2) 기도 와/또는 호흡 과/또는 순환기 문제, (3) 피부 또는 점막 변화(가려움증, 홍조, 두드러기, 혈관부종) 동반. 다만, 피접종자의 불안감과 과호흡으로 인한 졸도나 기절과 구분되어야 하며 아나필락시스가 의심된다면 대응 매뉴얼에 따라 신속한 조치가 필요하겠다(Figure 1).

2) 아스트라제네카/얀센 백신: 혈소판감소성혈전증,

모세혈관누출증후군

혈소판감소성혈전증(thrombosis with thrombocytopenia syndrome, TTS)은 발생율이 10만명당 1명 정도로 추정되고, 혈소판 감소를 동반한 뇌정맥동혈전증, 내장정맥혈전증 등이 나타나는 희귀한 혈전증이다. 아데노바이러스 벡터 백신 접종 후 4일~28일 내 발생하는 것으로 알려져 있다. 4월 11일 국외 권고를 참고해 30세 미만은 아스트라제네카 백신 제외 대상이 됐다. 5월 30대 남성이 아스트라제네카 백신 접종 후 국내 처음으로 진단받았고, 6월 아스트라제네카 백신 접종 후 혈소판감소성혈전증으로 사망한 30대 남성도 백신 연관성이 인정됐다. 이런 상황을 반영해 6월 29일 아스트라제네카 백신 접종 대상은 50세 이상으로 상향조정됐다. 또한, 6월에 얀센 접종 후 30대 남성 2명이 사망했으며 현재 사망 원인과 접종과의 인과관계 확인을 위한 역학조사 중이다.

질병관리청에서는 심한 또는 2일 이상 지속적인 두통이 발생하며 진통제에 반응하지 않거나 구토를 동반하거나 시야가 흐려지는 경우, 접종 후 4주 이내 호흡곤란, 흉통, 지속적인 복부 통증, 팔다리 부기와 같은 증상이 나타난 경우, 접종 후 접종부위가 아닌 곳에서 멍이나 출혈이 생긴 경우를 혈전 의심증상으로 의사의 진료가 필요하다고 안내하고 있다(Figure 2).³⁾ 따라서 이와 같은 증상을 호소하는 피접종자가 내원 시 문진 및 신체진찰에 그치지 말고 혈소판 검사를 통해 혈소판 감소성 혈전증 의심사례임을 판별해야 한다. 신속한 검사가 어렵다면 상급 의료기관에 의뢰하는 것이 바람직한 것으로 생각된다(Appendix 2).

모세혈관누출증후군(capillary leak syndrome)은 매우 드물지만 심각한 질환으로, 모세혈관에서 체액이 누출되어 팔, 다리가 부어오르거나 저혈압을 일으킨다. 유럽의약품청 안전성위원회는 과거 모세혈관누출증후군 병력이 있는 사람은 아스트라제네카, 얀센 백신을 접종하지 않도록 권고했고, 제품 정보에 모세혈관누출증후군을 새로운 이상반응으로 추가하도록 권고했다.⁸⁾ 이에 따라 2021년 7월 7일자로 개정된 코로나19 예방접종 예진표에도 모세혈관누출증후군 과거력을 묻는 문항이 추가되었다.

3) 화이자/모더나 백신: 심근염·심낭염

mRNA 코로나19 백신(화이자, 모더나) 접종 후 심근염(myocarditis)·심낭염(pericarditis)이 드물게 보고되고 있는데, 2021년 4월부터 6월

Figure 1. Flow-chart of practical guidance on allergic reaction of COVID-19 vaccine. COVID-19, corona virus disease 2019.

Figure 2. Flow-chart of diagnosis and management of thrombosis with thrombocytopenia syndrome (TTS). CBC, complete blood count; PBC, peripheral blood smears; PF4 ELISA, Platelet Factor 4 Enzyme-linked immunosorbent assays.

11일 현재까지 미국에서 mRNA 코로나19 백신 접종 후 심근염·심낭염이 1,000건 이상(약 4.1건/mRNA 백신 접종 100만건당) 보고되었다.^{2,9)} 주로 12-29세 남성에서 발생하고, 1차보다 2차 접종 후 더 많이 발생했다. 일반적으로 백신 접종 후 수일 이내(4일 정도)에 발생하는데, 대부분의 환자는 일반적인 치료와 휴식 후 빠르게 호전되었고, 호전된 후 정상적인 일상 활동이 가능했다. 주요 증상으로 가슴 통증, 압박감, 불편감, 호흡곤란 또는 숨가쁨, 호흡 시 통증, 심장이 빠르게 뛰거나 두근거림, 실신이 있다. 이런 증상이 새롭게 발생하거나 악화되어 지속되는 경우 의료기관 진료를 받도록 하고 있으므로 내원 시 사례 분류(Appendix 3)를 할 수 없다면 상급 의료기관에 의뢰해야 한다. 하지만 국내뿐 아니라 미국 CDC, 일본 등은 젊은 남성에서도 여전히 mRNA 코로나19 백신 접종의 이득이 위험보다 명확히 높기 때문에 접종을 권고하고 있다.^{6,10)}

