백신 부작용과 인과관계의 분석

대한소아과학회 감염위원회

손영모¹⁾ · 강진한²⁾ · 오성희³⁾ · 이환종⁴⁾
차성호⁷⁾ · 편복양⁵⁾ · 홍영진⁶⁾ · 김창휘⁵⁾

서 론

백신 부작용에 의한 피해를 사회적으로 인정하고 무과실에 의한 피접종자의 건강상 피해를 국가가 구제하는 예방접종 피해보상법이 1994년에 제정되고 예방접종 심의위원회가 설치되었다. 이는 나타난 부작용과 백신 상호간의 因果性(causality)이 인정되면 일단 국가가 피해를 보상해주고 추후 제조회사나 의료인의 무과실이 입증되면 국가가 이에 대한 책임을 지게되며, 만일 제조회사의 과실이나 예방접종과 관련된 의료인의 과실이 밝혀지는 경우에는 이들을 대상으로 정부가 구상권(배상청구)을 행사하도록 되어있다. 그러므로 예방접종을 책임지고 있는 소아과 의사는 예방접종 실행기준을 잘 지키며 백신 부작용의 기본 지식과 부작용과 백신과의 인과관계의 판단에 대한 기본적인 이해가 있어야 하겠다¹⁾.

최근 2개월 된 영유아들에서 연속적으로 백신접종 후 시간적인 연관성을 갖고 사망한 사건이 발생하여 백신의 안전성에 의문이 제기되어 백신에 대한 신뢰도를 상실케 하고 있다. 백신의 안전성과 효능의 보장은 전적으로 백신 제조회사와 국가 검정기관에 의존할 수 밖에 없기 때문에 국가는 이를 보장할 수 있도록 관리하여야 한다. 국가 기관이나 제조회사의 안전성에 대한 보장이 있다 하여도 백신 고유의 예측할 수 없는 접종 후 이상반응(adverse events; 백신과의 인과 관계의 관련성이 밝혀지지 않은 모든 반응)을 피할 수 없는 경우도 있다. 나타난 이상반응이 실

제 백신과 인과관계가 있는지 여부에 대한 연구는 아직 많은 부분들이 기본 증거자료 부족, 조사방법의 어려움, 백신 부작용의 실태 파악 부족 등으로 인해 상호 인과관계가 명확하지 않은 부분들이 존재하고 있다²⁾. 그러므로 예방접종을 시행하고 있는 소아과 전문의들로써는 백신 부작용의 인과관계를 잘 이해하여야 하며 예방접종 사업에서 역할과 책임에 대하여 숙지하여야 하겠다.

부작용의 원인과 인과성에 대한 이해

백신은 화학 물질과 달리 생물학적 반응이 다양하여 같은 백신이라 하여도 제조 회사에 따라 부작용의 빈도가 다를 수 있으며 같은 제조 회사라 하여도 제조번호에 따라 부작용 발생이 달라질 수 있다. 백신에 의한 생물학적 반응의 다양성은 언제라도 희귀한 부작용이 발현할 가능성을 배제 할 수 없다는 것을 의미한다. 그러므로 백신 접종 후에 나타나는 이상반응에 대하여 항상 적절한 방법으로 감시 체계를 운영하여야 한다. 그러나 부작용의 원인이 백신에 의한 것 인지의 여부를 판단함에 있어서는 다음 두 가지가 사항에 대하여 신중히 고려하여야 한다. 하나는 소아 백신은 출산 후 조기 접종되어 대부분 영유아 시기에 접종을 마치는데 이 시기는 출산과 관련된 여러 질환들로 인해 다양한 증상이 발현할 수 있는 가능성이 내포되어 있는 시기이기 때문에 보고된 이상 증상들이 우연히 백신 접종과 시간적인 연관성 때문에 백신의 부작용으로 인지될 수 있다는 것이며, 또다른 하나는 접종률이 높아지면 증상이 발생한 거의 모든 예에서 예방접종을 했기 때문에 모두 백신과 관련을 지을 수 있게 된다는 점이다. 그러므로 이상 증상이 단지

연세대학교 의과대학 소아과¹⁾, 가톨릭대학교 의과대학 소아과²⁾, 한양대학교 의과대학 소아과³⁾, 서울대학교 의과대학 소아과⁴⁾, 순천향대학교 의과대학 소아과⁵⁾, 인하대학교 의과대학 소아과⁶⁾, 경희대학교 의과대학 소아과⁷⁾

우연히 비슷한 시기에 기존 질환이나 다른 원인에 의한 것인지 아니면 실제 백신에 의한 것인지를 구별하기 힘들다^{3, 4)}. 특히 영아의 경우는 성인이나 소아에 비하여 병에 걸릴 위험성이 많으며 이러한 위험성은 실제 백신에 의한 부작용의 빈도보다 훨씬 높다는 점을 인정하여야 한다.

