

코로나바이러스감염증-19 (coronavirus disease 2019) 백신과 이상 반응

정은희

충남대학교 의과대학 소아과학교실, 대전광역시 아토피·천식교육정보센터

Coronavirus disease 2019 vaccines and relevant adverse reactions

Eun Hee Chung

Department of Pediatrics, Chungnam National University College of Medicine, Daejeon Atopy·Asthma Education Information Center, Daejeon, Korea

In order to overcome the global pandemic of the new pathogen, severe acute respiratory syndrome-coronavirus-2 (SARS-CoV-2), intensive research has been conducted to understand viral pathogenicity, establish effective treatment strategies, and develop vaccines against coronavirus disease 2019 (COVID-19). To prevent COVID-19, a variety of COVID-19 vaccines have been rapidly developed and are currently being administered worldwide. When developing new vaccines, monitoring for adverse events following immunization (AEFIs) has always been important, and some COVID-19 vaccines are particularly effective as new types of vaccines that have not been used before, thus attracting attention to AEFIs. Vaccine administration is carefully conducted while monitoring for AEFI that are being reported from time to time. AEFIs are largely divided into local reactions, systemic reactions, allergic reactions, and adverse reactions to specific diseases or disease-attributable events. In addition, it is classified according to causes, but it is very difficult to confirm the association with the vaccine. Anaphylaxis, which is a systemic reaction among serious allergic reactions, requires immediate treatment and may require testing to determine the cause. In order to increase the vaccination rate and secure herd immunity, there should be no fear of vaccination due to unidentified side effects. Therefore, monitoring of AEFIs is important and causal relationships must be well established based on reliable epidemiological investigations. Current data show that the benefits of a COVID-19 vaccine far outweigh the risk of AEFIs. Future studies should continue to understand the mechanisms and risk factors of identified adverse reactions. (*Allergy Asthma Respir Dis* 2021;9:124-135)

Keywords: SARS-CoV-2, COVID-19, Vaccines, Drug-related side effects and adverse reactions, Anaphylaxis

서론

2019년 12월 중국 우한에서 시작된 신종 병원체인 중증급성호흡기증후군-코로나바이러스-2 (severe acute respiratory syndrome coronavirus 2, SARS-CoV-2)에 의한 코로나바이러스 감염증-19 (coronavirus disease 2019, COVID-19)은 우리나라를 포함하여 전 세계적으로 빠르게 전파되어 세계보건기구(World Health Organization, WHO)는 2020년 3월 11일 대유행(pandemic)을 선언하기에 이르렀다.^{1,2}

COVID-19의 임상 증상은 무증상에서 경증, 중증까지 다양한데, 주로 호흡기를 감염시켜 경증의 상기도호흡기감염, 폐렴을 일

으킨다. 마른 기침, 인후통, 발열 또는 오한, 근육통 및 숨가쁨 또는 호흡곤란 등의 증상을 보이며, 질병의 중증도는 연령 및 동반 질환의 유무에 따라 다를 수 있다. 급성호흡부전, 급성호흡곤란증후군 (acute respiratory distress syndrome), 패혈증, 패혈증 쇼크, 심장질환, 폐색전증 같은 혈전색전성질환, 그리고 다기관부전 등의 심각한 합병증을 유발한다.^{3,4} 2021년 5월 6일 현재 전 세계적으로 1억 5,566만 명 이상의 확진자와 325만 명의 사망자가 보고되어 사회경제적으로, 또한 인류 보건에 심각한 위협이 되고 있다.⁵

COVID-19의 전 세계적인 유행을 극복하기 위해 광범위한 과학 기술과 산업의 협력 덕분에 백신 분야는 전례 없는 속도로 다양한 플랫폼을 기반으로 한 수많은 COVID-19 백신이 개발되고 있으며,

Correspondence to: Eun Hee Chung  <https://orcid.org/0000-0001-9380-0151>
Department of Pediatrics, Chungnam National University College of Medicine, 282 Munwha-ro, Jung-gu, Daejeon 35015, Korea
Tel: +82-42-280-7240, Fax: +82-42-255-3158, Email: ehchung@cnu.ac.kr
Received: May 20, 2021 Revised: July 12, 2021 Accepted: July 12, 2021

© 2021 The Korean Academy of Pediatric Allergy and Respiratory Disease
The Korean Academy of Asthma, Allergy and Clinical Immunology
This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>).

WHO에 따르면 2021년 5월 7일 현재 임상 개발 단계에 따라 280개의 COVID-19 백신이 개발 중에 있다.⁶ 그 중에서 몇몇은 실제 임상 시험에서 감염 및 질병 진행을 예방하는 데 효과적임이 입증되었다.⁷⁻¹² 2020년 12월에 유럽의약품청(European Medicines Agency), 미국 식품의약국(U.S. Food and Drug Administration), 영국 의약품건강관리제품규제청(Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency, MHRA)과 같은 규제 당국에 의해 여러 백신이 긴급 사용을 위한 신속 승인이 되어, 대규모 예방접종 프로그램이 전 세계적으로 진행되고 있다. 국내에서도 식품의약품안전처에서 신속 승인된 COVID-19 백신을 우선순위를 정하여 순차적으로 접종을 시행하고 있다.¹³

백신 개발 과정에는 전임상 단계와 임상시험 단계(1상-3상)가 있어 효과와 안전성에 대한 광범위한 검증을 거친다. 허가 후에도 4상 임상시험이 시행될 수 있고 허가 전 임상시험에서는 발견되지 않았던 이상 반응이 확인되기도 한다. 따라서, 통상 임상시험에 소요 기간이 약 5-10년까지 소요가 되는데 현재 COVID-19 백신은 짧은 개발 기간과 충분한 추적 관찰 기간 없이 긴급 사용을 위한 신속 승인이 되어 대규모 예방접종 프로그램이 전 세계적으로 진행되고 있다. 또한 COVID-19 백신은 새로운 유형의 백신도 개발되어 효과 외에도 안전성과 이상 반응에 대해 관심이 모아지고 있다. 그동안 사용되었던 기술 외 이전에 사용되지 않은 새로운 기술에 의한, 현대 과학기술의 놀라운 발전의 성취라고 할 수 있는 백신도 개발되었다. 그동안 전염병을 예방하기 위한 다양한 백신이 개발되어 사용되었고 백신 투여 후 이상 사례(adverse events following immunization, AEFIs)에 대한 감시체계가 운영되고 있다. '이상 사례(adverse event)'는 질병의 예방, 진단 또는 치료를 위해 신체 내 약물이 투여된 후 발생하는 유해하고 의도되지 않은 반응을 말하며, 인과관계가 증명되지 않은 것을 모두 포함하여 말한다. 투여된 약물과 이상 사례 간 인과관계가 있을 때 '이상 반응(adverse reaction)'이라 하나 일반적으로 구분하여 사용하지 않고 '이상 반응'으로 통용되는 경우가 많다.¹⁴

이 종설에서는 새로 개발된 COVID-19 백신의 알레르기반응을 포함한 전반적인 이상 반응들을 기존 백신들과 비교를 통해 정리해보고자 하였다.

본 론

1. 현재 개발된 COVID-19 백신의 종류

Table 1은 COVID-19 백신의 유형을 기존 일반 백신들과 함께 비교한 자료이다. 다양한 제조방법으로 개발되고 있는데 백신의 원리는 SARS-CoV-2 표면의 스파이크 단백질(spike protein)이 세포 진입을 매개하여 감염에 주요한 항원으로 작용하기에 백신 개발 시 스파이크 단백질을 신체에 전달하여 항체를 만들게 하는 것이다.¹⁵

이전부터 사용되고 있는 일반적인 백신에는 소단위(subunit) 백신, 불활성화(inactivated) 백신, 약독화 생백신(live attenuated) 및 바이러스 유사입자(virus-like particles, VLP) 백신 등 4가지 유형의 백신이 있다.