5. 교차접종

캐나다, 스웨덴, 독일, 프랑스, 핀란드, 이탈리아 등 여러 나라에서 백신 수급 문제를 유연하게 대처하고, 아데노바이러스 전달체 백신의 강력한 T-cell 반응 유도과 mRNA 백신의 높은 항체가 형성이라는 각각의 장점을 지닌 교차접종(mix and match or heterologous prime-boost COVID-19 vaccines)에 대한 연구와 실제 접종이 이루어

지고 있다. 아직 유효성과 안전성에 대한 충분한 자료가 없지만, 스페인 연구와 독일 연구에서 체액성, 세포성 면역반응의 증가와 중화항체 상승이 보고되었다. 대한의사협회 코로나19 대책전문위원회는 아직 의학적 근거가 부족하므로 권고할 수 없지만 국내 백신 수급 사정을 고려해 관련 안내문을 배포한 상황이다. 질병관리청은 아래와 같은 교차접종 지침을 발표하고, 2021년 3분기 현재 이를 시행하고 있다.⁹⁾

2회 접종이 필요한 코로나19 백신의 경우 1, 2차 접종은 동일한 백신으로 완료하는 것이 원칙이다. 그러나 국내에서는 다음의 예외적인 상황에서 한시적으로 1차 접종 백신의 권고 간격에 맞춰 교차접종이 가능하다: 1) 1차 접종 후 급기대상(아나필락시스 반응, 혈소판감소성 혈전증, 모세혈관 누출 증후군 등)이 된 경우, 반드시 해당 전문의의 진료 및 지도에 따라 서로 다른 플랫폼의 백신으로 2차 접종 고려 가능; 2) 해외에서 1차 접종한 백신이 국내 미승인 되었거나 없는 경우, 사용 가능한 백신으로 2차 접종 진행; 3) 1차 접종 백신 종류를 모르는 경우, 사용 가능한 백신으로 12주 간격으로 2차 접종 진행; 4) 1차 접종과 동일 백신이 국내에 없는 경우(공급 불가능), 1차 접종 백신이 연령제한 등으로 접종이 어려운 경우에는 사용 가능한 백신으로 2차 접종 진행; 5) 의학적 사유로 인해 1차 접종 백신과 다른 백신 접종이 필요하다고 의사가 판단한 경우.

현재 이루어지는 교차접종은 1차는 아스트라제네카, 2차를 화이자 백신으로 시행하고 간격은 독일 8주, 스페인 8-12주, 영국 12주였으며 우리나라도 12주를 택하고 있다.¹¹⁻¹³⁾ 근육통, 오한, 발열 등 일시적인 이상반응은 교차접종에서 조금 더 흔했다는 연구도 있고 차이가 없었다는 연구도 있어 향후 연구가 더 필요할 것이나 중증 이상반응 이슈는 없으므로 현재까지는 안전성 문제로 교차접종을 피할 이유는 없다. 또한, 현재는 아스트라제네카-화이자 백신 교차접종만 이루어지고 있지만, 향후 연구에 따라 다른 백신을 활용한 교차접종 가능성도 있을 것이다. 한편, 얀센 백신은 1차 접종으로 완료이기 때문에 교차접종이라 할 수 없지만, 얀센 백신의 경우도 부스터 접종으로서 mRNA 백신의 추가접종에 대한 필요성도 제기되고 있다.

6. 소아청소년에 대한 접종

화이자 백신은 12-15세 국외 임상시험 데이터를 바탕으로 2021년 5월부터 미국, 캐나다, 일본 등 일부 국가에서 12세 이상 연령을 대상으로 접종이 허용됐고, 유럽의약품청 역시 12세 이상 확대 방안 승인을 권고함에 따라 6월부터 유럽에서도 허가됐다.¹⁴⁾ 이에 따라 우리나라 역시 7월부터 12세 이상 접종으로 화이자 백신의 허가사항을 변경했다. 화이자 외 다른 백신은 현재 18세 이상으로 허가되어 있어 소아청소년 적응증이 없는 상황이다.

소아청소년의 감염은 주로 가정, 학교 및 학원 생활 등을 통해 이루어지는데, 16세 이상에서 95%의 효능을 보이고, 무증후성 감염도 방지할 수 있으므로 접종할 필요성은 있다.^{15,16)} 또한, 코로나19 감염 대책으로 인한 여러가지 생활의 제한으로 교육 문제와 비만을 포함한 건강문제가 발생하고 있으므로 백신 접종에 의의가 있다.