자료 분석의 문제점

예방접종 후 나타나는 증상들이 실제 백신이 원인이 되어 나타난 부작용 인지 아닌지를 밝히기 위해서는 생물학적 유발 증거나 인과성이 확실한 증거 자료가 있어야 한다(예를들어 접종 부위의 염증, 뇌막염 환자의 뇌척수액에서 백신 바이러스의 분리 확인, 심한 국소 부작용 접종자에서 파상풍 독소이드 항체가 증명). 그러나 대부분 이를 밝힐 수 있는 자료를 얻기 어렵다⁵⁻⁸⁾. 결국 나타난 이상반응이 백신때문인지 아닌지를 판단하기 위해서는 접종군과 비접종군에서 동일 이상 증상이 발현하는 비교위험도에 대한 역학 자료를 통하여 평가한다. 그러나 관련된 역학 자료를 얻는다는 다음과 같은 어려운 점이 있다²⁾.

1. 접종 유무에 대한 자료(Exposure)

접종력을 관리하지 않는 한 백신 접종에 관한 역학 자료를 얻기 힘들다. 대부분의 소아 백신들이 1세 미만에 접종되며 특이 시간이 오래 경과된 경우 특정 집단에서 백신의 접종 과거력을 명확히 확인하기 위한 자료를 얻기가 쉽지 않다. 더욱이 성인 인구 집단에서는 불가능 한 경우가 대부분이다.

2. 결과에 대한 자료(Outcome)

백신 접종 후 나타난 심각한 이상 반응(예를 들어 파민반응에 의한 사망, 또는 뇌증 등)은 매우 드물다. 그러므로 통계적으로 의미를 부여할 수 있는 증례 자료를 얻기가 매우 어렵다. 임상적으로 이런 희귀한 부작용을 모을 수 있는 방법적인 기술이 있다 하여도 관찰하여야 하는 모집단이 너무 커서 불가능한 경우가 대부분이다. 예를들어 인플루엔자 백신 접종 후 Guillain-Barre 증후군 발생 여부를 조사하기 위해서는 약 2천 3백만 명에 대한 감시체계를 수개월간 운영하여야 한다. 그러므로 백신 접종 후 부작용 발생 여부를 판단할 수 있는 충분한 결과 자료는 불가능한

경우가 대부분이다.

3. 혼란 변수에 대한 자료(Confounding factor)

백신 부작용의 인과성을 밝히는 데는 많은 교란 변수들이 존재한다. 이러한 교란 변수에는 분석 치우침(analytic bias)을 비롯하여 잘못된 접종도 포함된다. 그러므로 이러한 혼란 변수에 의한 영향을 제거하기 위해서는 다음과 같은 6가지 사항에 대하여 고려하게 된다. 첫째 접종금기가 아닌 소아에서 접종을 하지 않았음에도 불구하고 부작용이 나타날 위험, 둘째 백신 접종과 관련되어 부작용이 나타날 실제 비교 위험도, 셋째 접종 금기자가 접종한 경우 부작용이 발현할 비교위험도, 넷째 접종금기가 되는 소아가 차지하는 비율, 다섯째 접종금기가 아닌 소아들의 접종률, 여섯째 접종금기 소아가 접종한 비율 등에 대한 자료 등에 대한 광범위한 자료를 검토하게 된다.

인과성 판단에 필요한 검토 사항

부작용의 원인이 백신에 의한 것인지를 판단하기 위해서는 다음 3가지 사항에 대하여 검토되어야 한다⁹⁾.

1) 잠재적 인과성(Potential causality)에 대한 판단

백신이 일정한 상황에서 일정한 비율로 부작용을 일으킬 수 있는 최소한의 잠재적 가능성을 검토한다. 그러므로 백신 접종군과 비접종군 사이에서 부작용 발생의 통계적 차이 여부, 부작용 출현 양상, 생물학적 유발 가능성(biologic plausibility), 백신 성분 등에 대하여 검토한다.

2) 후향적 인과성(Retrodictive causality)에 대한 판단

백신 접종자에서 나타난 부작용의 증례들을 분석하여 부작용의 원인이 백신에 의한 것인지를 판단할 수 있는 자료를 검토한다.

3) 인과성의 예측(Predictive causality)에 대한 판단

향후 똑같은 백신을 접종하는 사람이 같은 부작용을 나타낼 확률과 접종한 집단에서 나타날 예측 빈도를 검토한다.

1. 잠재적 인과성에 대한 판단(Potential causality)

잠재적 인과성을 판단하기 위하여 백신과 부작용 사이에 통계적으로 유의한 관련성이 있는지를 수집된 자료로 분석한다. 즉 보고된 증상이 백신에 의하여

일어날 잠재성이 있는가를 판단하기 위해서는 다음 사항들에 대해서 검토를 하여야 한다.

1) 인과성의 강도(Strength of association)

접종자와 비접종자 사이에서 이상 반응이 나타난 빈도를 비교하여 비교위험도(relative risk 또는 odd ratio)가 1.0 이하이면 백신의 인과성이 없다. 비교위험도가 높으면 높을수록 백신 부작용을 설명하는데 있어서 한가지 분석 치우침(analytic bias)만으로 설명이 어렵다.