소단위 백신은 강력한 중화 항체 반응을 유도하기 위해 면역 증강제(adjuvant)와 함께 유전자 재조합 기술로 만든 바이러스 표면 단백질로 구성된다. 그 예로 B형 간염 백신과 같은 방법으로 바이러스 표면 단백질 중 핵심 부분만을 항원으로 제작하여 안전할 수 있으나 면역반응을 강하게 유도하지 못하여 면역 증강제가 필요하다. COVID-19 백신으로 노바백스(Novavax)사와 국내 SK바이오사이언스에서 제작 중이다.

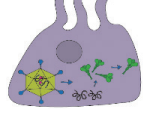
불활성화 백신은 병원성을 억제하기 위해 물리 화학적으로 처리된 바이러스로 구성되는데 그 예로 불활성화된 소아마비 백신(inactivated poliovirus vaccine)이 있다. 불활성화 백신은 바이러스가 질병을 일으킬 수 없기 때문에 안전할 수 있으나 면역 기억을 생성하기 위해 추가접종이 필요하다. COVID-19 백신으로 중국의 시노백(Sinovac)과 시노팜(Sinopharm)이 있다.

약독화 생백신은 복제와 감염을 방해하도록 변형된 바이러스를 사용하는데 그 예로 경구용 소아마비 백신(oral poliovirus vaccine)이다. 이러한 백신은 결과적으로 경미한 바이러스 감염을 일으켜 항바이러스 면역반응을 유도하여 면역 기억반응을 획득하지만, 경우에 따라서 오히려 질병을 일으킬 수 있다. COVID-19 백신으로 현재 Codagenix사와 Serum Institute of India가 공동으로 개발 중인 백신이 있으며 1상 임상시험 중에 있다.⁶

바이러스 유사입자 백신은 바이러스 유전 물질 없이 하나 이상의 바이러스 단백질로 구성된 입자를 사용하는데, 이러한 바이러스 입자는 질병을 유발하지 않으면서 림프절로 더 효율적인 순환을 하여 더 강한 면역반응을 일으킨다. 그 예로 사람유두종바이러스 백신(human papillomavirus vaccine)이 있으며, COVID-19 백신으로 캐나다 Medicargo사의 백신이 3상 임상시험 중에 있다.¹⁵

백신의 새로운 유형이며 COVID-19 백신으로 처음 임상에 도입된 "유전자 백신"이 있는데 이는 스파이크 단백질을 만드는 유전정보(RNA, 혹은 DNA)를 주사하는 것이다. 스파이크 단백질의 유전 물질을 암호화한 전령 리보핵산(messenger ribonucleic acid, mRNA) 형식으로 유전정보를 주사하면 사람의 세포 내 리보솜에서 스파이크 단백질을 생산하여, 면역 세포가 인식하여 항체를 만들어 낸다. 항체를 만드는 B 면역세포뿐만 아니라 이를 도와주는 T 면역세포도 활성화된다. 또한 선천면역계의 경우 toll-like receptors를 활성화시키고, 인터페론 생산을 유도하여 바이러스 감염과 유사 반응을 일으킨다. 미국 화이자(Pfizer)사와 독일 바이오엔테크(BioNTech)사가 개발한 백신(BNT162b2)과 미국 모더나(Moderna)사와 국립 알레르기감염병 연구소(National Institute of Allergy and Infectious Diseases)가 개발한 백신(mRNA-1273)이 있다.

Table 1. Summary of the types, mechanism, and examples of vaccines in development against SARS-CoV-2

Type of vaccine	COVID-19 vaccine in clinical trials	Developer	Mechanism	Advantages	Disadvantages	Existing examples
Live attenuated 	Nil in clinical trial as yet	-	 MHC I & II	• Develops long-lasting immunity • Mimic natural infection • Low-cost manufacturing	• Limited use in immunocompromised patients. • Can revert and cause disease	Varicella vaccine
Inactivated 	• COVID-19 vaccine • BBIBP-CorV • PiCoVacc	• Wuhan Institute of biological products/sinopharm • Beijing Institute of Biological Products/Sinopharm • Sinovac Biotech Co.	 MHC II	• Stable and safe • Pre-existing technology and infrastructure required for development are available	• Requires booster doses to maintain immunity • Large amount of virus needs to be handled and antigen integrity needs to be confirmed • Low production titer	Inactivated polio vaccine
Subunit  (spike protein)	• NVXCOV2373	• Novavax/Emergent BioSolutions	 MHC II	• Do not cause disease • Very stable	• Low immunogenicity	Hepatitis B vaccine
Virus like particles 	• COVID-19 vaccine	• Medicago Inc. Laval University	 MHC II	• Do not cause disease • Increased uptake by lymph node	• Difficult to make virus like particles stable in long term	Papillomavirus vaccine
Nonreplicating viral vector 	• Sputnik V • Ad5-nCoV • Ad26.COV2-S • AZD 1222	• Gamaleya Research Institute • Cansino Biologics/Beijing Institute of Biotechnology • Janssen Pharmaceutical Companies • University Of Oxford and AstraZeneca	 MHC I & II	• Exhibit highly specific gene delivery into the host cell with rigorous immune response • Cannot revert to natural disease • Strong memory • Mimics natural infection	• Host's immunity against the vector might negatively affect the effectiveness of the vaccine	Ebola virus vaccine
RNA vaccines 	• mRNA 1273 • BNT162	• Moderna/NIAID • Biontech/Fosun Pharma/Pfizer	 MHC I & II	• Do not cause disease • Low-cost and ease of manufacturing	• May have low immunogenicity due to instability • Safety issue with reactogenicity have been reported • Multiple doses may be required	Not available

SARS-CoV-2, severe acute respiratory syndrome-coronavirus-2; COVID-19, coronavirus disease 2019; MHC, major histocompatibility complex; NIAID, National Institute of Allergy and Infectious Diseases.

mRNA 백신은 제조 기간이 짧아 단기간 내 대량 생산이 가능하고 또한 유전자 제작이 그리 어렵지 않아 돌연변이 바이러스에 빠르게 대응할 수 있는 장점이 있다. 그러나 매우 불안정하기 때문에 보관 및 운반 시에 매우 낮은 온도에 보관해야 하는 단점이 있다.

mRNA 백신, 바이러스 벡터 백신이 COVID-19에 위해 처음 개발된 백신 플랫폼이라고 오해하는 경우가 있는데, mRNA 백신 플랫폼은 에볼라, 지카, 광견병, 인플루엔자, 거대세포바이러스 등에 대한 병원체에 대해 이전부터 수년간 설계되고 개발된 플랫폼으로

임상시험 중이다.^{16,17} 단, mRNA 백신 중 긴급 승인되어 임상 허가가 된 mRNA 백신은 COVID-19 백신뿐이고, 바이러스 벡터 백신 중에서 에볼라 바이러스에 대해 rVSV-ZEBOV와 Ad5-EBOV 백신이 개발되어 허가받아 사용이 가능하다.^{18,19} 바이러스 벡터 백신은 표적 바이러스의 스파이크 단백질을 유전자를 벡터 바이러스(예, 아데노바이러스)에 끼워 넣어 사람의 세포핵 안으로 들어가서 전사, 번역과정을 통해 스파이크 단백질을 만드는 새로운 전략의 재조합 백신이다. 장점은 자연 바이러스 감염을 거의 완벽하게 모방하여 이에

