대구지역 일개 감염병 전담병원 직원을 대상으로 한 코로나19 화이자 백신의 1차 접종과 2차 접종 후의 이상반응 비교 분석

권보경, 박종명*, 김원경

대구의료원 가정의학과

Comparison of Adverse Events of the First Dose and the Second Dose after Vaccination of the COVID-19 Pfizer Vaccine

Bo-Kyeong Kwon, Jong-Myeong Park*, Won-Kyung Kim

Department of Family Medicine, Daegu Medical Center, Daegu, Korea

Background: Among the various COVID-19 vaccines developed to counter the pandemic caused by SARS-CoV-2 virus, BNT162b2 developed by Pfizer/BioNTech was also introduced in Korea. But domestic studies on adverse events resulting from BNT162b2 are insufficient. Therefore, this study aims to help predict and prepare for adverse events in the future to ensure safe vaccination.

Methods: A total of 139 vaccine recipients were asked to report adverse events through self-report questionnaire for a period of 10 days after dose 1 and dose 2 of BNT162b2. Local and systemic adverse reactions were identified, and each adverse reaction was divided into four stages according to severity.

Results: The onset of adverse events was significantly slower ($P<0.001$) and the duration was longer ($P<0.001$) after dose 2. The frequency and severity of all local reactions, and the frequency and severity of nausea/vomiting ($P=0.005$), diarrhea ($P=0.002$), headache ($P<0.001$), fatigue ($P<0.001$), myalgia ($P<0.001$), fever ($P<0.001$), and other reactions ($P=0.003$) among systemic reactions, increased after dose 2.

Conclusion: The severity and frequency of the adverse events increased after dose 2 of BNT162b2, when compared with the period after dose 1.

Keywords: COVID-19 Vaccine, mRNA (Pfizer-Biontech); Vaccine Adverse Events; Korea

서론

코로나바이러스감염증-19 (COVID-19)는 coronaviridae에 속하는 RNA 바이러스인 severe acute respiratory syndrome-coronavirus-2 (SARS-CoV-2) 감염에 의한 호흡기 증후군이다. 2019년 12월 우한에서 원인 미상 폐렴으로 보고된 후 2020년 3월 11일 세계보건기구(WHO)에 의해 COVID-19의 대유행이 선언되었다. 이후 효과적인 치료 약 개발과 더불어 집단 면역의 형성을 위한 안전성과 효능을 인정받은 백신이 개발되었으며 각국에서 앞을 다투어 접종을 시작

하였다.¹⁾ 특히 SARS-CoV-2 vaccine (BNT162b2, Pfizer/BioNTech, 이화이자 백신)은 미국 제약회사 화이자와 독일 바이오엔테크가 공동 개발한 BNT162b2 (SARS-CoV-2 스파이크의 전체 길이) mRNA COVID-19 백신으로²⁾ 2020. 12. 14. 미국질병통제예방센터(Centers for Disease Control and Prevention, CDC)의 긴급 승인을 받았으며 한국에도 국제백신공급기구(COVID-19 Vaccines Global Access, COVAX)를 통해 도입된 화이자 백신 접종을 2월 27일 코로나19 치료병원 중사자를 대상으로 시작하였다.³⁾

2021년 3월 3일 질병관리청 코로나19 예방접종 AZD1222

Received June 23, 2021 Revised July 28, 2021

Accepted July 30, 2021

Corresponding author Jong-Myeong Park

Tel: +82-53-560-9313, Fax: +82-53-560-9312

E-mail: iuuui@hanmail.net

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9027-9516>

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.

(AstraZeneca/Oxford, 이하 아스트라제네카 백신) 85,940명, 화이자 백신 1,524명의 접종 후 이상 반응 신고현황에 따르면 총 209건(신규 53건)으로, 204건은 예방접종 후 흔하게 나타날 수 있는 두통, 발열, 메스꺼움, 구토 등 경미한 사례였으며, 3건의 아나필락시스 의심사례와 2건의 사망사례가 보고되어 조사가 진행 중이다.⁴⁾

하지만 각 화이자 백신과 아스트라제네카 백신의 각 부작용 및 1차 접종과 2차 접종 이후의 이상반응 여부 차이에 관한 국내 연구는 부족한 상황이며 이에 대구지역 일개 감염병 전담병원 직원을 대상으로 한 코로나19 화이자 백신의 1차 접종과 2차 접종의 이상반응 비교를 통하여 앞으로의 전 국민 화이자 접종 이상반응을 예측하고 대비할 수 있는 토대로 삼고자 한다.

방 법

1. 연구 대상

본 연구는 2021년 3월 17일부터 19일까지 시행한 화이자 백신 1차 접종과 2021년 4월 8일부터 9일까지 시행한 화이자 백신 2차 접종을 한 대구지역 일개 감염병 전담병원 의료진 및 직원 420명 중에서 1차 접종 및 2차 접종 시행하였으나 연구에 동의하지 않은 의료진 및 직원, 1차 접종은 하였으나 백신의 부작용으로 2차 접종을 하지 않은 직원 2명(접종 후 5분 후부터 시작된 호흡곤란 발생, 접종으로 인한 아나필락시스 쇼크 의심 여성 1명, 접종 4일 후부터 시작된 손 끝 수포 및 전신의 피부 두드러기 및 발진 여성 1명)을 제외하여 총 139명이 제출한 설문지를 바탕으로 연구를 진행하였다.