하지만 소아청소년은 코로나19에 감염된 경우 대부분이 무증상에서 경증 경과를 보인다. 변이주의 출현으로 소아청소년 집단 감염 보고도 있지만, 현 시점에서 변이형 바이러스에 의한 소아 감염 시 기존 바이러스에 의한 감염보다 더 중증화 한다는 증거도 없다.¹⁷⁾

이러한 상황에서 젊은 층에서의 부작용 빈도가 비교적 높고, 장기적인 안전성이 아직 확립되지 않은 백신을 소아청소년에게 접종하기 위해서는 비용 대 효과를 철저히 분석해야 하고, 본인과 보호자

에게 국가적 그리고 개별적인 세심한 설명이 필요하다. 특히 mRNA 백신 접종 후 16세 이상 남성 접종자에서 주로 나타나고 있는 심근염에 대해서는 더욱 주의가 필요하다.¹⁸⁾ 한편, 일본은 일부에서 학교 집단접종을 계획한 곳도 있는데, 집단접종 시 접종을 거부하기 어렵고 미접종자에 대한 차별로 이어질 수 있다는 우려가 제기되므로 집단접종 도입은 신중할 필요가 있다. 따라서 소아청소년 접종도 일반 인구에서의 코로나19 백신 접종과 동일하게 의료기관에서의 개별접종이 바람직할 것으로 생각한다.

신경질환, 만성호흡기질환, 면역결핍증 등을 지닌 소아청소년은 중증화 위험이 높기 때문에,¹⁹⁾ 이들에 대한 접종이 이루어지기 전까지는 이들을 보호하기 위해 가족, 선생님 등 밀접 접촉자들에게 조기 접종이 필요하다. 이미 국외에서는 소아청소년에 대한 임상시험이 완료되었거나 진행되고 있어 향후 안전성과 유효성이 일정 부분 확인되면 곧 접종 대상으로 포함될 것으로 전망된다(Table 2).²⁰⁾

7. COVID-19 기감염자에 대한 접종

COVID-19 기감염자에게 mRNA 백신(화이자, 모더나)을 1회 접종한 경우, 항스파이크 단백 항체가가 미감염자보다 10-100배 정도 상승한다는 보고가 나와 있고, 2회 접종 후에도 미감염자에 비해 약 10배 높은 항체가를 획득할 수 있다.^{21,22)}

질병관리청 코로나19 예방접종 질의응답집에서도 '코로나19 감염력 또는 무증상 감염과 상관없이 코로나19 예방접종을 받으시길 권고하고, 이를 위해 별도로 진단검사를 받을 필요는 없습니다.'라고 되어 있다.²³⁾ 이환 후 코로나19 바이러스에 대한 면역이 생기지만, 이는 중증도에 따라 차이가 있으며 무증상이나 경증 환자는 중증 환자에 비해 중화항체가가 낮았고, 15% 정도에서는 중화항체가가 충분히 상승하지 않았다는 보고가 있다.²³⁾ 이런 일정하지 않은 면역 상태에서 향후 이를 회피하는 변이주가 유행하는 경우에는 재감염될 위험이 있다. 실제로 일본의 COVID-19 기감염자 6명에 대한 검토를 보면, 접종 전 여러 종류의 변이주에 대한 중화활성 저하가 나타났다. 화이자 백신 1회 접종 후 기존주와 동등한 중화활성이 획득된 것으로 보고되었다.²⁴⁾

아직 감염과 접종 사이에 얼마나 간격을 두어야 하는지 정해진

Table 2. Ongoing clinical trials of coronavirus disease 2019 (COVID-19) vaccines on children

Vaccine	BNT162b2	mRNA-1273	AZD1222	Ad26.COV2.S
Manufacturer	Pfizer BioNTech	Moderna	Oxford AstraZeneca	Janssen (J&J)
Ongoing/completed clinical trials on children	· Phase 3 (finished): adolescents 12 to 15 y · Phase 1/2/3 (2021.3~): 6 mo to 11 y	· Phase 2/3 (2021.2~): adolescents 12 to 17 y · Phase 2/3 (2021.3~): 6 mo to 11 y	· Phase 2 (2021.02~): Children ≥6 y	· Phase 2a: Adolescents 12 to 17 y

Adapted from the article of Kang et al. (Clin Exp Pediatr 2021; 64: 328-38).²⁰⁾

바는 없지만, 미국 CDC에서는 감염에서 회복되고 격리 중단 기준을 충족한 후 적당한 시기에 접종을 권고하고 있다. 다만, 무증상이나 경증 환자는 항체가 충분히 나올 가능성을 고려해 상대적으로 조기 접종이 필요할 것으로 생각된다. 또한, 코로나19 감염으로 수동항체 치료(혈장치료나 단일클론항체)를 받은 경우는 예방접종으로 인한 면역반응과 항체치료를 간섭효과를 피하기 위해 최소 90일 이후 예방접종 시행을 권고한다.

또한 기감염자에서는 미감염자에 비해 접종 후 전신성 부작용 빈도가 화이자 백신에서 2.9배, 아스트라제네카 백신에서 1.6배 높다는 보고가 있으므로,²⁵⁾ 이에 대한 설명과 주의가 필요할 것으로 생각된다.