대한 강력한 면역반응을 생성한다는 것이다. 현재 바이러스 벡터 백신에는 침팬지에게만 감염되는 아데노바이러스를 벡터로 사용한 아스트라제네카(AstraZeneca) 백신(AZD1222), 사람아데노바이러스 26형을 벡터로 사용한 얀센(Janssen) 백신(Ad26.COV2.S), 러시아 Gamaleya 연구소의 스푸트닉 V (Sputnik V) 백신, 중국의 CanSino사의 백신이 있다. 바이러스 벡터 백신의 우려 사항으로는 벡터로 사용한 바이러스에 대해 이미 면역력이 형성되어 있는 경우 면역 프라이밍이 낮아질 수 있으며 다른 바이러스와 재조합될 가능성이 있다는 것이다.¹⁵

2. 백신의 이상 반응과 종류

대부분 치료를 위해 투여되는 약물과 다르게 예방접종은 면역반응이라는 생물학적 과정을 유발하기 때문에 이상 반응 평가 시 약물의 이상 반응과 상당한 차이가 있다.²⁰ 첫째, 예방접종 후의 이상 반응(AEFI)은 다른 유형으로 나타나는데 예를 들어 발열이나 일부 국소반응은 이상 반응으로 인식되지만 효과적인 예방접종의 가지적인 징후일 수 있으며, 접종된 질병의 임상상이 반영되어 나타날 수 있다[예, 홍역·볼거리·풍진(measles, mumps, and rubella, MMR) 백신 접종 후 홍역 발진]. 둘째, 특정한 질환을 치료하기 위해 약물을 투여하는 대상자들보다 예방접종은 더 많은 다양한 집단을 대상으로 한다. 셋째, 예방접종에 대한 면역반응은 약물의 약리학적 효과보다 개인의 숙주 요인에 의존되기도 한다. 넷째, 약물과 달리 개인에게서 AEFI이 있는 경우 모든 대상에게 백신의 투여를 중단하거나 또는 백신의 재투여 시험을 흔하게 하기는 어렵다. 또한 백신의 항원 성분 외에 백신 성분의 비활성화, 보존 및 안정화를 위한 첨가제 및 부형제도 AEFI와 인과관계를 평가하는 데 중요한 역할을 한다. 마지막으로, 일반적으로 예방접종과 이상 반응 사이의 병태 생리학적 연관성에 대한 이용 가능한 자료 및 데이터가 약물에 비해 적다.

AEFI를 원인에 따른 분류를 하면 백신 구성물질 관련 반응(vaccine product-related reaction, vaccine-induced reaction), 백신 결합에 의한 반응(vaccine quality defect-related reaction), 예방접종 오류에 의한 반응(immunization error-related reaction, programmatic error), 예방접종 관련 불안반응(immunization anxiety-related reaction)과 우연한 반응(coincidental reaction)이 있다.^{21,22} 백신 구성물질 관련 반응은 백신 자체의 특성 또는 접종자의 백신에 대한 반응의 특성에 기인하며, 이는 백신을 접종하지 않는 경우에는 발생하지 않는다(예, 경구용 폴리오 접종 후 마비성 폴리오). 예방접종 오류, 운영상의 문제에 의한 반응은 백신의 보관, 준비, 취급 또는 접종 과정의 실수에 의해 발생하는 이상 반응이다. COVID-19 백신과 같은 새로운 백신 플랫폼의 경우 백신 허가시점에 잠재적인 품질 결함에 대한 지식이 부족할 수 있으며 AEFI 및 특별히 주목해야 할 이상 반응(adverse events of special interests, AESI)에

대한 감시의 강화가 필요하다.^{23,24} 우연히 동시에 일어난 경우는 백신에 의하여 발생한 것이 아니지만, 시간적으로 우연히 백신 접종 후에 발생한 경우로, 예를 들면 74세 노인이 인플루엔자 접종 약 12시간 후 의식저하 및 심정지로 사망하였는데, 부검 결과 대동맥 내막 파열 및 대동맥 박리로 인한 사망으로 판명된 경우가 있다.²⁵ 대부분의 AEFI는 접종 후 우연히 발생하며, 일부에서는 원인을 알 수 없는 경우도 있다. AEFI와 예방접종의 인과성 평가는 역학조사를 실시하여 알려진 이상 반응인지, 다른 원인에 의해 발생한 질환인지를 문헌 조사 등을 포함하여 조사한다. 또한 역학적 연관성 및 유발기전 연구 결과, 접종백신에 대한 안전성 자료, 이상반응 발생률, 발생가능 기전 등을 검토한다.^{14,25}

AEFI는 발생부위에 따른 분류로 크게 국소반응, 전신반응이 있으며 그 외 알레르기반응, 그리고 특정 의학적 상태 혹은 이상 사례로 인한 질병의 발생으로 나눌 수 있다.²⁶ 국소반응은 접종부위의 통증, 부종, 발적 등이 있으며, 전신반응으로는 발열, 오한, 피로감, 두통, 근육통, 메스꺼움, 임파선염 등이 있다. 대부분 특별한 치료 없이도 48-72시간 후 회복된다. 예방접종에 대한 염증 반응의 물리적 징후로 일반적인 “예상된” 부작용으로 체내 면역 형성 과정에서 충분히 일어날 수 있는 반응, 즉 반응원성(reactogenicity)이라고도 한다.²⁷ 대부분의 백신이 공통으로 갖는 경증 부작용이다. 미국과 영국의 긴급 승인을 위한 임상시험 제출 결과 자료에서 BNT162b2, mRNA-1273, AZD1222 COVID-19 백신의 국소반응은 임상시험 중에 상당히 흔하게 나타났는데 대부분의 이상 반응은 경증에서 중등도이고 예방접종 후 수 일 이내 소실되었다.²⁸⁻³⁰ BNT162b2 백신의 경우 두통, 피로 및 발열의 빈도는 16-55세 연령군과 55세 초과 연령군에서 두 번째 투여 후 더 높았다.²⁸ 국소반응과 전신반응 모두 16-55세 연령군보다 55세 초과 연령군에서 부작용의 증상이 보다 가벼웠고 빈도도 약간 낮았다. AZD1222 백신의 경우 7일까지 지속되는 경우가 국소반응은 4%, 전신반응은 13%였고, 2차 접종에서 보고되는 이상 반응은 1차 접종과 비교하여 경미하고 빈도가 적었다. 이상 반응은 18-65세 성인보다 65세 이상에서 덜 보고되었다.²⁹

국내 일개 병원에서는 COVID-19 백신을 처음 접종한 후 의료종사자들에게서 이상 반응에 대한 감시를 실시한 결과 AZD1222 및 BNT162b2 백신 중 전신이상 반응의 비율은 아데노바이러스 벡터 백신 접종자 사이에서 높았다.^{31,32} AZD1222 접종을 받은 5,930명과 BNT162b2 접종을 받은 288명 중에서 AEFI 설문에 응답자는 각각 2,426명과 52명으로 총 2,478명(39.9%)이었고 가장 흔한 부작용은 피로(87.6% vs. 53.8%), 근육통(80.8% vs. 50.0%), 두통(72.0% vs. 28.8%), 발열($\geq 38.0^{\circ}\text{C}$, 38.7% vs. 0%) 순서였다.³¹ AZD1222 접종을 받은 1,440명과 BNT162b2 접종을 받은 80명을 대상으로 조사한 결과에서 젊은 의료종사자들에게서 BNT162b2보다 AZD1222 백신의 이상 반응이 더 높았다.³² 대부분의 증상은 2일 이내에 호전