2. 연구방법

본 연구는 2021년 4월 8일부터 9일까지 백신 이상 반응 객관적 평가(FDA: toxicity grading scale, 2007)를 참고하여 직접 개발한 설문지를 화이자 백신 2차 접종 직후인 의료진 및 직원들에게 배부하였으며 이후 10일 동안 작성 후 완료된 설문지를 수거함을 통해 수거하였다. 수거된 설문지를 바탕으로 1차 접종 후 이상반응과 2차 접종 후 이상반응의 차이를 비교함과 동시에 인구학적 평가로 나이, 성별, 기저질환 여부(고혈압, 당뇨병, 심혈관질환, 이상지질혈증, 천식, 계절성 알레르기 비염/결막염, 아토피, 암), 특정 음식 및 약에 대한 알레르기 여부, 흡연 여부, 음주 여부, 체질량지수(body mass index, BMI) 정도 여부에 따라 이상반응 정도가 유의미한 상관관계가 있는지 분석하였다.

본 연구는 보건복지부 지정 공공기관생명윤리위원회(electronic institutional review board)의 승인을 받아 수행되었다(IRB No. P01-202104-21-001).

1) 설문지

(1) 이상반응

백신 이상반응 객관적 평가(FAD: toxicity grading scale, 2007)에 따라 국소적 이상반응과 전신적인 이상반응으로 구분하고 각 이상반응을 경함(mild), 보통(moderate), 다소 심함(severe), 매우 심함(G4) 4단계로 구분하였다. 또한 백신 접종 후 이상반응의 시작 시기와 지속 시간을 접종 15분 이내, 15분-수 시간 후, 수 시간-만 1일, 만 1일 후부터 만 10일까지로 서열형 변수로 나누었으며 혼란변수를 통제하기 위하여 증상이 나타나기 전 예방적으로 복용한 약의 종류와 그 양을 함께 조사하였다.

(2) 음주력

표준잔(standard drink) 순 알코올 함량 9 g을 1잔으로 정의 후 순수 알코올 18 g인 표준잔 2잔은 소주(21%) 2잔, 맥주(4.5%) 500 mL 1잔 또는 1병, 양주(40%) 1잔, 와인(적포도주 12%) 1잔으로 정의하였다.⁵⁾ 이후 각 대상자의 음주량을 한 달 동안의 평균 표준잔수를 계산하여 비교하였다.

(3) 흡연

흡연상태에 따라서 비흡연자, 과거 흡연자, 현재 흡연자로 분류하였다. 비흡연자는 평생 흡연량이 5갑(100개비) 미만이거나 피워 본 경험이 없는 사람, 과거 흡연자는 평생 흡연량이 5갑(100개비) 이상 이면서 과거에는 피웠지만 조사 당시 금연 상태인 사람, 현재 흡연자는 평생 5갑(100개비) 이상의 일반 담배 또는 전자 담배를 피웠고 현재도 피고 있는 사람으로 정의하였다.⁶⁾ 각 대상자의 흡연량은 하루에 피운 담배 갑의 수와 흡연한 연도 수를 곱하여 갑년으로 계산하여 비교하였다.

3. 자료분석

화이자 1차 접종과 2차 접종 후 이상반응의 차이를 비교하기 위하여 Wilcoxon signed-rank test를 시행하였다. 이전 타 백신 접종 후 이상반응과 1차 및 2차 접종 후 이상반응의 상관관계 및 인구학적 인 나이, 성별, 기저 질환(고혈압, 당뇨병, 심혈관질환, 이상지질혈증, 천식, 계절성 알레르기 비염/결막염, 아토피, 암), 특정 음식 및 약에 대한 알레르기 여부, 흡연, 음주, 체중과 키에 따른 화이자 1차 및 2차 접종 후 이상반응의 상관관계 정도를 알아보기 위하여 Spearman's rank correlation analysis를 시행하였으며 상관관계수에 따라 $\pm > 0.9$: 매우 높은 수준, $\pm 0.7-0.9$: 높은 수준, $\pm 0.4-0.7$: 보통 수준, $\pm 0.2-0.4$: 낮은 수준, $\pm < 0.2$: 매우 낮은 수준으로 관련성 정도를 나누었다. 모든 수집된 자료는 IBM SPSS statistics version 23.0 (IBM Co., Armonk, NY, USA)을 이용하여 분석하였으며 유의 수준은 P-value 가 0.05 미만으로 하되 * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$, *** $P < 0.001$ 로 구분하였다.

결 과

1. 연구대상자의 일반적 특성

2021년 3월 17일부터 19일까지 화이자 백신 1차 접종 및 2021년 4월 8일부터 9일까지 화이자 백신 2차 접종을 한 의료진 및 직원 약 420명 중 설문조사에 응한 139명(33.0%)을 연구대상으로 하였다. 그 중 남자가 42명(30.2%), 여자가 97명(69.8%)으로 여성이 더 많았으며, 평균 연령은 평균 40.3세로 대상자 56.8%가 30-40대였고 평균 키 164.2 cm, 평균 몸무게 62.0 kg, 평균 BMI 22.87 kg/m²로 아시아인 BMI 기준으로 정상(BMI 18.5-22.9 kg/m²)이었고 기저질환 있는 대상자는 36명(25.9%)이었다. 즉, 본 연구대상자들은 기저질환이 없고(74.1%) 음주(60.4%)는 하나 흡연은 하지 않는(85.6%) 정상 BMI (58.3%)의 30-40대의 중장년층 여성이 많았다(Table 1).