8. 임신부와 수유부에 대한 접종

아직 임신부 및 태아에 대한 안전성과 효과가 확인되지 않았기 때문에 임상시험 결과가 나올 때까지 임신부는 접종 대상에서 제외된 상태이다. 임신부는 COVID-19 이환 시 중증화 위험군에 속하는데, 특히 비만이나 당뇨병 등 동반 질환이 있거나 고령 임신부에서 더 위험하고, 조산이나 태아 사망의 위험도 더 높아진다.²⁶⁻²⁸⁾ 미국의 임신부 대상 mRNA 백신 예방접종 연구의 예비 결과(preliminary findings)에 따르면 국소 이상반응 빈도는 조금 더 흔했지만, 발열 등 전신 이상반응은 더 적었고 현재까지 임신부와 태아에게 안전성 문제는 없었다.²⁹⁾ 이런 연구 결과에 따라 미국 CDC는 각 임신부의 개별화된 감염 위험성과 중증화 위험도, 그리고 백신 접종의 이득을 고려해 접종할 수 있다는 입장이다.⁶⁾ 일본 산부인과학회 역시 임신부를 백신 접종 대상에서 제외하지 않도록 하고, 감염 위험이 높은 의료종사자, 중증화 위험이 더 높은 비만이나 당뇨병 등 동반 질환이 있는 경우는 백신 접종을 적극 고려할 것을 제안하고 있다. 처음에는 기관형성기인 임신 12주까지는 우발적인 태아이상 발생과의 감별이 어려울 수 있으므로 백신 접종을 피할 것을 권고했으나, 현재는 삭제되고 임신 전기간에 접종할 수 있으며 이상반응에 대해 아세트아미노펜 사용이 가능하다고 기재되어 있다.³⁰⁾

우리나라도 곧 임신부를 접종 가능 대상으로 분류하거나, 국내의 임상시험에서 일정 수준의 안전성과 효과가 확인되면 우선 접종대상자로 변경될 수 있다는 점을 염두에 둘 필요가 있다. 현재로서는 임신부의 가족이나 접촉자들이 적극 예방접종을 맞아 임신부를 보호하고(태아를 백일해로부터 보호하는 cocoon vaccination strategy와 같이), 임신부가 감염 위험을 피하는 것이 최선이다.

임신을 준비하거나 가능성이 있는 경우 임신 전 접종을 권고하는데, 현재로서는 코로나19 예방접종은 불임을 일으킨다는 근거는 없고, 접종을 위한 임신검사나 예방접종 후 피임은 필요하지 않다.³¹⁾ 또한,

1회째 접종 후 임신으로 판명된 경우, 2회째 접종을 연기할 필요 없이 예정대로 접종하길 권고하지만 우리나라에서는 현실적으로는 허가되어 있지 않다는 점에 주의할 필요가 있다.

수유부 및 모유수유 중인 영유아에 대한 코로나19 백신 안전성과 효능에 대한 자료는 없으나, 접종 대상자일 경우 수유부에게 코로나19 예방접종을 권고하고 있다. 코로나19 백신의 작용기전과 다른 집단에 대한 안전성을 고려할 때 수유부나 모유수유 중인 영유아도 위험하지 않을 것으로 판단된다. 화이자 백신 2차 접종을 한 수유부의 모유에는 2주면 IgA 항체, 4주면 IgG 항체가 포함되어 있으며, 이는 COVID-19에 이환된 여성들에 대한 연구와 비슷했다.^{32,33)} 따라서 수유부의 예방접종은 모유수유 중인 영유아를 보호하는 데 도움이 될 것으로 기대되는데, 그 실제 효과에 대해서는 아직 연구가 더 필요하다.

9. 면역저하자에 대한 예방접종

질병관리청에서는 아직 면역저하자에 대한 코로나19 백신 안전성과 효능에 대한 자료가 없으나, 코로나19 백신은 생백신이 아니므로 접종 대상자일 경우 접종을 권고하고 있다. 다만, 면역저하자의 경우 코로나19 백신의 면역반응이 감소하고 효능에도 영향을 미칠 수 있다는 주의를 하고 있다.³⁾

대한류마티스학회는 면역억제제를 포함한 항류마티스 약제를 변경할 필요는 없으나 백신의 효과를 높이기 위해서 리톡시맙, 메토트렉세이트, 아바타셉트는 투약 시기를 조절할 수 있다는 가이드라인을 제시했다.³⁴⁾ 미국류마티스학회에서 제시한 가이드라인에 따르면 하이드록시클로로퀸, 설파살라진, 프레드니솔론 20 mg/일 미만 사용 시에는 이들 약제를 변경하지 않고, 백신 접종도 늦추거나 조정하지 말 것을 권고했다.³⁵⁾ 하지만 이런 환자가 예방접종을 위해 내원했거나 상담을 요청한 경우 정확한 파악이 어려울 수 있으므로 해당 질환 주치의와 상의하도록 권고할 필요가 있다.