되었고,³¹ 두 가지 유형의 COVID-19 백신은 일반적으로 안전했으며 심각한 부작용은 거의 발생하지 않았다.^{31,32} COVID-19 백신 임상시험에 비해 이상 반응 비율이 유의하게 높게 나타났는데, 통상적인 백신보다는 부작용 보고를 하는 비율이 높았다. COVID-19 백신의 이상 반응에 대한 관심이 많으면서 보고율이 높아져 이상 반응 건수가 많게 보일 수도 있고, 기존의 백신과 달리 새로운 유형의 백신으로 확인되지 못한 “면역반응”의 일부분일 수 있다. 국내에서 접종 초기에는 주된 접종 대상이 주로 요양원 등의 60대 이상이었던 점, 그리고 AZD1222 백신 접종 비율이 높아 부작용 보고가 더 많았을 가능성이 있다. 반면 BNT162b2 백신은 일선 의료진 중심으로 맞고 있기 때문에 백신에 대한 이해도가 높아져 경미한 부작용의 경우는 보고를 안 했을 가능성도 배제할 수 없다.

AEFI는 중등도에 따라 경증과 중증이 있는데 경증은 흔하게 발생되며 주사부위의 통증, 부종, 발적과 같은 국소반응과 발열, 보챔, 식욕부진과 같은 전신반응이 있다.¹⁴ 심각한 이상 사례(serious adverse events)는 사망을 초래하거나 생명을 위협하는 경우, 입원 또는 입원 기간의 연장이 필요한 경우, 지속적 또는 중대한 장애나 기능 저하를 초래하는 경우, 선천성 기형 또는 이상을 초래하는 경우, 영구적 장애나 손상을 방지하기 위해 개입이 필요한 경우를 말한다. 중증의 이상반응은 드물지만 지금까지 알려진 대표적인 것으로는 경련, 혈소판감소증, 저긴장성 저반응 증상(hypotonic hyporesponsive episodes), 3시간 지속되는 울음 등이 있으며 이러한 이상 반응은 오래 지속되지는 않는다. 뇌증(encephalopathy)이 홍역 백신과 디프테리아·파상풍·백일해(diphtheria, tetanus, pertussis) 백신의 드문 이상 반응에 포함되어 있지만, 실제 이러한 백신이 뇌증을 일으키는지는 확실하지 않다. 드물지만 홍역 백신과 특발성 혈소판 감소 자반병, A형 간염 백신과 자반증, 폐구균 단백질결합 백신 접종과 열성경련, 로타바이러스 백신 접종과 장중첩증의 발생에 대해서는 인과관계가 있다고 알려져 있다.³³ 돼지 인플루엔자 백신(swine influenza vaccine) 접종 후 길랭-바레증후군의 발생이 증가하였는데 예방접종이 끝날 무렵에는 더 이상 사례 보고가 되지 않았다.³⁴ 돼지 인플루엔자 백신과 길랭-바레증후군 사이의 연관성에 대한 강력한 역학 데이터에도 불구하고 명확한 관련성을 제시하는 것은 어려웠다. 국내에서도 노인에게서 인플루엔자 접종 이후 길랭-바레증후군 발병률과의 연관성 조사에서 길랭-바레증후군은 잠재적으로 다양한 감염으로 발생 가능하며, 독감 백신과의 관련이 없다는 보고도 있지만 아직 논란이 많다.^{35,36}

백신 접종 후에 심하고 드문 여러 가지 이상 반응들이 보고되었지만 실제 백신에 의한 반응이라기보다는 우연히 백신 접종 후에 발생한 현상일 가능성이 많다.^{21,25} 특발성 및 자가 면역반응은 백신 항원과 내인성 항원 결정 인자 간 분자적 유사성으로 백신 접종 후 자가 항체 생성이 유도되었을 가능성이 있다. 예를 들어, 몇몇 바이러스감염에 의해 발생하는 특발성 혈소판 감소성 자반병에서 혈소

판 표면 당단백질에 대한 자가 항체가 유도되는데, MMR 백신 접종 후에 발생할 수 있다.^{37,38}

COVID-19 백신 중 mRNA-1273 백신의 경우 임상시험에서 심각한 신경계 이상 반응과 관련하여 백신군에서 3건의 뇌혈관 관련 사례(색전성 뇌졸중 2건, 일시적 허혈 발작 1건)가 보고된 반면, 위약군에서는 색전성 뇌졸중 1건의 뇌혈관 관련 사례를 보았다.³⁰ 사례 발생 피험자가 병력을 가지고 있거나 이러한 사례에 대한 위험이 있어서, 어느 것도 백신 접종과 관련된 것으로 간주되지 않았다. 또한 백신군에서는 심부 정맥 혈전증이 2건 보고되었고 위약군에서는 전혀 보고되지 않았다.³⁰ AZD1222 백신의 경우 임상시험에서 AESI와 관련하여 전체 발생률은 낮았는데, 백신군 0.8%, 위약군 1.1%였다. 치료가 필요한 심각한 이상 사례로 백신군에서 3명(발열, C 반응성 단백질 증가, 횡단척수염), 위약군에서 2명(자가 면역 용혈성 빈혈 및 골수염)을 보고했다. 백신군과 위약군 모두에서 다른 신경학적 심각한 이상 사례는 안면 경련, 편두통, 허혈성 뇌졸중, 전 실신(presyncope), 실신(syncope), 세로토닌증후군, 지주막하 출혈 및 일시적인 허혈발작이었다.²⁹

3. 심각한 이상 반응: 혈전성 혈소판감소증

2021년 2월 말부터 AZD1222 백신 접종 후 환자에서 혈소판감소증과 함께 비정상적인 혈전증 사례들이 관찰되었다. 2021년 4월, 노르웨이에서 아데노바이러스 벡터 백신인 AZD1222를 1차 접종한 후 7-10일 사이에 정맥 혈전증과 혈소판감소증을 보인 5명의 환자를 보고했다.³⁹ 환자는 32-54세 사이의 의료계 종사자였다. 환자들은 매우 드문 질환인 헤파린 유도 혈소판감소증(heparin-induced thrombocytopenia, HIT)에서 보이는 혈소판 인자 4-다가음은 복합체(platelet factor 4-polyanion complexes)에 대한 높은 항체가를 보였으나 이전에 헤파린에 노출된 적이 없었다. 예방접종을 받은 130,000명 이상의 집단에서 5건의 사례가 발생하여, 이 사례를 백신 유도 면역 혈전성 혈소판감소증(vaccine-induced immune thrombotic thrombocytopenia, VITT)이라고 하는 희귀한 백신 관련 HIT 변종으로 보고하였다. 최근 오스트리아와 독일에서 AZD1222 접종 후 혈전증 또는 혈소판감소증이 발생한 11명의 임상 및 실험실 결과를 보고했다.⁴⁰ 11명 중 9명의 환자는 중앙 연령이 36세(22-49세)인 여성으로 예방접종 후 5-16일 사이에 증상이 시작되었다. 10명의 환자가 하나 이상의 혈전증 사건을 보였고 1명의 환자는 두개 내 출혈을 보였다. 9명은 뇌정맥 혈전증, 3명은 폐색전증, 3명은 비장 정맥 혈전증, 4명은 기타 혈전증, 5명은 파종성 혈관 내 응고가 발생했으며 6명은 사망하였다. 환자들은 모두 헤파린 치료 병력이 없었고 검사에서 면역 혈전성 혈소판감소증과 platelet factor 4 (PF4)에 대한 혈소판 활성화와 항체를 보였다. 보고자들은 VITT가 자가면역 헤파린 유도 혈소판감소증과 임상적으로 흡사하다고 결론지었다. 또한 미국에서도 2021년 3월 2일부터 4월 21일