Table 1. General characteristics of study group

Study group, N=139	
Sex	
Male	42 (30.2)
Female	97 (69.8)
Age (y)	40.32 (39.51±10.8)
20s	27 (19.4)
30s	42 (30.2)
40s	37 (26.6)
50s	25 (18.0)
Over 60s	7 (5.0)
Body mass index (kg/m ²)	22.87 (22.30±3.24)
Normal, 18.5-22.9	81 (58.3)
Overweight, 23-25	29 (20.9)
Obesity, >25	29 (20.9)
Underlying disease	
No	103 (74.1)
Yes	36 (25.9)
Diabetes mellitus	3 (2.2)
Hypertension	15 (10.8)
Cardiovascular disease	2 (1.4)
Dyslipidemia	8 (5.8)
Cancer	1 (0.7)
Asthma	1 (0.7)
Seasonal allergic rhinitis/conjunctivitis	10 (7.2)
Atopic	2 (1.4)
Certain allergic diseases	18 (12.9)
Use of alcohol	
No	55 (39.6)
Yes	84 (60.4)
Month standard drink	9.71 (4.0±11.45)
History of smoking	
Non smoker	119 (14.4)
Smoker	10 (7.2)
Past smoker	10 (7.2)
Pack year	13.10 (13.75±2.6)

Values are presented as number (%) or average (median±standard deviation).

2. 대상자 각 개인의 1차 접종과 2차 접종 후 이상반응 차이

총 139명 대상자 각 개인에 있어 화이자 1차 접종 후에 비해 2차 접종 후의 이상반응의 발현 시점이 더 늦고 지속 시간이 유의미하게 길며 모든 국소 이상 반응(통증, 압통, 경결/부종, 홍반/붉음)과 전신 이상 반응 중 설사, 오심/구토, 두통, 피곤함, 근육통, 열, 기타반응의 빈도 및 중증도가 높아졌다. 하지만 전신 이상반응 중 알레르기는 1차와 2차 간의 유의미한 차이를 보이지 않았다(Table 2).

Table 2. Differences in the adverse events of 1 dose and the 2 dose SARS-CoV-2 vaccine (BNT162b2, Pfizer/BioNTech)

	1 Dose	2 Dose	P-value
Onset time ^a	1.93±1.38	2.65±1.60	<0.001
Duration ^b	2.96±2.34	3.80±2.25	<0.001
Pain ^c	0.92±0.762	1.27±0.839	<0.001
Tenderness ^d	0.94±0.875	1.30±0.968	<0.001
Erythema/redness ^e	0.06±0.275	0.21±0.545	<0.001
Induration/swelling ^e	0.18±0.485	0.29±0.607	0.022
Nausea/vomiting ^f	0.14±0.421	0.32±0.660	0.005
Diarrhea ^g	0.01±0.120	0.14±0.490	0.002
Headache ^h	0.39±0.0707	0.80±0.957	<0.001
Fatigue ⁱ	0.56±0.886	1.17±1.154	<0.001
Myalgia ^h	0.063±0.886	1.36±1.180	<0.001
Allergy ^h	0.09±0.359	0.19±0.600	0.067
Fever ^j	0.07±0.286	0.33±0.653	<0.001
Other reactions ⁱ	1.89±0.600	2.11±1.072	0.003

Values are presented as mean±standard deviation.

^a1, none; 2, Within 15 minutes; 3, 15 minutes to several hours later; 4, several hours later-1 day; 5, 1 day later. ^b1, none; 2, within minutes; 3, within a few hours; 4, 1 day; 5, 2 day; 6, 3 day; 7, 4 day; 8, 5 day; 9, 6 day; 10, 7 day; 13, 10 day. ^cGrade 0, Any, does not have adverse event; Grade 1, Mild, does not interfere with activity; Grade 2, Moderate, requires a Tylenol-type drug because it interferes with daily life; Grade 3, Severe, requires a strong pain reliever (SEVER) because it is very difficult to daily life; Grade 4, emergency room visit or hospitalization. ^dGrade 0, Any, does not have adverse event; Grade 1, Mild, does not interfere with activity; Grade 2, Moderate, interferes with activity; Grade 3, Severe, prevents daily activity; Grade 4, emergency room visit or hospitalization. ^eGrade 0, Any, does not have adverse event; Grade 1, Mild, 2.0-5.0 cm in diameter; Grade 2, Moderate, >5.0-10.0 cm in diameter; Grade 3, Severe, >10.0 cm in diameter; Grade 4, necrosis or exfoliative dermatitis for redness, and necrosis for swelling. Data were collected with the use of Self-check questionnaire for 10 days after 2nd vaccination. ^fGrade 0, Any, does not have adverse event; Grade 1, Mild, 1-2 times in 24 h; Grade 2, Moderate, >2 times in 24 h; Grade 3, Severe, requires intravenous hydration; Grade 4 for all events: emergency room visit or hospitalization. ^gGrade 0, Any, does not have adverse event; Grade 1, Mild, 2-3 loose stools in 24 h; Grade 2, Moderate, 4-5 loose stools in 24 h; Grade 3, Severe, 6 or more loose stools in 24 h; Grade 4 for all events: emergency room visit or hospitalization. ^hGrade 0, Any, does not have adverse event; Grade 1, Mild, does not interfere with activity; Grade 2, Moderate, requires a Tylenol-type drug because it interferes with daily life; Grade 3, Severe, requires a strong pain reliever (SEVER) because it is very difficult to daily life; Grade 4, emergency room visit or hospitalization. ⁱGrade 0, Any, does not have adverse event; Grade 1, Mild, does not interfere with activity; Grade 2, Moderate, some interference with activity; Grade 3, Severe, prevents daily activity; Grade 4, emergency room visit or hospitalization. ^jGrade 0, Any, does not have adverse event; Grade 1, Mild, 38.0°C-38.4°C; Grade 2, Moderate, 38.5°C-38.9°C; Grade 3, Severe, 39.0°C-40.0°C; Grade 4, >40.0°C. Data were collected with the use of Self-check questionnaire for 10 days after 2 dose Pfizer-BioNTech COVID-19 vaccination. P-value by Wilcoxon signed rank test.