최근 장기이식 후 면역억제제 사용하는 환자에 대한 화이자 백신 3차 접종에 관한 연구결과가 발표되었는데, 항체 형성은 1차 접종 후 <5%, 2차 접종 후 40%, 3차 접종 후 80%에서 확인됐고 항체강도 3차 접종 후 더 높았다. 심각한 부작용은 없었으며, 연구 기간 동안 COVID-19 감염도 없었다.³⁶⁾ 이런 결과를 바탕으로 프랑스는 면역저자에게 화이자 백신 3차 접종을 시행하고 있다. 다만, 우리나라의 경우 코로나19 예방접종은 국가예방접종(national immunization program)의 일환으로 식품의약품안전처의 관리감독과 규제를 받고 있는 상황으로 현 가이드라인 상에서는 면역억제제를 사용하는 환자의 경우도 정상인과 같은 접종 일정을 따르게 되어 있다. 따라서, 임상의들은 현재의 지침을 따르되 향후의 식품의약품안전처 접종

가이드라인에서는 면역억제자에 대한 부스터 접종을 포함한 3회 접종안이 포함되기를 기대해본다.

10. 수술과 예방접종

코로나19 백신은 현재 일부 연령층을 제외한 전국민 예방접종을 시행하고 있기에 다양한 임상적 사항에 접할 수 있으며, 그 중 수술과 예방접종 부분에 대한 내용도 일차진료 현장에서 부딪힐 수 있는 상황 중 하나이다. 현재 수술과 관련해 각 기관과 나라별로 통일된 지침이 있는 것은 아니다. 영국왕립외과대학(Royal College of Surgeons of England)에서는 응급 수술일 경우 접종과 무관하게 수술 시행을 권고하고 있다. 또한, 비응급 정규 수술일 경우 백신 접종 후 바로 가능한데, 발열 등 접종 후 이상반응과 수술 후 염증 등과의 감별을 위해 수일(1주일 정도) 간격을 둘 수 있다고 권고하고 있다.³⁷⁾ 다만, 이는 백신 이상반응에 초점이 맞춰져 있고 백신 효과나 수술 자체에 대한 영향 측면의 근거나 권고는 아직 없다. 일차진료의사들은 이 내용에 근거하여 환자 상담을 하고, 코로나19 예방접종을 진행하면 도움이 될 것이다.

11. 예방접종과 해열제 복용

백신 접종 전, 접종과 함께, 접종 후 증상이 발생하기 전의 해열진통제의 예방적 사용은 현시점에서 전세계적으로 권장하지 않고 있다. 예방적 아세트아미노펜 투여가 백신의 면역원성을 저하시킬 수 있다는 보고가 있기 때문이다.³⁸⁾ 다만, 접종 후 발열, 전신통증 등 이상반응이 있다면 해열진통제를 사용할 수 있는데,^{6,39)} 이런 경우 우리나라는 공식적으로 아세트아미노펜을 우선 권고하고 있다.²⁾

하지만 화이자, 모더나, 아스트라제네카, 얀센 백신의 임상시험 프로토콜을 보면, 접종 후 이상반응에 해열진통제를 사용할 수 있도록 했고 여기에는 non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs)가 포함되어 있었으며 결과적으로 면역원성이나 유효성에 영향을 주지 않았다.¹⁵⁾ 이런 연구 결과에 따라 미국은 모든 허가된 백신 접종 후 이상반응에 대해 아세트아미노펜과 NSAIDs를 적절하게 사용할 것을 권고하고 있다. 일본 역시 2021년 6월 25일부터 아세트아미노펜 뿐 아니라 NSAIDs도 복용 가능하다는 정보를 추가했다.¹⁰⁾ 대한의사협회, 대한약사회도 아세트아미노펜을 우선 권고하지만, 필요에 따라 NSAIDs도 사용할 수 있다는 의견을 냈다. 현시점에서는 아세트아미노펜으로 조절되지 않는 이상반응의 경우, 의사의 판단에 따라 NSAIDs를 사용하는 것이 무난할 것으로 생각한다.

한편, 기존에 류마티스 질환 등에서 해열진통제를 복용 중인 경우 질환이 안정적으로 조절되고 있다면 접종 24시간 전에 중단하고, 대신 접종 후 이상반응 완화를 위한 사용은 가능하다는 전문가 그

룹 의견이 있다.³⁵⁾

12. 다른 예방접종과 접종 간격 및 동시접종

우리나라는 현재 다른 예방접종과 동시 접종 시 코로나19 백신의 안전성과 유효성 자료는 부족하기 때문에 단독으로 접종하는 것을 권고하고 있다. 이 경우 다른 예방접종과 접종 전·후 최소 14일 간격 유지를 권고하고, 만약 부주의로 코로나19 백신이 다른 백신과 동시에 또는 14일 이내에 접종된 경우 추가 접종은 권고하지 않는다.²⁾ 하지만 이는 코로나19 예방접종 초기 미국 등의 가이드라인에 따른 것인데, 현재 미국에서는 다른 예방접종과 특별한 간격을 두지 않아도 되고, 필요한 경우 동시접종도 허용하고 있다.⁶⁾ 영국은 잠재적 이상반응을 회피하기 위해 다른 백신과 동시접종은 피하고 최소 1주일 간격을 두는 것을 권하면서도, 꼭 필요한 경우는 조정의 여지를 두었다.⁴⁰⁾ 2021년 4분기에는 인플루엔자 백신과 동시접종 전망도 있는 만큼, 다른 백신과의 접종 간격을 최소 14일 두는 것이 고정된 상황은 아니란 사실을 알 필요가 있겠다.