까지 아데노바이러스 벡터 백신인 AD26.COVS.2 백신을 투여받은 대상자 중에서 대뇌 정맥동 혈전증(cerebral venous sinus thrombosis, CVST) 환자 12명이 발생하였고 18-59세 사이 연령의 모두 여성으로 접종 후 6-15일 사이에 증상이 나타났으며 혈소판 감소를 보였다.⁴¹ 11명의 환자에서 PF4에 대한 항체 양성 소견을 보였고, 12명의 환자 중 10명은 집중 치료가 필요했고, 7명은 대뇌 출혈이 있었고 3명은 사망했다. 2021년 3월 22일 기준 유럽연합 약물안전시스템(EudraVigilance)에 신고된 혈전 86건을 분석한 결과 (1) 혈소판감소증 동반이 특징적이었고, 주로 뇌혈관(뇌 정맥동 혈전증), 복부(내장 정맥 혈전증, splanchnic vein thrombosis) 및 동맥에서 발생했으며, 가끔 출혈도 동반하였다. 또한 (2) 대부분은 백신 접종 후 4일-2주 이내에 60세 미만의 여성들에게서 발생하였다. 이에 대해 병태생리가 HIT와 유사하나 헤파린 노출과 무관하게 발생하며, 백신 접종으로 유발된 항체가 혈소판 활성화 및 혈소판 수 감소를 통해 혈전을 유발한다는 가설을 제시하였다.^{40,42,43} VITT 발생률은 1/125,000명에서 1/1,000,000명 사이인 것으로 추정하였다.⁴⁴ DNA와 RNA가 PF4와 다분자 복합체를 형성할 수 있음에도 불구하고, VITT는 지금까지 아데노바이러스 벡터 백신(AZD1222 및 AD26.COVS.2 백신)에서만 보고되었다. 유럽의약품청은 혈소판감소증을 동반하는 혈전증을 AZD1222 백신의 매우 드문 부작용으로 제품설명서에 등록하였다. 그러나 2021년 3월 30일 유럽의약품청⁴⁵과 2021년 4월 7일 영국의약품 및 의료 제품 규제 기관(MHRA)⁴⁶에서 COVID-19 질병을 예방하는 데 있어 AZD1222 백신의 전반적인 이로운 점이 부작용의 위험보다 크다고 평가되어 변경 없이 지속적인 접종을 권장하였다. 또한 전문가들은 COVID-19 질환으로 인해 혈전 형성이 더 촉발될 수 있어 백신 접종이 위험보다 이익이 더 크다고 하였다. 미국에서도 안센사의 AD26.COVS.2 백신 투여 후 6명의 CVST가 발생하여 접종이 중단되었다가 10일 후 다시 접종을 재개한 바가 있다.^{47,48}

노르웨이와 덴마크는 AZD1222 백신 사용을 중단했고, 아이슬란드와 독일은 AZD1222 백신의 사용을 60세 이상으로 제한했다. 영국은 30세 미만에게는 AZD1222 백신이 아닌 다른 백신을 맞도록 하고 있다.⁴⁹ 국내에서는 AZD1222 백신 접종을 일부 대상에서 잠정 보류·연기한 바 있었으나 2021년 4월 12일 백신 접종을 다시 재개하였다. 다만 AZD1222 백신 접종 연령별 이득과 위험 분석 결과에 따라 위험대비 이득이 높지 않다고 평가된 '30세 미만'에 대해서는 접종을 권고하지 않고 있다.⁵⁰

4. 백신의 과민반응

백신에 대한 과민반응(hypersensitivity reaction)은 알레르기반응인 immunoglobulin E (IgE) 매개 과민반응과 가성 알레르기반응(pseudo-allergic reaction)으로 알려진 비 IgE 매개 과민반응(non-IgE mediated hypersensitivity)으로 구분할 수 있다. 백신으

로 인한 알레르기반응은 일반적으로 제I형 즉시형 과민반응 및 제IV형의 지연형 과민반응이다. 가장 즉각적인 반응은 백신의 특정 성분에 대한 IgE 항체의 상호작용에 의해 매개되는 제I형 과민반응이다. 이러한 반응은 일반적으로 관련 알레르겐에 노출된 후 몇 분 이내에 발생하며 대부분 백신 접종 후 4시간 이내에 발생한다.⁵¹ IgE 매개 알레르기반응의 가장 흔한 증상은 두드러기와 혈관부종이며, 덜 흔한 증상으로 비출혈, 기침, 협착음, 천명음, 숨가쁨, 구토, 복통, 설사 및 저혈압 등이 있다. 또한 급성 과민반응인 아나필락시스가 생명을 위협하는 심각한 반응으로 발생할 수 있다.

소아청소년에서 즉시형 과민반응의 평균 발생률은 예방접종 100,000회당 0.22회로 보고되었다.⁵¹ 이들 환자의 총 31%가 첫 번째 예방접종 후 즉시형 과민반응을 보여 백신 성분에 대한 사전 감각이 되어 있었거나 비면역반응의 가능성을 시사하였다.⁵² 제IV형의 지연형 과민반응은 일반적으로 예방접종 후 48시간 후 시작되어 72-96시간에 제일 많이 발생한다.³⁷ 지연형 과민반응은 일반적으로 치메로살(thimerosal), 알루미늄 및 항균제를 포함한 백신 접종 후에 관찰된다. 근래 백신에서 수은이 제거됨에 따라 제IV형 반응이 점점 줄어들고 있다. 또한 지연형 과민반응은 제III형 과민반응도 포함하며 이는 주로 면역 복합체의 형성에 기인한다. 지연형 과민반응의 가장 흔한 징후는 두드러기, 다형 홍반 또는 홍반성 구진이며, 혈관부종이 동반되기도 한다. 드물지만 관절통, 관절염, 관절 부종, 혈청병 및 Henoch-Schönlein 자반병이 다양한 다른 혈액학적, 신장 및 위장관 증상과 함께 발생할 수 있다. 그러나 일부 지연형 과민반응은 면역학적 매개 없이 발생할 수 있다. 즉, 주사 부위에 지속적인 단단한 결절은 일반적으로 알루미늄과 같은 면역증강제(adjuvants)에 의해 유도되는 자극 반응에 수반될 수 있으며 백신 성분 자체에 대한 면역 과민성과 무관할 수 있다(Table 2).