3. 화이자 1차 접종 후 이상반응 집단과 2차 접종 후 이상반응 집단과의 차이

화이자 1차 접종 후 이상반응이 있었던 대상자(101명, 72.7%)의 대부분(99명, 98%)이 접종 후 15분에서 만 1일 이내에 이상반응이 일어났고 만 1-2일간(73명, 72.3%) 지속되었다. 화이자 2차 접종 후 이상반응이 있었던 대상자(118명, 84.9%)들은 대부분(116명, 98.3%)이 15분에서 만 1일 후로 1차 접종 후보다 유의미하게 발현시점이 늦었으며, 지속기간 또한 만 1-3일간(92명, 77.9%)으로 1차 더 길게 나타났다(Figures 1, 2).

국소 이상반응은 통증(94명, 107명)과 압통(84명, 103명)이 전신 이상반응은 근육통(49명, 88명)과 피곤함(44명, 78명)이 1차 접종 후와 2차 접종 후 모두에서 가장 빈도가 높았다. 그리고 2차 접종 후가 1차 접종 후에 비해 모든 국소 반응(통증, 압통, 홍반/붉음, 경결/부종)의 빈도는 증가하였고 모든 전신 이상반응의 빈도가 증가하였다(Table 3).

또한 기타 반응의 종류도 2차 접종 후에 더 다양하게 나타났는데, 2차 접종 후 기타 이상반응의 종류로는 복통(2명), 오한(12명), 어지러움(3명), 관절통(4명) 등이 있었다.

4. 각 인구학적인 요소와 1차 및 2차 접종 후 이상반응의 차이

대상자가 항생제 및 약을 비롯한 다른 특정 음식 등에 특정 알레르기 반응이 있는 경우 그 반응 정도와 1차 접종 후 알레르기 반응 정도

는 낮은 수준으로, 2차 접종 후 알레르기 반응 정도와는 매우 낮은 수준으로 유의미한 상관성이 있었으며 화이자 백신 이전에 다른 백신 접종 후 알레르기 반응의 정도가 1차 접종 후 알레르기 반응 정도와는 보통 수준으로, 2차 접종 후 알레르기 반응 정도와는 낮은 수준으로 유의미한 상관성을 보였다. 그리고 1차 접종에 알레르기 반응을 보였던 대상자의 반응 정도가 2차 접종 후 알레르기 반응의 정도와도 낮은 수준으로 상관성이 있었다(Table 4). 하지만 대상자의 천식, 알레르기 비염 및 결막염, 아토피 병력 유무와 예방접종 알레르기 이상반응 정도의 상관관계는 없었으며 대상자의 BMI, 기저질환, 기저질환의 이환기간은 1차 및 2차 화이자 접종 후 이상반응과는 상관관계는 없는 것으로 나타났다.

남녀 성별 간의 화이자 백신 후의 이상반응의 차이는, 여성이 1차 접종 후의 국소 이상반응(통증, 압통, 경결/부종)과 전신 이상반응(피곤함, 알레르기, 열, 기타 반응)이 유의미하게 더 심하였으며, 2차 화이자 접종 후의 이상반응 지속시간이 더 길고, 2차 접종 후 국소 이상반응(통증, 압통, 경결)과 전신 이상반응(오심/구토, 피곤함, 근육통, 알레르기, 열, 기타증상)이 더 심하게 나타났다(Tables 5, 6).

5. 화이자 2차 접종 후 이상반응 진행상황

이상반응이 없었던 19명을 제외한 120명 중 10일 후 이상반응에서 완전히 회복된 대상자가 112명(80.6%)이었으며 10일 이후 아직 외래 진료 중인 대상자가 1명(0.7%), 증상 진행 중인 대상자는 7명(5%)

Figure 1. Difference of onset time of adverse reactions after the first dose and the second SARS-CoV-2 vaccine (BNT162b2, Pfizer/BioNTech). Dose 1: Adverse event of the first dose Pfizer vaccination, Dose 2: Adverse event of the second dose Pfizer vaccination. Dose 1 onset time, n (%): none, 38 (27.3); within 15 minutes, 9 (6.5); 15 minutes to several hours later, 29 (20.9); several hours later-1 day, 53 (38.1); 1 day later, 10 (7.2). Dose 2 onset time, n (%): none, 21 (15.1); within 15 minutes, 5 (3.6); 15 minutes to several hours later, 32 (23.0); several hours later-1 day, 52 (37.4); 1 day later, 27 (19.4); 2 days later, 1 (0.7); 5 days later, 1 (0.7). P-value<0.001. P-value by Wilcoxon signed-rank test.

Figure 2. Difference of the duration of adverse reactions after the 1st dose and 2nd dose SARS-CoV-2 vaccine (BNT162b2, Pfizer/BioNTech). Dose 1: Adverse event of the first dose Pfizer vaccination, Dose 2: Adverse event of the second dose Pfizer vaccination. Dose 1 duration, n (%): none, 38 (27.3); within minutes, 1 (0.7); within a few hours, 6 (4.3); Day 1, 30 (21.3); Day 2, 43 (30.9); Day 3, 11 (7.9); Day 4, 2 (1.4); Day 5, 1 (0.7); Day 6, 0 (0.0); Day 7, 3 (2.2); Day 10, 2 (1.4). Dose 2 duration, n (%): none, 21 (15.1); within minutes, 1 (0.7); within a few hours, 6 (4.3); Day 1, 24 (17.3); Day 2, 40 (28.8); Day 3, 28 (20.1); Day 4, 7 (5.0); Day 5, 4 (2.9); Day 6, 2 (1.4); Day 7, 5 (3.6); Day 10, 1 (0.7). P-value<0.001. P-value by Wilcoxon signed-rank test.