2) 분석 치우침 또는 편향(Analytic bias)

인과성을 평가하는데 있어서 체계적 오차를 뜻하는데 통상 4가지 유형이 있다. 자료의 선택 치우침(selection bias), 정보 치우침(information bias), 혼란 치우침(confounding bias), 逆因果성 치우침(reverse causality bias)을 들 수 있다.

3) 생물학적 성분(Biologic gradient)

일반적으로 백신은 접종량이 많을수록, 접종횟수가 많을수록 부작용의 강도가 높다.

4) 통계적 유의성(Statistical significance)

일반적으로 백신 접종 후 나타날 수 있는 증상들을 비교위험도의 통계적 유의성에 의한 확률의 크기(magnitude probability)로 판단한다. 비교위험도란 백신 접종자와 비접종자간의 부작용 발생률을 비교한 것이다. 비교위험도가 1.0이라면 백신 접종자와 비접종자간의 부작용 발생률에 차이가 없음을 의미한다. 그러나 1.0에서 2.0 사이면 약한 관련성이 있음을 나타내며 그 이상이면 강한 관련성이 인정된다. 95% 신뢰구간에서 P 값이 0.05 이하로 비교위험도가 1.0 이상이면 통계적으로 의미를 갖을 수 있다. Odds ratio를 사용하면 극히 발생율이 적은 부작용인 경우 그 비교위험도를 확률로 계산할 수 있다.

5) 빈도의 일관성(Consistency)

백신과 부작용의 인과성을 평가할 때 나타난 증상이 일관성이 있게 발견된다면 연관성의 강도가 매우 높다.

6) 생물학적 유발 가능성과 연관성(Biologic plausibility and coherence)

부작용의 인과성을 판단할 때 나타난 증상이 반듯이 백신에 의하여 일어날 수 있다는 생물학적인 증거와 연관성이 증명되어야 한다. 이는 생백신의 경우 자연감염에 의하여 나타나는 병리현상에 근거하여 생물학적으로 연관성이 있어야 한다. 또는 기타 동물실험에서 경험한 백신에 의한 병리현상으로 설명될 수

있어야 한다.

2. 후향적 인과성의 판단(Retrodictive causality)

백신과의 인과성을 판단하기 위한 가장 흔한 접근은 대부분 체계적이지 못한 임상적 보고로부터 시작된다. 후향적 인과성의 판단은 백신 부작용으로 보고된 임상 증례(case reports 또는 case series)에 의하여 인과성을 평가한다. 보고된 증례가 백신의 인과성이 인정되는지를 판정하기 위해서는 다음 사항들에 대한 검토가 필요하다.

• **임상 경험(Previous experience)**

과거 백신을 접종하면서 알게된 일반적인 경험적 사실을 의미한다. 백신을 사용한 기간, 그 동안 백신 접종자의 수, 유사한 증상이 보고된 예, 비접종자에서 유사한 증상의 발생 빈도, 이밖에 동물 실험에서 얻은 대조군과 접종군간의 부작용 관찰 자료 등에 대한 검토를 의미한다.

• **다른 원인(Alternative causality)**

보고된 증상이 백신 이외에 다른 알려진 원인일 가능성에 대한 자료로 기준에 알려진 이상 반응의 원인이 밝혀졌거나 아니면 새로운 질병의 증상일 가능성, 이러한 증상이 자연적(spontaneously)으로 나타난 경우, 기타 다른 원인으로 약물투여, 치료나 진단과정 중에서 유사한 증상들이 보고된 예 등에 대한 자료 검토.

• **접종자의 감수성(Susceptibility)**

부작용이 나타난 접종자에서 과거에 동일한 백신을 접종한 경우가 있는가의 여부와 있다면 그 당시 나타난 반응에 대한 자료, 백신 접종자의 유전적 배경이나 기준에 갖고 있는 질환 때문에 백신 부작용이 나타날 위험성이 증가할 가능성에 대한 자료 검토.

• **증상 발현 시기(Timing)**

보고된 부작용이 시간적으로 볼 때 백신이 원인일 것이라는 예상, 백신 이외에 다른 원인에 의한 경우라면 시간적 연관성의 차이점, 백신에 의하여 나타난 부작용이라면 그 작용기전으로 설명할 수 있는 시간적 시기에 대한 설명

• **특 징(Characteristics)**

백신에 의한 부작용을 지지하거나 부인할 수 있는 유용한 검사법의 여부, 생백신의 경우 백신 바이러스를 분리하거나 기타 다른 방법으로 증명한 자료, 백신 접종 부위에 국소부작용 여부와 부작용 지속 기간.

• Dechallenge

나타난 증상이 백신에 의한 경우에 부작용 감소를 기대할 수 있는 여부(예를 들어 열성경련 처럼, 나타난 부작용이 원인과 상관없이 곧 해결되는 경우), 부작용을 치료하기 위한 특정 치료법이 백신에 의한 부작용의 설명을 애매하게 하는가의 여부.