결론

COVID-19 백신도 다른 백신과 마찬가지로 모든 사람에게 완전히 안전하거나 효과가 나타날 수는 없다. 또한, 변이 바이러스의 유행과 시간 경과에 따른 항체가 감소에 따라 백신의 유효성도 변화한다. 따라서 질병을 예방하는 이익과 부작용 위험을 비교하여 이익이 위험을 크게 상회하는 경우 접종을 권장해야 한다.

현재까지의 정보로는 국내 승인된 COVID-19 백신의 유효성은 매우 높고, 이상반응의 빈도는 다소 높은 편이지만 대부분 일과성에 그친다. 다만, 아나필락시스와 혈소판감소성자반증, 모세혈관누출 증후군, 심근염·심낭염 등 중증 이상반응은 드물지만 심각한 결과를 초래할 수 있으므로 피접종자와 의사 모두 조기 발견해 적절하게 대응할 수 있어야 하겠다.

아직 장기적인 유효성이나 안전성 면에서 불분명한 점은 있지만, 현시점에서 이익이 위험을 상회하는 경우 개인의 감염 예방뿐 아니라 주위 사람에게 감염을 확산시키지 않기 위해서라도 많은 사람이 접종하는 것이 바람직하다. 이때 국가의 접종 계획에 따라 적합한 백신을 적절한 방법으로 접종할 필요가 있다. 다만, 이런 상황은 계속 나오는 연구 결과와 국가의 검토 후 바뀔 수 있다는 점을 숙지하고 업데이트되는 내용에 대한 지속적인 관심과 습득이 필요하다. 또한, 백신 접종을 한다고 해서 안전이 보장되는 것은 아니다. 이미 돌파감염의 보고가 나오고 있기 때문에 COVID-19의 유행이 종식될 때까지 마스크, 손 씻기 등의 기본적인 감염 대책과 유연한 사회적

거리두기는 유지해야 할 것이다.

본고를 통해 COVID-19 백신에 대한 올바른 정보가 일차진료 현장에 잘 전달되어 의사와 피접종자 모두 효과적이고 안전한 접종이 이루어질 수 있기를 바란다.

요약

2019년 말부터 시작된 신종 코로나바이러스 감염증(coronavirus disease 2019, COVID-19)의 세계적 유행은 현재 진행형이며, 변이형 바이러스에 의해 2021년 7월 현재 국내에서 연일 최다 확진자가 갱신되고 있다. 백신은 인류 역사에서 많은 감염증을 효과적으로 억제했고, COVID-19 역시 예방과 중증·사망 감소를 위해 백신의 도입과 보급이 필수적이다. 본고를 통해 현재 우리나라에서 사용하고 있는 코로나19 백신 4종의 유효성과 안전성에 관한 과학적인 정보를 제공하고, 진료현장에서 접하는 다양한 대상군에서의 코로나19 백신 사용에 대한 고려사항을 살펴보고자 한다.

중심단어: 코로나19 바이러스; 신종 코로나바이러스 감염증; 코로나19; 백신

CONFLICT OF INTEREST

No potential conflict of interest relevant to this article was reported.