Table 3. Local and Systemic reactions reported within 10 days of 1 dose and the 2 dose SARS-CoV-2 vaccine (BNT162b2, Pfizer/BioNTech)

	Dose 1 (N=139)	Dose 2 (N=139)
Pain ^a		
Any	45 (32.4)	32 (23.0)
Mild	61 (43.9)	41 (29.5)
Moderate	32 (23.0)	63 (45.3)
Severe	1 (0.7)	3 (2.2)
Grade 4	0 (0)	0 (0)
Tenderness ^b		
Any	55 (39.6)	36 (25.9)
Mild	39 (28.1)	39 (28.1)
Moderate	43 (30.9)	50 (36.0)
Severe	2 (1.4)	14 (10.1)
Grade 4	0 (0)	0 (0)
Erythema/redness ^c		
Any	131 (94.2)	118 (84.9)
Mild	7 (5.0)	14 (10.1)
Moderate	1 (0.7)	6 (4.3)
Severe	0 (0)	1 (0.7)
Grade 4	0 (0)	0 (0)
Induration/swelling ^c		
Any	119 (85.6)	109 (78.4)
Mild	13 (9.4)	19 (13.7)
Moderate	6 (4.3)	11 (7.9)
Severe	0 (0)	0 (0)
Grade 4	0 (0)	0 (0)
Nausea/vomiting ^d		
Any	124 (89.2)	109 (78.4)
Mild	11 (7.9)	17 (12.2)
Moderate	4 (2.9)	12 (8.6)
Severe	0 (0)	1 (0.7)
Grade 4	0 (0)	0 (0)
Diarrhea ^e		
Any	137 (98.6)	125 (89.9)
Mild	2 (1.4)	10 (7.2)
Moderate	0 (0)	2 (1.4)
Severe	0 (0)	2 (1.4)
Grade 4	0 (0)	0 (0)
Headache ^f		
Any	103 (74.1)	77 (55.4)
Mild	18 (12.9)	16 (11.5)
Moderate	18 (12.9)	43 (30.9)
Severe	0 (0)	3 (2.2)
Grade 4	0 (0)	0 (0)
Fatigue ^g		
Any	95 (68.3)	61 (43.9)
Mild	13 (9.4)	14 (10.1)
Moderate	28 (20.1)	43 (30.9)
Severe	3 (2.2)	21 (15.1)
Grade 4	0 (0)	0 (0)
Myalgia ^h		
Any	90 (64.7)	51 (36.7)
Mild	16 (11.5)	16 (11.5)
Moderate	28 (20.1)	43 (30.9)
Severe	5 (3.6)	29 (20.9)
Grade 4	0 (0)	0 (0)

Table 3. Continued

	Dose 1 (N=139)	Dose 2 (N=139)
Allergy ⁱ		
Any	128 (92.1)	121 (87.1)
Mild	10 (7.2)	13 (9.4)
Moderate	0 (0)	2 (1.4)
Severe	1 (0.7)	2 (1.4)
Grade 4	0 (0)	1 (0.7)
Fever ^h		
Any	130 (93.5)	104 (74.8)
Mild	8 (5.8)	27 (19.4)
Moderate	1 (0.7)	5 (3.6)
Severe	0 (0)	3 (2.2)
Grade 4	0 (0)	0 (0)
Other reactions ^g		
Any	124 (89.2)	109 (78.4)
Mild	7 (5.0)	5 (3.6)
Moderate	5 (3.6)	8 (5.8)
Severe	3 (2.2)	16 (11.5)
Grade 4	0 (0)	1 (0.7)

Values are presented as number (%).

^aMild, does not interfere with activity; moderate, requires a Tylenol-type drug because it interferes with daily life; severe, requires a strong pain reliever (SEVER) because it is very difficult to daily life; grade 4, emergency room visit or hospitalization. ^bMild, does not interfere with activity; moderate, interferes with activity; severe, prevents daily activity; grade 4, emergency room visit or hospitalization. ^cMild, 2.0–5.0 cm in diameter; moderate, >5.0–10.0 cm in diameter; severe, >10.0 cm in diameter; grade 4, necrosis or exfoliative dermatitis for redness, and necrosis for swelling. Data were collected with the use of Self-check questionnaire for 10 days after 2nd vaccination. ^dMild, 1–2 times in 24 h; moderate, >2 times in 24 h; severe, requires intravenous hydration; grade 4 for all events: emergency room visit or hospitalization. ^eMild, 2–3 loose stools in 24 h; moderate, 4–5 loose stools in 24 h; severe, 6 or more loose stools in 24 h; grade 4 for all events: emergency room visit or hospitalization. ^fMild, does not interfere with activity; moderate, requires a Tylenol-type drug because it interferes with daily life; severe, requires a strong pain reliever (SEVER) because it is very difficult to daily life; grade 4, emergency room visit or hospitalization. ^gMild, does not interfere with activity; moderate, some interference with activity; severe, prevents daily activity; grade 4, emergency room visit or hospitalization; grade 4 for all events: emergency room visit or hospitalization; and fever (^hMild, 38.0°C–38.4°C moderate, 38.5°C–38.9°C; severe, 39.0°C–40.0°C; grade 4, >40.0°C). Data were collected with the use of Self-check questionnaire for 10 days after 2 dose Pfizer-BioNTech COVID-19 vaccination.