• Rechallenge

동일한 백신의 재접종 여부, 만일 접종 되었다면 부작용 출현 여부에 대한 자료 검토.

증례 보고(case report)는 백신 접종자에서 이상 반응이 발견되었다는 임상보고로 접종한 백신이 부작용을 일으켰을 가능성(가설)을 제시하게 된다. 그러나 대부분의 경우 백신 이외에 다른 원인일 가능성을 배제할 수 없는 경우가 대부분이며 백신에 의한 확실한 생물학적 유발 증거로 확인되는 경우는 드물다. 일련의 증례 보고(case series)는 유사한 부작용이 발견된 집단적 관찰을 의미하는데 예를들어 부작용이 있었던 100명의 환자 중 30명에서 백신을 접종한 것으로 조사되었다든가 또는 100명 모두 특정 백신을 접종한 경우였다든가 하는 조사로 주로 시판 후 조사로 얻을 수 있는 가장 중요한 자료 중에 하나다. 시판 후 조사(post marketing survey)를 통하여 부작용의 발생 빈도에 대한 양적인 자료와 함께 백신을 사용하기 이전과 이후의 인구집단에서 발생 빈도가 증가하였는가를 추정할 수 있다. 앞에서 부작용을 보인 100명이 모두 특정 백신을 접종한 경우라면 백신의 인과성에 대하여 결론을 내릴 수 있지만, 100명 중 30명에서 백신 접종이 확인된 경우에는 그 빈도가 예상했던 부작용의 빈도보다 높고 낮음에 상관없이 백신의 인과성에 대한 평가 자료로는 불충분하다. 이러한 이유에서 증례 보고는 인과성을 밝히는데 중요하지만 결론을 내리는데는 그리 유용하지 못하다. 후향적 인과성의 판단하는 데는 포괄적인 임상증례 자료 평가(global introspection) 방법, 연산방식을 구성(construction of algorithms)하여 평가하는 방법, Bayesian 분석법 등 3가지 방법을 이용한다.

(1) Global introspection

체계화되지 못한 임상 증례에 근거한다. 전문가들이 모여 가능한 모든 임상 증례자료들에 대하여 상기 기술된 7가지 항목에 대한 결론을 ‘네, 아니오’로 판단하여 부작용과 백신과의 인과성의 확률(likelihood)을 판단하게 되는데 실제로 명확한 결정이 어려울 때

가 많으며 possible, probable의 의미가 사람마다 다를 수 있다. 즉 인과성의 판단이 사람마다 선택한 단어의 의미에 차이가 있을 수 있다. 이렇듯 global introspection 방법은 계수로 측정화 되지 못하다는 점과 때때로 보고된 각각의 부작용 사례들에서 인과성이 구체적일 지라 하여도, 상기 기술된 항목들이 동시에 만족스럽게 검토되기 어렵다는 단점이 있다¹⁰⁾.

(2) Algorithms

연산법을 이용하는 방법은 인과성에 대한 타당도(validity)를 개선하고 좀더 현실적인 평가에 도달할 수 있다. 대부분의 연산과정은 flowchart나 질문지(questionnaire)의 형태로 응답자로부터 점수를 부과하도록 되어있다. 질문의 형태는 위에 열거한 7가지 기본 상황을 포함하는데 공통적으로 체계화된 기본 형식에 근거한다. 질문에 대하여 ‘예, 아니오, 때로는 확인 불능’으로 분류하고 이에 점수를 부과한 후 계수화된 수치로 환산하여 양적으로 측정화 한다¹¹⁾. 계수화된 수치는 definite, probable, possible 또는 unlikely 등의 이미 분류해 놓은 확률 평가의 정의 분석에 사용된다.

(3) Bayesian 분석법

개연성(probabilistic)을 평가하는 방법으로 백신과 부작용과의 인과관계를 모든 자료를 활용하여 overall probability로 계산한다. 개연성의 확률을 posterior odds로 나타내는데 prior odds에 likelihood ratio를 곱하여 계산한다. Prior odds는 백신을 사용한(previous experience) 후 나타난 부작용 자료와 이러한 부작용이 나타날 수 있는 다른 원인(alternative causality)에 관한 자료로 부터 얻을 수 있다. 즉 역학 자료 또는 임상시험(clinical trial)에서 얻은 자료로부터 백신에 의한 빈도와 백신 이외의 다른 원인으로 인한 부작용의 빈도를 구하여 prior odd를 계산한다. Likelihood ratio는 부작용으로 나타난 증상과 관련된 임상 자료를 바탕으로 백신과 다른 원인에 대하여 history, timing, case character, rechallenge 등에 관한 자료에서 얻어진다¹²⁾.

완벽한 Bayesian 분석법은 매우 복잡하고 시간이 많이 소요된다. 더욱이 prior probability나 likelihood ratios의 구성요소를 평가하는데 필요한 자료들이 유용하지 못할수도 있으며 전문가의 의견조차도 quantitative expression이 매우 주관적인 경우가 많다.