안전하게 예방접종을 하기 위해서는 백신 내에 들어 있는 여러 가지 면역항원에 대하여 알고 있어야 한다. 백신 내 면역능력을 유

Table 2. Synopsis of potential immune-mediated reactions to vaccines

Immune mediated reaction	Frequent clinical manifestation
IgE mediated	Urticaria, angioedema, rhinoconjunctivitis, bronchospasm, anaphylaxis, gastrointestinal disorders (diarrhea, abdominal cramping, vomiting)
Immune complex (IgG)	Vasculitis, myocarditis
T-cell mediated	Maculopapular exanthema, eczema, acute generalised exanthematous pustulosis, erythema multiforme
Non-IgE mediated (pseudoallergic)	Urticaria, angioedema, anaphylactoid reactions, gastrointestinal disorders
Autoimmune/inflammatory	Thrombocytopenia, vasculitis, polyradiculoneuritis, macrophagic myofasciitis, rheumatoid arthritis, Reiter's syndrome, sarcoidosis (juvenile), bullous pemphigoid, lichen planus, Guillain-Barré syndrome, polymyalgia

Adapted from Fritsche PJ, et al. Swiss Med Wkly 2010;140:238-46.⁵²

도하고자 하는 미생물 항원 즉, 능동 면역항원 외에도 운반체 단백질의 역할을 하는 결합제, 부유액, 방부제, 안정제, 항생제 및 면역증강제가 들어있다(Table 3). 능동 면역항원으로 디프테리아나 파상풍의 독소이드처럼 고도로 정제된 단일 성분이 있고, 개량 백일해, 폐구균 혹은 수막구균 백신처럼 여러 성분의 능동 면역항원이 있다. 부유액은 증류수 또는 생리식염수일 수 있지만 미생물의 배양 과정에서 유래한 단백질 또는 계란 항원 또는 젤라틴이 포함된 복잡한 조직 배양액이 사용될 수 있다. 보존제, 안정제 및 항생제는 세균의 성장을 막고 항원이나 항체를 안정된 상태로 유지시키기 위하여 첨가되는데 미량의 치메로살, 젤라틴(gelatin), 폴리소르베이트(polysorbate)가 있으며, 항생제로는 neomycin, streptomycin, erythromycin, kanamycin 등이 있다. 그 외에도 B형 간염, 디프테리아, 파상풍 독소이드에는 면역력을 증가시키고 오랫동안 유지시키기 위하여 면역증강제가 들어있는데 알루미늄염, MF59와 ASO4 (deacylated monophosphoryl lipid A+aluminum hydroxide)가 사용되고 있다. 거의 모든 백신 성분은 잠재적 알레르기반응 유발 요인이다. 특히 중요한 것은 계란 단백질 및 젤라틴 성분이며, 이들 성분 외에도 백신 자체에 대한 알레르기반응도 있다.

MMR 백신은 계란이 아닌 계태아 섬유세포(chick embryo fibroblast) 배양에 의해 생산된 것으로 계란 단백질 성분이 무시할 수 있는 양이거나 함유하고 있지 않다.⁵³ 그러므로 계란 알레르기가 있는 환자에서도 피부시험 없이 MMR이나 홍역 또는 볼거리 백신을 접종할 수 있다.⁵⁴ 오히려 알레르기 과민반응은 MMR 백신의 젤라틴에 의한 것으로 알려져 있어,⁵⁵ 계란 알레르기가 있는 환자에서 MMR

접종 후 과민반응 시 젤라틴 혹은 백신 자체의 알레르기반응을 확인해야 할 필요가 있다. 불활성화 인플루엔자 백신은 닭의 부화된 계란 요막액에 배양하므로 계란 단백질을 함유하고 있다. 계란 섭취 후에 아나필락시스와 같은 심한 알레르기 증상을 경험한 환자 500명 이상이 포함된 4,100명 이상의 계란 알레르기 환자를 대상으로 한 27개의 연구에서 불활성화 인플루엔자 백신이 안전하게 투여 가능하다고 보고된 바 있다.⁵⁶ 이는 최근 인플루엔자 백신에 함유된 계란 단백질(ovalbumin)의 양이 극히 미량이기 때문인 것으로 추정된다($< 1 \mu\text{g}/0.5 \text{ mL}$).^{57,58} 계란 알레르기 환자에게 인플루엔자 생백신($< 0.024 \mu\text{g}$ ovalbumin per dose)을 비강 내 투여하였을 때에도 즉각적인 전신반응이 없었다.^{59,60} 계란 알레르기가 있는 모든 소아는 추가 예방 조치 없이 인플루엔자 백신을 맞을 수 있고, 연령에 적합한 단일 용량으로 투여된 불활성화 인플루엔자 백신과 인플루엔자 약독화 생백신은 모든 중증도의 계란 알레르기 병력이 있는 환자도 아나필락시스 반응의 위험을 증가시키지 않는다.⁶¹ 따라서 인플루엔자 백신을 투여하기 전에 계란 알레르기에 대해 문진할 필요가 없으며 계란 섭취에 대한 반응이 아니라 인플루엔자 백신 자체에 대한 반응 병력이 있는 경우에는 추가 평가가 필요하다.⁶² 국내에서도 2004년부터 2006년까지 사용되고 있는 9종류의 불활성화 인플루엔자 백신의 계란 알부민 함량을 측정 시 모든 백신이 1 mL 당 $1.2 \mu\text{g}$ 미만이었다(Fig. 1).⁵⁸ 인플루엔자 백신 중 세포배양 백신과 유전자 재조합 백신은 계란 항원이 포함되어 있지 않다. 황열 백신은 부화란에서 계대 배양되어 만들어지는 약독화 생백신으로 0.5 mL 용량당 최대 $2.2 \mu\text{g}$ 의 계란 단백질을 함유하고 있어⁶³ 계란 알레르기 환자에서 드물게 아나필락시스와 같은 즉각적인 알레르기반응을 일으킬 수 있다. 따라서 황열 백신을 투여하기 전에 계란 알레르기의 병력을 확인하여, 병력이 있는 경우에는 백신 투여 전에 먼저 황열 백신으로 피부검사를 받고, 백신 피부검사 결과가 음성이면 일반적인 방법으로 백신을 접종할 수 있으나 피부검사 결과가 양성인

Table 3. Type of vaccine components

Components	Type
Active immunizing antigens and conjugating agents	Toxoids, live-attenuated viruses, killed viruses or portions of virus, viral proteins, carrier proteins and antigens
Culture media (protein/peptides)	Hen's egg, horse serum, murine and simian cells, kidney cells of dog, yeast, casein, peptone (soy)
Additives	
Antibiotics	Neomycin, chlortetracycline, gentamycin, streptomycin, erythromycin, kanamycin, polymyxin B, amphotericin B
Preservatives	Thimerosal, 2-phenoxyethanol, phenol, benzethonium chloride
Stabilizers	Gelatin, human serum albumin, amino acid mix, glutamate, glycine, MSG, sucrose, lactose, sorbitol, ascorbic acid, phosphate, polysorbate 80/20, polygeline, dextran, polyethylene glycol
Adjuvants	Aluminum salts, MF-59, ASO ⁴ (deacylated monophosphoryl lipid A+ aluminum hydroxide)
Inactivation residues	Formaldehyde, beta-propiolactone, formalin, glutaraldehyde
Contamination	Latex

Adapted from Chung. Clin Exp Vaccine Res 2014;3:50-7.⁷⁸

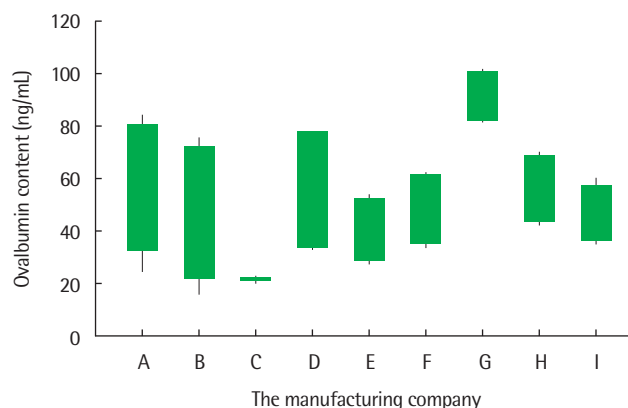


Fig. 1. The mean ovalbumin content in the different manufacturing companies (A–I) in Korea. Adapted from Roh, et al. Pediatr Allergy Respir Dis 2009;19:345-53.⁵⁸

면 관찰 하에 단계적 용량으로 백신을 투여할 수 있다.