Table 4. Correlation between the degree of specific allergy reaction and the degree of adverse reactions of 1 dose and the 2 dose SARS-CoV-2 vaccine (BNT162b2, Pfizer/BioNTech) (N=139)

	Specific	Previous	Dose 1	Dose 2
Specific allergy	1			
Previous allergy	0.167*	1		
Dose 1 allergy	0.207*	0.568**	1	
Dose 2 allergy	0.170*	0.318**	0.342**	1

Specific: specific allergy reaction, Previous: allergy reactions after previous vaccination, Dose 1: Pfizer first dose allergy reactions, Dose 2: Pfizer second dose allergy reactions.

Correlation coefficient relevance: ± 0.9 , very high level; ± 0.7 – 0.9 , high level; ± 0.4 – 0.7 , moderate level; ± 0.2 – 0.4 , low level; ± 0.2 , very low level.

P-value by Spearman's Rank correlation Analysis.

* $P < 0.05$, ** $P < 0.01$.

Table 5. Differences in adverse reactions after the first SARS-CoV-2 vaccine (BNT162b2, Pfizer/BioNTech) according to sex

Adverse reactions after the 1st Pfizer vaccination	Male (n=42)	Female (n=97)	P-value
Onset time	1.79±1.49	2.0±1.29	0.596
Duration	2.52±2.35	2.33±2.33	0.086
Pain	0.69±0.64	1.11±0.79	0.023
Tenderness	0.55±0.63	1.11±0.91	0.001
Erythema/redness	0.05±0.21	0.07±0.29	0.733
Induration/swelling	0.05±0.21	0.24±0.55	0.041
Nauea/vomiting	0.10±0.37	0.15±0.44	0.371
Diarrhea	0.00	0.02±0.14	0.350
Headache	0.26±0.58	0.44±0.75	0.193
Fatue	0.33±0.72	0.66±0.93	0.039
Myalgia	0.38±0.66	0.73±1.00	0.099
Allergy	0.00	0.13±0.42	0.023
Fever	0.00	0.10±0.33	0.042
Other reactions	0.00	0.28±0.79	0.005

Values are presented as mean±standard deviation.
P-value by Mann-whitney U test.

Table 6. Differences in adverse reactions after the second SARS-CoV-2 vaccine (BNT162b2, Pfizer/BioNTech) according to sex

Adverse reactions after the 2nd Pfizer vaccination	Male (n=42)	Female (n=97)	P-value
Onset time	2.33±1.52	2.55±1.30	0.924
Duration	3.00±2.10	4.14±2.23	0.015
Pain	0.90±0.72	1.42±0.84	<0.001
Tenderness	0.74±0.76	1.55±0.94	<0.001
Erythema/redness	0.12±0.32	0.25±0.61	0.413
Induration/swelling	0.12±0.39	0.37±0.66	0.022
Nauea/vomiting	0.12±0.45	0.40±0.71	0.008
Diarrhea	0.05±0.21	0.19±0.56	0.162
Headache	0.66±0.85	0.89±0.98	0.112
Fatigue	0.74±1.09	1.36±1.15	0.003
Myalgia	0.90±1.16	1.56±1.13	0.003
Allergy	0.02±0.15	0.27±0.70	0.014
Fever	0.17±0.53	0.40±0.68	0.019
Other reactions	0.24±0.75	0.65±1.16	0.025

Values are presented as mean±standard deviation.
P-value by Mann-whitney U test.

이었다.

고 찰

본 연구에서 화이자 1차 접종 후에 비해 화이자 2차 접종 후에서 이상반응의 빈도 및 중증도가 증가하였는데 이는 화이자 3상 임상 시험결과보고서 및 2021년 5월 14일 발표된 CDC의 코로나 화이자 백신의 국소반응, 전신반응에 대한 보고서에서 각 연령대에서 전신 이상반응의 빈도와 중증도가 화이자 1차 접종 후보다 화이자 2차 접종 후에 이상반응이 더 높게 나타났던 것과 일치한다.⁷⁾

COVID-19 화이자 백신은 mRNA 백신으로(SARS-CoV-2 스파이크 단백질을 암호화) 인체에 주입 후 생체 효소에 의해 분해되는 것을 방지하고 사람 세포에 결합하고 내포작용(endocytosis)을 통해 mRNA가 세포의 세포질로 방출시키기 위하여 지질 나노 입자(LNPs)에 싸여 있다.³⁾ 전문가들은 이 지질 나노 입자가 백신 접종 후의 부작용(전신 및 국소 이상반응)에 일부 영향을 미쳤을 것으로 보고 있으며 János Szebeni 박사에 의하면 “화이자 1차 접종에 의해 유발된 항 PEG 항체가 2차 접종 후 알레르기 이상반응과 PEG화 약물에 대한 알레르기 반응의 위험을 증가시킬 수 있다.”라고 말한 바 있다.⁸⁾ 하지만 mRNA 백신 원리 자체는 이전부터 논의되었지만 실제로 개발한 것은 이번이 처음이기 때문에 지질 나노 입자와 알레르기 이상반응 및 그 외 이상반응(국소 및 전신 이상반응) 그 인과관계를 밝히는 데 있어 연구가 부족한 실정이며 같은 mRNA 백신인 모더나의 경우에는 2차 접종 후 이상 반응이 1차 접종 후 이상 반응

에 비해 심하게 나타나지 않았기 때문에 이에 대해서는 면역학적 연구가 더 필요할 것으로 보인다.^{8,9)}

또한 연구 가설에서 2차 접종 후에 발현시점이 빠르고 지속시간이 길 것으로 예상하였으나 본 연구에서는 1차 접종 후에 비해 2차 접종 후 이상반응의 발현 시점이 오히려 늦고 지속 시간은 길었다. 이 또한 지질 나노 입자와 연관이 있어 보이거나 이와 관련한 연구가 없어 이후 추가적인 연구가 필요할 것으로 보인다.