3. 인과성의 예측의 판단(Predictive causality)

인과성의 예측은 특정 백신을 접종한 후 나타난 부작용이 향후 나타날 빈도, 개개인에서 나타날 빈도, 집단에서 나타날 빈도를 말한다. 개개인에서 나타날 빈도는 백신을 접종한 개개인에서 나타날 확률(probability)을 말하며, 집단에서 나타날 빈도는 백신을 접종한 집단에서 부작용이 나타날 비율(proportion)을 말한다. 개인에서 나타날 확률이나 집단에서 나타날 비율 모두 위험성 차이(risk difference) 또는 귀속위험도(attributable risk)의 크기로 추정한다. 귀속위험도는 백신을 접종한 집단의 부작용 발생률에서 백신을 접종하지 않은 집단의 부작용 발생률을 뺀 값을 백신을 접종한 집단의 부작용 발생률로 나눈 값의 백분율을 의미한다. 그러므로 만약 귀속위험도가 80%라면 전체 부작용 발생 크기 중 백신이 기여한 부분이 80%임을 의미한다. 즉 위험성 차이는 비접종 집단에서 나타나는 부작용 배경 빈도(background incidence)와 접종자와 비접종자 간의 비교 위험도에 의하여 좌우되기 때문에 비교 위험도가 높아도 발생 빈도가 아주 드물면 위험성 차이가 낮아진다. 위험성 차이는 백신으로 인하여 나타나는 부작용의 확률로 표시되기 때문에 백신 부작용 인과율의 예측은 백신 부작용 위험성 대 백신 접종으로 기대되는 이익(risk-benefit)을 검토하는데 꼭 필요하다. 그러나 인과성의 예측적 판단은 앞서 얘기한 잠재적 가능성의 판단에 달려있기 때문에 만일 잠재적 가능성의 판단이 명확하지 않다면 당연히 예측적 판단도 명확한 결론을 얻을 수 없다. 더욱이 잠재적 판단의 근거가 역학적 자료에 의한 것이 아니고 증례 보고에만 의존한 판단이라면 예측적 판단에 있어서 확률적 예측은 불가능하다.

분석 자료의 출처

인과성을 평가하는데 필요한 자료의 출처로는 부작용과 인과성이 있을만한 생물학적 유발 가능성(biologic plausibility), 개별적인 부작용 임상 증례 또는 일련의 연속적인 증례 보고, 역학조사 자료 등을 들 수 있다. 역학조사는 비교 대조군 없이 서술적(uncontrolled descriptive) 이거나 대조군을 이용한 분석적(controlled analytic)일 수도 있고, 임상적 관찰

(observational survey)이거나 임상 시험(experimental clinical trial) 자료 등이 될 수 있다.

1. 생물학적 유발 가능성에 대한 자료(Biologic plausibility)

먼저 생물학적으로 부작용이 발생할 가능성에 대한 있음직한 의학적 설명이 뒷받침되어야 한다. 이는 전문가들에 의하여 백신에 의한 부작용일 가능성에 대한 학술적 가설로 받아들여진다. 실제적인 생물학적 유발성에 대한 증명은 그 질환의 자연적 경과(natural course)에 근거하여야 하며 동물실험이나 기타 실험실에서 증명되어야 한다.

2. 단순 또는 일련의 증례보고, 단순관찰자료 (Case report, case series, uncontrolled observation)

대부분의 자료들이 단순 임상 증례나 또는 수동적, 자발적 보고체계(passive, spontaneous reporting system)에 의한 자료들이다. 단순 관찰 자료들은 흔히 cohort design으로 한정된 인구 집단에서 특정 기간 동안 관찰하여 부작용 발생을 조사한 자료들이다. 그러므로 단순 관찰 자료는 수동적, 자발적 보고 체계에 의한 증례 보고보다 좀더 능동적으로 근거 자료를 얻을 수 있다. 그러나 단순 관찰 방법은 비접종 대조군을 비교로 한 조사가 아니기 때문에 서술적일 수 밖에 없으며 인과성을 판단할 수 있는 확정적인 자료로는 도움을 주지 못한다.

3. 비접종군 대조 관찰자료(Controlled observation, controlled clinical trials)

가장 근거있는 자료로 평가 될 수 있다. 대부분은 controlled cohort 또는 case-control studies에 근거하고 있다. Controlled cohort를 대상으로 하여 얻은 자료에서 부작용 발생의 비교위험도와 위험도 차이를 분석할 수 있다. Case-controlled studies에서는 이상 반응(부작용으로 의심하는 증상)이 나타난 집단(cases)과 이와 대조되는 이상 반응이 없는 집단(controls)을 대상으로 백신 접종률을 비교한다. 그러므로 이 자료로부터 직접 비교위험도를 분석할 수는 없다. 대신 백신 접종 여부에 대한 차이(exposure odds ratio)를 분석할 수 있는데 이러한 방법은 부작용의 빈도가 매우 적은 Guillain-Barre 증후군, 횡단성척수염, 시신경염, Stevens-Johnson 증후군 등과 같은 부작용을 평가할 때 좋은 평가 분석 방법이 될