ORCID

Sang Hyun Ahn, <https://orcid.org/0000-0003-3593-2855>

Seung Hwa Lee, <https://orcid.org/0000-0002-1250-8069>

REFERENCES

1. Korea Disease Control and Prevention Agency. COVID-19 [Internet]. Sejong: Ministry of Health and Welfare; 2021 [cited 2021 Jul 15]. Available from: <http://ncov.mohw.go.kr/>.
2. Korea Disease Control and Prevention Agency. COVID-19 vaccines [Internet]. Cheongju: Korea Disease Control and Prevention Agency; 2021 [cited 2021 Jul 15]. Available from: <https://ncv.kdca.go.kr/>.
3. Choi WS. Comprehensive understanding and field application of COVID-19 vaccine. *Korean J Med* 2021; 96: 155-9.
4. World Health Organization. Tracking SARS-CoV-2 variants [Internet]. Geneva: World Health Organization; 2021 [cited 2021 Jul 15]. Available from: <https://www.who.int/en/activities/tracking-SARS-CoV-2-variants/>.
5. Sheikh A, McMenamin J, Taylor B, Robertson C. SARS-CoV-2 Delta VOC in Scotland: demographics, risk of hospital admission, and vaccine effectiveness. *Lancet* 2021; 397: 2461-2.
6. Centers for Disease Control and prevention. Interim clinical considerations for use of COVID-19 vaccines currently authorized in the United States [Internet]. Atlanta: Centers for Disease Control and prevention; 2021 [cited 2021 Jul 15]. Available from: <https://www.cdc.gov/vaccines/covid-19/clinical-considerations/covid-19-vaccines-us.html>.
7. Hwang YH, Song KH, Choi Y, Go S, Choi SJ, Jung J, et al. Can reactogenicity predict immunogenicity after COVID-19 vaccination? *Korean J Intern Med* 2021 May 28 [Epub]. <https://doi.org/10.3904/kjim.2021.210>.
8. EMA advises against use of COVID-19 vaccine Janssen in people with history of capillary leak syndrome [Internet]. Amsterdam: European Medicines Agency; 2021 [cited 2021 Jul 15]. Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/news/ema-advises-against-use-covid-19-vaccine-janssen-people-history-capillary-leak-syndrome>.
9. Abu Mouch S, Roguin A, Hellou E, Ishai A, Shoshan U, Mahamid L, et al. Myocarditis following COVID-19 mRNA vaccination. *Vaccine* 2021; 39: 3790-3.
10. Ministry of Health, Labour and Welfare. COVID-19 Q&A [Internet]. Tokyo: Ministry of Health, Labour and Welfare; 2021 [cited 2021 Jul 15]. Available from: <https://www.cov19-vaccine.mhlw.go.jp/qa/>.
11. Borobia AM, Carcas AJ, Pérez-Olmeda M, Castaño L, Bertran MJ, García-Pérez J, et al. Immunogenicity and reactogenicity of BNT162b2 booster in ChAdOx1-S-primed participants (CombiVacS): a multicentre, open-label, randomised, controlled, phase 2 trial. *Lancet* 2021; 398: 121-30.
12. Groß R, Zanoni M, Seidel A, Conzelmann C, Gilg A, Krnavek D, et al. Heterologous ChAdOx1 nCoV-19 and BNT162b2 prime-boost vaccination elicits potent neutralizing antibody responses and T cell reactivity. *medRxiv* [Preprint]. 2021 [cited 2021 Jul 15] : [30 p.]. Available from: <https://doi.org/10.1101/2021.05.30.21257971>.
13. Shaw RH, Stuart A, Greenland M, Liu X, Nguyen Van-Tam JS, Snape MD. Heterologous prime-boost COVID-19 vaccination: initial reactogenicity data. *Lancet* 2021; 397: 2043-6.
14. Frenck RW Jr, Klein NP, Kitchin N, Gurtman A, Absalon J, Lockhart S, et al. Safety, immunogenicity, and efficacy of the BNT162b2 Covid-19 vaccine in adolescents. *N Engl J Med* 2021; 385: 239-50.
15. Polack FP, Thomas SJ, Kitchin N, Absalon J, Gurtman A, Lockhart S, et al. Safety and efficacy of the BNT162b2 mRNA Covid-19 vaccine. *N Engl J Med* 2020; 383: 2603-15.
16. Hall VJ, Foulkes S, Saei A, Andrews N, Oguti B, Charlett A, et al. COVID-19 vaccine coverage in health-care workers in England and effectiveness of BNT162b2 mRNA vaccine against infection (SIREN): a prospective, multi-centre, cohort study. *Lancet* 2021; 397: 1725-35.
17. Brookman S, Cook J, Zucherman M, Broughton S, Harman K, Gupta A. Effect of the new SARS-CoV-2 variant B.1.1.7 on children and young people. *Lancet Child Adolesc Health* 2021; 5: e9-10.
18. Vogel G, Couzin-Frankel J. Israel reports link between rare cases of heart inflammation and COVID-19 vaccination in young men [Internet]. Washington, D.C.: American Association for the Advancement of Science; 2021 [cited 2021 Jul 15]. Available from: <https://www.sciencemag.org/news/2021/06/israel-reports-link-between-rare-cases-heart-inflammation-and-covid-19-vaccination>.
19. Kainth MK, Goenka PK, Williamson KA, Fishbein JS, Subramony A, Bar-