2020년 12월 CDC COVID-19 Response Team의 화이자 백신의 1차 접종 후 알레르기 반응에 대한 보고서에 따르면 1차 화이자 백신을 접종한 대상자 189만명 중 21케이스(0.001%)에서 아나필락시스 쇼크를 나타내었으며 대부분의(86%) 아나필락시스가 30분 이내에 나타났으며 90%가 여성이었다.¹⁰⁾ 본 연구에서는 2차 접종 이후 아나필락시스 쇼크(호흡곤란, 심계항진, 어지러움, 의식혼미)로 응급실 내원하여 에피네프린 주사 주입 후 호전된 여성 대상자가 139명 중 1명(0.7%)으로 다소 높은 확률로 나타났다. 아나필락시스 반응은 15분 이내에 시작 후 시작된 후 응급실 방문하여 치료 후 증상 호전되어 퇴원하였다. 또한 본 연구에서 1차 접종 후의 알레르기 반응은 11명(7.9%)으로 모두 여성이었고, 2차 접종 후에는 17명(12.9%)으로 빈도가 증가하였고 그중 94%가 여성이었다. CDC 보고서에서 화이자 1차 접종 후 알레르기 반응이 83명(0.004%)이고 그중 90%가 여성이었던 것과 비교해볼 때 더 높은 비율이며, 이는 CDC 보고서에서는 대상자의 64%이 여성이었고 본 연구는 69.8%(97명)였다는 것을 감안하더라도 더 높은 비율로 나타났다고 볼 수 있다. 하지만 본 연구의 대부분의 연령대가 30-40대이고, 2021 CDC 보고서에서 젊은 층

에서 전신 이상반응의 빈도가 증가하였기 때문에⁷⁾ 본 연구로 한국에서 아나필락시스 및 알레르기 이상반응의 빈도가 더 높다고 결론 내기에는 한계가 있어 더 다양한 연령대에서의 추가적인 연구가 필요할 것으로 보인다.

또한 국내 단일 센터 화이자 및 아스트라제네카 백신 1차 접종 후 이상반응 비교 연구에서는 화이자 백신의 경우, 성별에 있어서는 이상 반응 빈도의 차이가 없었고 젊은 그룹에서 이상 반응의 비율이 증가(P for trend=0.03)하였으나¹¹⁾ 본 연구에서는 여성의 경우에 1차 및 2차 화이자 백신 접종 후의 국소, 전신 이상반응의 중증도가 남성에게 비해 높게 나타났다. 이는 전 연구는 단순한 이상반응 여부만을 설문하였으나 본 연구에서는 중증도를 적용하여 설문하였기 때문에 결과가 다르게 나타난 것으로 보인다.

또한 본 연구의 몇 가지 제한점이 있는데 첫째, 본 연구가 2차 접종 이후에 설문조사를 통해 이루어져 1차 접종 후 이상반응 설문에 대한 회상 비뚤림(recall bias)이 생길 수 있다는 것이다. 본 연구를 설계할 때 1차 접종 후와 2차 접종 후 두 번에 걸쳐 시행하려고 하였으나 1차 접종 후 받은 설문지의 익명성 보장이 되지 않아 전량 폐기하면서 논문은 2차 접종 후 수거된 설문지만을 분석하였다. 하지만 1차 접종 후 설문지를 작성한 경험을 통해 회상 비뚤림이 감소되었을 것으로 생각된다. 둘째, 자기보고식 설문지로 인해 개인의 반응이 과소평가되거나 과대평가하여 기술했을 수 있다는 것이다. 하지만 대부분의 설문지 작성자들이 의료진임을 고려하면 다른 일반인에 비해서는 객관적인 기술을 하였을 것으로 생각해볼 수 있겠다. 셋째, 화이자 백신 1차 접종 후 이상반응으로 인해 2차 접종을 하지 못한 여성 2명에 대한 분석이 1차 접종과 2차 접종과의 비교라는 본 연구 특성상 제대로 반영되지 못했다는 것이다. 하지만 많은 수의 접종자가 제외되지 않았고 본 연구를 통해 1차 접종에 비해 2차 접종 후의 이상반응의 빈도와 중증도가 유의미하게 증가함을 확인했다는 것에서 의의가 있다. 이를 바탕으로 화이자 접종 대상자들에게 1차 접종 후보다 2차 접종 후 이상반응의 정도와 빈도가 증가할 수 있음을 설명할 수 있으며, 화이자 백신 접종을 하는 의료진이 그에 대한 대비를 하는 것에 도움이 될 것으로 보인다.

요약

연구배경: 2019년 12월 우한에서 시작된 코로나바이러스감염증-19(COVID-19)의 대유행 후 집단 면역의 형성을 위하여 한국에도 국제 백신공급기구(COVAX)를 통해 도입된 화이자 백신 접종을 2월 27일 코로나19 치료병원 종사자를 대상으로 시작하였으나 화이자 이상반응에 대한 국내 연구는 부족한 상황이다. 이에 본 연구를 통해 대

구지역 일개 감염병 전담병원 직원을 대상으로 한 코로나19 화이자 백신의 1차 접종과 2차 접종 후의 이상반응 비교를 통하여 앞으로의 전 국민 화이자 접종 이상반응을 예측하고 대비할 수 있는 토대로 삼고자 한다.