수 있다. Exposure odds ratio는 이상 반응이 나타난 집단에서 백신 접종률을 이상 반응이 나타나지 않은 대조집단에서의 접종률로 나눈 값을 의미한다. 이외에도 생태학적 조사(ecologic survey)로 부작용 발생률을 예방접종에 대한 정책이 다른 지역에서의 발생률과 비교하는 방법이 있다¹³⁾. 그러나 상기 기술한 역학 조사 방법들은 모두 관찰 방법이다. 즉 백신 접종률의 판단 여부가 조사자 의하여 결정된 것이 아니고 부모 또는 의사에 의하여 결정되었기 때문에 조사자는 단지 나타난 결과의 관찰자일 뿐이다. 이러한 단점을 제거할 수 있는 방법이 임상시험 자료라 할 수 있다. 조사자는 백신 접종군과 비접종군(대조군)을 무작위로 배당할 수 있기 때문에 가장 신빙성 있는 분석 자료가 될 수 있다.

증거에 근거한 인과성 여부의 결론

미국 의학연구원(Institute of Medicine, 1994)은 DT/Td/T, DPT, Measles, Mumps, RA 27/3 Rubella, OPV/IPV, Hepatitis B, *H. influenza type b* 백신에 대하여 모든 가능한 관련 자료를 객관적인 통계 조사 분석을 이용하여 *P* value, 신뢰구간, 비교위험도에 근거하여 인과성에 대한 결론을 내렸다. 결론의 범주는 5종류로 세분하였으며 판정의 근거는 상기 기술한 생물학적 유발 가능성, 증례 관찰에 의한 인과성, 대조 관찰자료에 의한 인과성으로 세분하여 결론을 내렸다. 예를 들어 부작용 인과성이 인정되는 DT/Td/T 백신과 아나필락시, DTP 백신과 아나필락시, protracted inconsolable crying, 홍역(MMR) 백신 접종 후 혈소판감소증, 아나필락시, 감염으로 인한 사망, RA 27/3 Rubella 백신 접종 후 급성 관절염, OPV 백신과 poliomyelitis, 감염으로 인한 사망, B형 간염 백신 접종 후 아나필락시 등의 부작용은 대조 관찰을 통한 인과성 판단 자료가 불충분하지만, 생물학적 유발성의 증거가 확인되고, 증례 보고 분석에서 인과성이 인정된 경우에 해당된다. 반면 현재로는 인과성이 인정되지 않는 DTP 백신 접종 후 자폐증, 볼거리 백신 접종 후 신경병증, 잔류 발작질환(residual seizure disorder), IPV 접종과 횡단성 척수염(transverse myelitis), 혈소판감소증, 아나필락시 등은 생물학적 유발성의 증거가 없거나 이론적으로만 인정되고 있으며, 증례 보고 자료

에서 인과성이 불확정하거나 증거가 없으며, 대조 관찰 자료가 없는 경우에 해당된다.

부작용 인과관계 조사의 필요성

백신의 안전성과 부작용에 대한 연구에 앞서 우리는 아직 백신 부작용에 대한 의학적 지식이 불완전하고 이에 대한 연구 능력도 현재로서는 여러가지 한계점을 갖고 있다는 것을 인정하고 있다. 한계점으로는 첫째 백신 부작용의 생물학적 기전을 정확히 이해하지 못하고 있으며, 둘째 부작용 사례에 대한 정보가 불충분하고 연속성이 없으며, 셋째 현재까지 인구집단을 근거로 추적 조사된 역학조사의 기간이나 표본수가 부적절하였으며, 넷째 인과관계를 증명할 수 있는 부작용 감시 체계에도 한계가 있다는 점 등이다. 그러므로 이러한 한계점들이 해결되지 못한다면 앞으로 계속 백신의 안전성과 부작용에 관련된 문제들이 예방접종과 연관되어 혼란을 일으킬 것이다²⁾.

접종 후 이상반응 보고서 검토사항

백신 부작용 보고에 앞서서 이상반응(부작용)에 대한 내용을 정확히 파악하기 위해서는 접종 후 나타나는 증상들에 대한 명확한 정의가 필요하다. 백신 부작용으로 의심되는 경우에는 접종백신, 접종장소, 환자, 접종방법 등에 대한 기본적인 자료를 얻어야 하며 환자 혈청, 백신, 주사기와 주사바늘 등을 수집하여야 한다. 예방접종에 의한 건강피해 또는 그런 의심이 있는 환자를 진찰한 경우에 의사는 환자 또는 가족으로부터 상세한 문진을 하고 병력을 정확히 기재하여야 하며 주요 증상에 대하여 상세하게 기술하는 것이 중요하다. 아울러 접종부위의 변화에 대하여 발적, 종창 및 화농 등이 있는 경우 그 심한 정도를 기재한다. 진찰 결과 백신 부작용으로 의심되는 경우 곧 백신 부작용 보고서 양식에 의거하여 보건소에 신고한다.