안정제는 백신의 항원과 여러 성분을 안정적으로 보관하기 위해 백신에 첨가되는데, 당류(sucrose, lactose), 아미노산(glycine, monosodium salt of glutamic acid), 단백질을(혈청 알부민, 젤라틴), 폴리소르베이트 80과 같은 화학물이 있다. 따라서 젤라틴이나 단백질에 대한 아나필락시스나 알레르기반응의 가능성이 있다. 젤라틴은 MMR, 수두 백신, 일본 뇌염 백신에 대한 아나필락시스 반응의 원인으로 추정된다. 젤라틴을 포함하는 백신을 투여하기 전에 젤라틴을 섭취 후 알레르기반응 유무에 대한 문진을 해야 한다. 음식 섭취와 주사라는 젤라틴 노출 경로에 따라 알레르기반응이 달라질 수 있다. 특히 MMR, 수두, 일본뇌염, 일부 인플루엔자, 황열 등의 백신에 함유되어 있는 젤라틴은 대부분 돼지에서 추출된 것이며, 음식에 포함된 젤라틴은 소에서 얻은 것으로 젤라틴 음식에 알레르기가 없더라도 젤라틴이 함유된 백신에 대한 알레르기의 있을 가능성을 배제할 수 없다. 또한 두 종류의 젤라틴은 광범위한 교차반응을 일으킨다. 젤라틴에 대한 과민반응은 크게 두 가지로 백신 접종 후 1시간 이내에 일어날 수 있는 아나필락시스와 다른 한 가지는 백신 접종 후 수 시간 이후에 발생하는 전신적인 경증의 피부 발진을 주소로 하는 지연형 반응이 있다. 폴리소르베이트 80은 b형 헤모필루스 인플루엔자 백신, 단백결합 폐렴사슬알균 백신, 4가 사람유두종바이러스 백신 등의 안정제로 흔하게 사용되는 화학물질이다. 사람유두종바이러스 백신에서 폴리소르베이트 80으로 확인된 아나필락시스 사례가 보고된 바가 있다.⁶⁴

5. 백신 관련 아나필락시스

미국에서 COVID-19 mRNA 백신 접종 후 아나필락시스 발생 관련 보고가 있었다.⁶⁵ 2020년 12월 14일-2021년 1월 18일까지 BNT-162b2 백신은 총 9,943,247명, mRNA-1273 백신은 총 7,581,429명을 접종하였다. 이 중 아나필락시스의 정의에 맞는 사례가 총 66명 신고되었으며, BNT162b2 백신 접종군에서 47명(접종 1,000,000회당 4.7명), mRNA-1273 백신 접종군에서 19명(접종 1,000,000회당 2.5명) 발생했다. 66명 중 63명이 여성이었고, 아나필락시스로 사망한 사례는 한 건도 없었다. 백신 투여 후 아나필락시스 증상이 나타나는 데까지 걸리는 시간은 최소 2분에서 최대 150분까지 다양했으며 89%가 30분 이내에 아나필락시스 증상을 보였다. 아나필락시스의 흔한 증상과 징후는 두드러기, 광범위한 홍반성 발진, 혈관부종, 기도 폐색 등 호흡기 증상, 메스꺼움이었다. 아나필락시스가 발생한 66명 중 21명(32%)은 이전에 다른 원인으로 아나필락시스를 경험한 적이 있었고 그 원인으로 백신(광견병 백신, 독감 백신), 조영제, 항생제, 벌침, 견과류 등의 식품이었다. 아나필락시스 66명 중 61명(92%)은 에피네프린이 투여되었고, 34명(52%)는 응급실에서, 32명(48%)는 입원 치료를 받았다. 입원 치료를 받은 32명 중 18명은 중환자실에서 치료받았으며 이 중 7명은 기관 내 삽관이 필요하였

다. 이전 아나필락시스 병력이 있었던 경우 접종 후 30분 관찰이 중요하며 아나필락시스 증상을 인지하고 치료할 수 있는 보건인력과 장비가 필요하다. 2차 접종 시 처음 아나필락시스가 발생한 경우도 있어 1차 접종 때 알레르기반응이 없었던 경우에도 2차 접종 시 여전히 주의가 필요하다. 일반적으로 예방접종에 대한 아나필락시스 반응은 매우 드물며 백만 분의 1정도의 비율로 발생하는데, 이 보고서에서는 더 높게 보고하고 있다. 그 이유에 대해 알려져 있지는 않지만, 이전 백신 접종 시 아나필락시스 발생에 대한 인지 부족과 신고의 부족으로 기록 누락이 되어 발생률이 낮게 보고되었을 수 있으며,⁶⁶ 이번 COVID-19 백신 접종 시에는 이상 반응에 대한 관심을 더 갖고 모니터링을 하게 되어서라고 추측해 볼 수 있다. 그렇지만 새로운 방식의 COVID-19 백신의 작용기전으로 인해 위험이 증가하였을 가능성에 대해서는 알려진 바가 없는 상태이다.

한편, COVID-19 백신 중 mRNA 백신인 BNT162b2, mRNA-1273 백신에 폴리에틸렌 글리콜(polyethylene glycol, PEG) 성분인, 아데노바이러스 벡터 백신인 AZD1222 및 Ad26.COV2.S 백신에 폴리소르베이트 80가 포함되어 있어(Table 4) 이들에 의한 알레르기 반응의 가능성이 제기되고 있다. COVID-19 mRNA 백신에서 mRNA는 세포 안으로 들어가야 단백질을 만들 수 있는데 우리 몸의 RNA 분해효소에 의해 분해되지 않은 채, 세포막을 통과해 세포 안으로 들어갈 수 있도록 지질 나노입자(lipid nanoparticle)에 싸여 있다. 지질 나노입자는 여러 종류의 물질을 혼합하여 만드는데 지질 나노입자의 한 구성 성분인 PEG는 입자의 친수성을 높이고, 지질 나노입자가 체내에 오래 머무를 수 있게 도와준다. PEG는 대장 내시경용 전처치 약물(장 세척제), 정맥 주사용 약물, 기침 시럽, 화장품, 피부 및 수술 중 사용되는 의료 제품, 치약, 렌즈 및 콘택트 렌즈 솔루션 등의 다양한 제품에 포함되어 있다. 폴리소르베이트 80은 폐구균 단백결합 백신, 사람유두종바이러스 백신, 로타바이러스 일부 백신에 포함되어 있다. PEG보다 폴리소르베이트 80은 필름 코팅 정제 약물, 비경구 스테로이드 및 백신 등의 더 많은 약제에 포함되어 있다.⁶⁷ 이 물질들은 대부분 알레르기반응 유발물질로 여겨지고 있고, macrogol이라고도 불리는 PEG에 대한 알레르기는 PEG가 포함된 약제 투여가 증가하면서 최근 그 빈도가 증가하고 있다.^{67,68} 국내에서도 PEG에 대한 급성과민반응과 아나필락시스 보고가 있는데,⁶⁹⁻⁷² 피부단자시험, 피내시험 혹은 경구유발시험에서 양성 반응을 보였다.⁶⁹⁻⁷¹ 이들은 과거력상 PEG 함유 제품(약물, 화장품) 사용 후 과민반응이 의심되는 병력 없이 PEG 과민반응을 보여 이전에 무증상 감작(silent sensitization)된 상태였을 수 있다.