방법: 2021년 3월 17일부터 19일, 4월 8일부터 9일까지 시행한 1차 및 2차 화이자 백신 접종을 한 대구지역 일개 감염병 전담병원 의료진(139명)이 접종 후 10일 동안 작성한 자가체크설문지를 이용하여 데이터를 수집 후 연구를 진행하였다. 각 1차 접종과 2차 접종의 이상반응 차이를 비교하기 위하여 국소적 이상반응과 전신적인 이상반응으로 구분하고 각 이상반응을 중증도에 따라 4단계로 구분하였다.

결과: 화이자 1차 접종 후에 비해 유의미하게 2차 접종 후 이상반응의 발현시점이 더 늦고, 지속기간이 길었으며 모든 국소 이상 반응(통증, 압통, 경결/부종, 홍반/붉음)과 전신 이상 반응 중 설사, 오심/구토, 두통, 피곤함, 근육통, 열, 기타반응의 빈도 및 중증도가 높아졌다. 또한 기타 반응의 종류도 1차 접종 후에 비해 2차 접종 후에 더 다양하게 나타났다.

결론: 화이자 백신의 경우 1차 접종 후보다 2차 접종 후 이상반응의 정도와 빈도가 증가할 수 있어 이에 대하여 화이자 접종 대상자에게 설명을 하고 화이자 백신 접종을 하는 의료진도 그에 대한 대비가 필요할 것으로 보인다.

중심단어: COVID-19 백신; 화이자 백신; 이상반응; 대한민국

CONFLICT OF INTEREST

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

ORCID

Bo-Kyeong Kwon, <https://orcid.org/0000-0003-1638-614X>

Jong-Myeong Park, <https://orcid.org/0000-0001-9027-9516>

Won-Kyung Kim, <https://orcid.org/0000-0002-9773-729X>

REFERENCES

1. Lee SM. Current status of COVID-19 vaccine. Health Insur Rev Assess Serv Policy Brief 2021; 15: 12-8.
2. Kang HM, Choi EH, Kim YJ. Updates on coronavirus disease-2019 vaccine and consideration in children. Pediatr Infect Vaccine 2021; 28: 7-20.
3. Korea Disease Control and Prevention Agency. First dose of Pfizer vaccine

- begins on February 27, 2021 [Internet]. Cheongju: Korea Disease Control and Prevention Agency; 2021 [cited 2021 Mar 18]. Available from: https://kdca.go.kr/gallery.es?mid=a20503020000&bid=0003&act=view&list_no=144986
4. Korea Disease Control and Prevention Agency. Corona 19 vaccination and adverse reaction reports [Internet]. Cheongju: Korea Disease Control and Prevention Agency; 2021 [cited 2021 Apr 30]. Available from: https://kdca.go.kr/board/board.es?mid=a20501010000&bid=0015&act=view&list_no=712605.
 5. Korea Institute for Health and Social Affairs Health Promotion Project Support Group. Development of alcohol consumption guidelines and publicity materials that can be used by Public Health Centers [Internet]. Sejong: Korea Institute for Health and Social Affairs; 2006 [cited 2011 Jul 30]. Available from: https://khealth.or.kr/kps/rsrhBusnRept/view?menuId=MENU00894&rsrh_idx=503.
 6. Lee JW, Yoo BS, Lee JH, Youn YJ, Ahn SG, Ahn MS, et al. Blood pressure change and the associated factors in a middle-aged Korean rural population: Atherosclerosis Risk of a Rural Area Korean General Population (ARIRANG) Study. *J Korean Soc Hypertens* 2014; 20: 31-41.
 7. U.S. Centers for Disease Control and Prevention. Local reactions, systemic reactions, adverse events, and serious adverse events: Pfizer-BioNTech COVID-19 vaccine [Internet]. Atlanta: U.S. Centers for Disease Control and Prevention; 2021 [cited 2021 May 14]. Available from: <https://www.cdc.gov/vaccines/covid-19/info-by-product/pfizer/reactogenicity.html>.
 8. Roberts L. Pfizer COVID vaccine's second-dose side effects surprise ER doctor David Caldicott [Internet]. Sydney: ABC Health & Wellbeing; 2021 [cited 2021 Apr 30]. Available from: <https://www.abc.net.au/news/health/2021-04-01/pfizer-coronavirus-covid-19-vaccine-side-effects-surprising/100030750>.
 9. De Vrieze J. Suspensions grow that nanoparticles in Pfizer's COVID-19 vaccine trigger rare allergic reactions [Internet]. Washington, D.C.: American Association for the Advancement of Science; 2020 [cited 2021 Apr 30]. Available from: <https://www.sciencemag.org/news/2020/12/suspensions-grow-nanoparticles-pfizer-s-covid-19-vaccine-trigger-rare-allergic-reactions>.
 10. CDC COVID-19 Response Team; Food and Drug Administration. Allergic reactions including anaphylaxis after receipt of the first dose of Pfizer-BioNTech COVID-19 Vaccine - United States, December 14-23, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2021; 70: 46-51.
 11. Bae S, Lee YW, Lim SY, Lee JH, Lim JS, Lee S, et al. Adverse Reactions following the first dose of ChAdOx1 nCoV-19 vaccine and BNT162b2 vaccine for healthcare workers in South Korea. *J Korean Med Sci* 2021; 36: e115.