• 백신 접종의 확인

백신 접종을 확인할 수 있는 정확한 근거 자료를 확보한다. 접종력, 접종량, 접종 부위, 백신 확인, 알려진 백신의 부작용과의 연관성 등을 확인한다.

• 시간적 연관성

이상반응이 발생한 시간이 백신 접종 후에 연관성

을 갖고 나타나고 있는지에 대한 판단으로 이상반응이 나타난 시점이 백신의 면역반응 효과와 관련이 있는지 판단한다. 피접종자가 갖고있는 근원질환(underlying disease), 복용하고 있는 약물, 기타 다른 환경적인 요인이나 질환의 병인론에 의한 이상증후의 설명이 더욱 타당한가를 판단한다.

보고 당시 인과성에 대하여 다음과 같이 5가지 분류를 이용한다.

• **관련성이 명확한 경우(Definitely related, Definite)**

백신을 접종한 확실한 증거를 확보하였으며 부작용이 출현한 시간적 순서에 타당성이 있으며 어떤 다른 이유 보다도 백신 접종에 의한 개연성이 인정되고 이미 알려진 백신 부작용으로 인정되는 경우를 의미한다.

• **관련 가능성이 매우 큰 경우(Probably related, Probable)**

백신을 접종한 확실한 증거를 확보하였으며 부작용이 출현한 시간적 순서에 타당성이 있으며 어떤 다른 이유 보다도 백신 접종에 의한 개연성이 인정되는 경우

• **관련 가능성이 인정되는 경우(Possibly related, Possible)**

백신을 접종한 확실한 증거를 확보하였으며 부작용이 출현한 시간적 순서에 타당성이 있으나 다른 이유에 의한 설명이 백신 접종에 의한 개연성과 동일한 수준으로 인정되는 경우

• **관련 가능성이 없는 경우(Probably not related, Unlike)**

백신을 접종한 확실한 증거를 확보하였으며 부작용이 출현한 시간적 순서에 타당성이 있으나 백신에 의한 개연성이 모호한 경우

• **명확히 관련성이 없는 경우(Definitely not related)**

백신을 접종한 확실한 증거가 없는 경우나 부작용이 출현한 시간적 순서의 타당성이 없는 경우 또는 다른 명백한 원인이 밝혀진 경우

인 발열 반응이나, 접종부위 발적, 부어오름 등이었고 나머지 15%는 심한 증세로 경련, 고열, 중증의 전신 증세, 사망 등으로 나타나 있다^{14, 15}. 물론 보고된 부작용 모두가 백신과 꼭 관련되어 있다고 볼 수는 없기 때문에 이에 대한 면밀한 분석 조사가 계속되고 있다. 부작용으로 보고된 다양한 증상들이 백신과 인과관계가 있는지를 분석하기 위해서는 특히 발생 빈도가 아주 드문 증상인 경우 접종에 관계된 모든 사항이 자동적으로 보고되어 자료로 연결되지 않는 한 불가능하다. 소아 백신의 경우 미국에서 연간 천만도즈 이상의 백신이 1세 이상의 영유아(주로 2개월에서 6개월 사이)에 접종 되고 있는데 특히 이 연령층의 영유아는 고열, 경련, SIDS, 등의 질환이 다른 연령 층에서 보다 많이 나타난다. 아울러 백신 접종 후 나타난 증상들은 감염이나, 선천성 기형, 손상, 기타 다른 자극 등에 의하여 나타날 수 있는 증상들로서 우연하게 백신의 부작용인 것으로 잘못 이해될 가능성이 있기 때문에 VAERS에서는 의료기관과 백신 제조회사 모두 접종과 이어져 나타나는 모든 이상 반응(부작용)을 보고하도록 하고 있다. 실제 VAERS로 보고된 모든 증상들이 백신과 관련되어 있는지를 판단하는 일은 쉽지 않다. VAERS 자료들의 가장 큰 문제점은 보고율이 다르고, 여러 종류의 항원을 포함한 혼합 백신 접종이 많아지고, 편중된 보고 경향, 백신 접종률에 대한 배경 자료 미비 등을 예로 들 수 있다.

국내 백신 부작용 보고의 문제점

한편 백신 부작용과 관련된 국내의 문제점으로는 정확한 영유아 접종률에 대한 자료가 부족하며 더욱이 대상별, 연령별 구분이 이루어지지 못하고 있어 부작용에 대한 국내 역학 자료는 극히 미비한 실정이다. 일부 백신 부작용에 대한 보고들이 있으나 대부분이 백신 제조 허가를 얻기 위한 임상 시험으로 시행된 자료로 조사 대상자가 수 백례에 불과하여 실제로 백신이 판매된 이후 시판후 부작용 조사(PMS)로 보고된 부작용 발생 자료는 없는 실정이다. 기존 방역법에는 예방접종 후 나타난 부작용은 보건소를 통하여 보고하도록 되어 있으나 잘 이루어지지 않고 있으며 민간부분에서의 부작용 발생 보고는 거의 전무한 실정이다. 의료인, 백신 제조회사, 소비자들의 백