- one S, et al. Early experience of COVID-19 in a US Children's Hospital. *Pediatrics* 2020; 146: e2020003186.
20. Kang HM, Choi EH, Kim YJ. Updates on the coronavirus disease 2019 vaccine and consideration in children. *Clin Exp Pediatr* 2021; 64: 328-38.
 21. Manisty C, Otter AD, Treibel TA, McKnight Á, Altmann DM, Brooks T, et al. Antibody response to first BNT162b2 dose in previously SARS-CoV-2-infected individuals. *Lancet* 2021; 397: 1057-8.
 22. Krammer F, Srivastava K, Alshammary H, Amoako AA, Awawda MH, Beach KE, et al. Antibody responses in seropositive persons after a single dose of SARS-CoV-2 mRNA vaccine. *N Engl J Med* 2021; 384: 1372-4.
 23. Trinité B, Tarrés-Freixas F, Rodon J, Pradenas E, Urrea V, Marfil S, et al. SARS-CoV-2 infection elicits a rapid neutralizing antibody response that correlates with disease severity. *Sci Rep* 2021; 11: 2608.
 24. Miyakawa K, Jeremiah SS, Kato H, Yamaoka Y, Go H, Yamanaka T, et al. Rapid detection of neutralizing antibodies to SARS-CoV-2 variants in post-vaccination sera. *medRxiv* [Preprint]. 2021 [cited 2021 Jul 15]: [9 p.]. Available from: <https://doi.org/10.1101/2021.05.06.21256788>.
 25. Menni C, Klaser K, May A, Polidori L, Capdevila J, Louca P, et al. Vaccine side-effects and SARS-CoV-2 infection after vaccination in users of the COVID Symptom Study app in the UK: a prospective observational study. *Lancet Infect Dis* 2021; 21: 939-49.
 26. Galang RR, Newton SM, Woodworth KR, Griffin I, Oduyebo T, Sancken CL, et al. Risk factors for illness severity among pregnant women with confirmed severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 infection-Surveillance for Emerging Threats to Mothers and Babies Network, 22 State, Local, and Territorial Health Departments, 29 March 2020-5 March 2021. *Clin Infect Dis* 2021; 73 Suppl 1: S17-23.
 27. Zambrano LD, Ellington S, Strid P, Galang RR, Oduyebo T, Tong VT, et al. Update: characteristics of symptomatic women of reproductive age with laboratory-confirmed SARS-CoV-2 infection by pregnancy status - United States, January 22-October 3, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2020; 69: 1641-7.
 28. Allotey J, Stallings E, Bonet M, Yap M, Chatterjee S, Kew T, et al. Clinical manifestations, risk factors, and maternal and perinatal outcomes of coronavirus disease 2019 in pregnancy: living systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2020; 370: m3320.
 29. Shimabukuro TT, Kim SY, Myers TR, Moro PL, Oduyebo T, Panagiotakopoulos L, et al. Preliminary findings of mRNA Covid-19 vaccine safety in pregnant persons. *N Engl J Med* 2021; 384: 2273-82.
 30. Japan Society of Obstetrics and Gynecology. Consider COVID-19 vaccinations for pregnant women and those who wish to be pregnant (second edition) [Internet]. Tokyo: Japan Society of Obstetrics and Gynecology; 2021 [cited 2021 Jul 15]. Available from: http://www.jsog.or.jp/modules/jsogpolicy/index.php?content_id=10.
 31. Morris RS. SARS-CoV-2 spike protein seropositivity from vaccination or infection does not cause sterility. *F S Rep* 2021 Jun 2 [Epub]. <https://doi.org/10.1016/j.xfre.2021.05.010>.
 32. Perl SH, Uzan-Yulzari A, Klainer H, Asiskovich L, Youngster M, Rinott E, et al. SARS-CoV-2-specific antibodies in breast milk after COVID-19 vaccination of breastfeeding women. *JAMA* 2021; 325: 2013-4.
 33. Pace RM, Williams JE, Järvinen KM, Belfort MB, Pace CDW, Lackey KA, et al. Characterization of SARS-CoV-2 RNA, antibodies, and neutralizing capacity in milk produced by women with COVID-19. *mBio* 2021; 12: e03192-20.
 34. Korean College of Rheumatology. COVID-19 vaccination guideline [Internet]. Seoul: Korean College of Rheumatology; 2021 [cited 2021 Jul 15]. Available from: <https://www.rheum.or.kr/board/list.html?num=2843&code=notice>.
 35. Curtis JR, Johnson SR, Anthony DD, Arasaratnam RJ, Baden LR, Bass AR, et al. American College of rheumatology guidance for COVID-19 vaccination in patients with rheumatic and musculoskeletal diseases: version 1. *Arthritis Rheumatol* 2021; 73: 1093-107.
 36. Kamar N, Abravanel F, Marion O, Couat C, Izopet J, Del Bello A. Three doses of an mRNA Covid-19 vaccine in solid-organ transplant recipients. *N Engl J Med* 2021; 385: 661-2.
 37. Griffin M, Mortensen N, Taylor J. Vaccinated patients guidance [Internet]. London: Royal College of Surgeons of England; 2021 [cited 2021 Jul 15]. Available from: <https://www.rcseng.ac.uk/coronavirus/vaccinated-patients-guidance/>.
 38. Prymula R, Siegrist CA, Chlibek R, Zemlickova H, Vackova M, Smetana J, et al. Effect of prophylactic paracetamol administration at time of vaccination on febrile reactions and antibody responses in children: two open-label, randomised controlled trials. *Lancet* 2009; 374: 1339-50.
 39. National Health Service. Coronavirus (COVID-19) vaccination [Internet]. Redditch: National Health Service; 2020 [cited 2021 Jul 15]. Available from: <https://www.nhs.uk/conditions/coronavirus-covid-19/coronavirus-vaccination/>.
 40. Public Health England. COVID-19 vaccination: information for healthcare practitioners [Internet]. London: Public Health England; 2021 [cited 2021 Jul 15]. Available from: <https://www.gov.uk/government/publications/covid-19-vaccination-programme-guidance-for-healthcare-practitioners>.