부작용 보고 체계와 문제점

부작용 보고 체계를 이해하기 위하여 미국의 VAERS (Vaccine adverse event reporting system)에 보고된 자료를 인용하면 백신 접종 후 인지 된 모든 이상 반응 자료 중 약 85%는 미세한 증상으로 일반적

신에 대한 안정성과 부작용에 대한 인식 부족과 더불어 부작용 모니터링 및 부작용에 대한 인식 부족은 외국과는 달리 국내에서는 백신 부작용에 대한 자료가 없는 원인이 되고 있다. 예를들어 MMR 접종 후 무균성 뇌막염 발생 예, 소아마비 백신 투여 후 마비 증세를 포함한 신경 증상 예, DPT 접종과 관련된 부작용 발생 예 등이 국내에서는 한 건도 문헌 보고된 예가 없는 이유에 대하여 검토해 보아야 할 것이다. 한편 백신 시판 후 부작용 조사나 약효 재평가 등이 이루어지지 않고 있는 국내 사정을 고려해 볼 때 백신의 효능과 부작용에 대한 포괄적인 재검토가 필요한 시점이다.

결 론

예방접종은 전염병을 예방하는데 가장 효과적이며 경제적인 방법으로 국가 예방접종 사업은 이런 의미에서 대단히 중요하다. 접종률이 높아짐에 따라 백신 부작용에 대한 조사와 원인에 대한 연구는 백신과 부작용에 대하여 잘못 알려진 인과성(실제로는 백신과는 관계없는 경우) 여부와 아주 드물지만 치명적인 부작용의 원인에 대하여 알게 될 것이다. 이러한 연구를 바탕으로 명확한 접종금지, 접종방법, 접종시기 등에 대한 새로운 사실들이 밝혀질 것이다. 국내에도 위에 열거한 몇 가지 기본적인 자료들을 연속적으로 파악할 수 있는 행정적 조치나 전담 부서의 필요성에 대하여 적극적인 검토가 있어야 하겠다. 백신 품질(vaccine quality)이라는 측면에서 백신의 제조 허가, 효능 검정, 실험 방법 등에 대하여 책임있는 관리가 있어야 하며 시판 후 약효 재평가와 부작용 조사를 통하여 국민에게 안전하고 효과 있는 백신을 공급되어야 하며 소아과 의사는 올바른 예방접종에 힘써야 할 것이다.

참 고 문 헌

- Hinman AR. Public health considerations. In: Plotkin SA, Mortimer EA, editors, Vaccine. Philadelphia: WB Saunders, 1988:587-611.
- Chen RT. Special methodological issues in pharmacoepidemiology studies of vaccine safety. In: Strom BL, editor. Pharmacoepidemiology, Chichester. John Wiley and Sons, 1994:581-94.
- Baraff LJ, Manclark CR, Cherry JD, Christenson P, Marcy SM, Analyses of adverse reactions to diphtheria and tetanus toxoids and pertussis vaccine by vaccine lot, endotoxin content, pertussis vaccine potency and percentage of mouse weight gain. *Pediatr Infect Dis J* 8:502-7, 1989.
- Baraff LJ, Cody CL, Cherry JD. DTP-associated reactions: an analysis by injection site, manufacturer, prior reactions, and dose. *Pediatrics* 73:31-6, 1984.
- Church JA, Richards W. Recurrent abscess formation following DTP immunizations: association with hypersensitivity to tetanus toxoid. *Pediatrics* 75:899-900, 1985.
- Miller E, Goldacre M, Pugh S. et al. Risk of aseptic meningitis after measles, mumps, and rubella vaccine in UK children. *Lancet* 341:979-82, 1993.
- Edsall G, Elliott MW, Peebles TC, Levine L, Eldred MC. Excessive use of tetanus toxoid boosters. *JAMA* 202:111-3, 1967.
- Institute of Medicine. Report of committee to review and epidemiologic study of neurologic illness and vaccination in children. Washington DC: Institute of Medicine, 1990.
- Kramer MS, Lane DA. Causal propositions in clinical research and practice. *J Clin Epidemiol* 45:639-49, 1992.
- Lane D. A probabilists view of causality assessment. *Drug Information Journal* 18:323-30, 1984.
- Stratton KR, Howe CJ, Johnston RB. Adverse events associated with childhood vaccines. Washington DC: National Academy Press, 1994: 19-33.
- Lane DA, Kramer MS, Hutchinson TA, Jones JK, Naranjo C. The causality assessment of adverse drug reactions using a Bayesian approach. *J Pharma Med* 2:265-8, 1987.
- Finichel GM, Lane DA, Livengood JR, Horwitz SJ, Menkes JH, Schwartz JF. Adverse events following immunization: assessing probability of causation. *Pediatr Neurol* 5:287-90, 1989.
- Centers for Disease Control. Vaccine Adverse Event Reporting System-United States. *MMWR* 41:730-3, 1990.
- Chen RT, Rastogi SC, Mullen JR, et al. The Vaccine Adverse Event Reporting System (VAERS). *Vaccine* 12:542-250, 1994.