PEG와 폴리소르베이트는 같은 구조를 공유하여 교차반응성을 보일 수 있다. 폴리소르베이트는 PEG에서 파생되지만 분자량이 적어 알레르기 반응을 유발할 가능성이 훨씬 적다. PEG에 대한 즉시형 알레르기 환자 2건에서 폴리소르베이트 80을 포함한 triamcinolone acetonide에 대한 피부검사에서 양성 반응을 보이는 교차 과민반

Table 4. Components of coronavirus disease 2019 vaccine⁷⁹

Description	Pfizer-BioNTech (mRNA)	Moderna (mRNA)	Janssen (viral vector)
Active ingredient	Nucleoside-modified mRNA encoding the viral spike (S) glycoprotein of SARS-CoV-2	Nucleoside-modified mRNA encoding the viral spike (S) glycoprotein of SARS-CoV-2	Recombinant, replication-incompetent Ad26 vector, encoding a stabilized variant of the SARS-CoV-2 Spike (S) protein
Inactive ingredients	2[(polyethylene glycol (PEG))-2000]-N,N-ditetradecylacetamide 1,2-distearoyl-sn-glycero-3-phosphocholine Cholesterol [[4-hydroxybutyl]azanediyl] bis (hexane-6,1-diyl) bis (2-hexyldecanoate) Sodium chloride Monobasic potassium phosphate Potassium chloride Dibasic sodium phosphate dihydrate Sucrose	PEG2000-DMG: 1,2-dimyristoyl-rac-glycerol, methoxypolyethylene glycol 1,2-distearoyl-sn-glycero-3-phosphocholine Cholesterol SM-102: heptadecan-9-yl 8-[[2-hydroxyethyl] [6-oxo-6-(undecyloxy) hexyl] amino] octanoate Tromethamine Tromethamine hydrochloride Acetic acid Sodium acetate Sucrose	Polysorbate-80 2-hydroxypropyl-β-cyclodextrin Citric acid monohydrate Trisodium citrate dihydrate Sodium chloride Ethanol

SARS-CoV-2, severe acute respiratory syndrome-coronavirus-2.

None of the vaccines contain eggs, gelatin, latex, or preservatives.

을 보였다.⁶⁷ 그러나 대부분의 PEG 알레르기 환자는 백신을 포함하여 폴리소르베이트 80에 노출 시 알레르기 증상이 없다. 반대로 폴리소르베이트 80에 알레르기 환자가 PEG 노출 시 알레르기 반응을 일으키는지 여부는 명확하지 않다. AZD1222 백신에는 폴리소르베이트 80이 1회 용량당 100 µg 미만으로 포함되어 있는데 이는 대부분의 인플루엔자 백신에서 발견되는 폴리소르베이트 80의 양과 동일하거나 적은 용량이다.⁷³ 미국 질병통제예방센터(Center for Disease Control and Prevention)는 현재 각 백신 성분별에 대한 알레르기가 있는 경우는 백신 투여 금지를 하고 있다.⁷⁴ 즉, PEG에 대한 알레르기가 있는 경우는 mRNA 백신의 접종 금기로, 폴리소르베이트에 대한 알레르기가 있는 경우 Ad26.COV2.S 백신접종 금기 대상이며, PEG와 폴리소르베이트는 교차 과민반응을 유발할 수 있어 폴리소르베이트에 대한 알레르기 환자는 mRNA 백신 투여 시 주의를 하여야 하며, Ad26.COV2.S 백신 투여 시 PEG에 대한 알레르기 환자도 주의가 필요하다.

PEG 알레르기반응의 기전은 명확하지 않은데, PEG에 대한 IgE 항체는 PEG로 유발된 아나필락시스의 병력이 있는 일부 환자에서 발견된다.⁷⁵ 또한 PEG는 적어도 체외에서 보체 활성화를 유도하는 것으로 나타났는데,⁷⁶ 보체 활성화 관련 가성알레르기(complement activation-related pseudoallergy)를 유발할 수 있다. 그러나 PEG에 대한 급성알레르기반응의 기전으로서 보체 활성화와 관련된 임상 데이터에서는 확실하지 않다.^{73,77}

결론

모든 백신은 접종 후 이상 반응 발생 가능성이 있으며, 이상 반응은 개인의 개별 특성과 위험 인자 등에 따라 다양하게 나타날 수 있

다. 백신에 의한 알레르기반응, 특히 아나필락시스에 대한 적절한 진단 및 치료, 위험 인자의 선별이 중요하다. 현재까지 보고된 COVID-19 백신의 중증의 이상 반응은 발생률이 매우 낮으며, 백신 접종으로 인한 이익을 고려하여 특별한 예외사항이 없는 한 백신 접종을 권고한다. 이상 사례 혹은 이상 반응의 발생에 대한 보고로 그 데이터 분석을 통해 예방접종 지침도 조금씩 변경 혹은 추가되기도 한다. 예방접종과 이상 반응의 연관성 및 이에 대한 위험을 잘못 판단하는 경우에는 예방접종에 대한 신뢰를 떨어뜨리고 예방접종을 과 질병의 유행에 막대한 영향을 미칠 수 있다. 백신과의 관련성이 의심되는 이상 반응을 철저히 감시하고 이에 대한 적절한 대책을 수립함으로써 백신에 대한 신뢰를 유지할 수 있다.

REFERENCES

1. Zhu N, Zhang D, Wang W, Li X, Yang B, Song J, et al. A novel coronavirus from patients with pneumonia in China, 2019. *N Engl J Med* 2020;382:727-33.
2. World Health Organization (WHO). Coronavirus disease 2019 (COVID-19): situation report, 51 [Internet]. Geneva (Switzerland): WHO; 2021 [cited 2021 May 6]. Available from: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/331475/nCoVsitrep11Mar2020-eng.pdf?sequence=1&isAllowed=y>.
3. World Health Organization (WHO). Clinical management of COVID-19, Interim guidance, 27 may 2020 [Internet]. Geneva (Switzerland): WHO; 2021 [cited 2021 May 6]. Available from: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/332196/WHO-2019-nCoV-clinical-2020.5-eng.pdf?sequence=1&isAllowed=y>.
4. Poh KC, Tay VY, Lin SH, Chee HL, Suhitharan T. A review of COVID-19-related thrombosis and anticoagulation strategies specific to the Asian population. *Singapore Med J* 2020 Dec 2. <https://doi.org/10.11622/smedj.2020174> [Epub].
5. World Health Organization (WHO). WHO Coronavirus (COVID-19)

- Dashboard [Internet]. Geneva (Switzerland): WHO; 2021 [cited 2021 May 6]. Available from: <https://covid19.who.int/table>.
6. World Health Organization (WHO). Draft landscape and tracker of COVID-19 candidate vaccines [Internet]. Geneva (Switzerland): WHO; 2020 [cited 2021 May 6]. Available from: https://www.who.int/docs/default-source/a-future-for-children/novel-coronavirus-landscape_covid-19.pdf?sfvrsn=4d8bd201_1.
 7. 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.
 8. Voysey M, Clemens SA, Madhi SA, Weckx LY, Folegatti PM, Aley PK, 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.
 9. Sadoff J, Le Gars M, Shukarev G, Heerwegh D, Truysers C, de Groot AM, et al. Interim results of a phase 1-2a Trial of Ad26.COV2.S Covid-19 vaccine. *N Engl J Med* 2021;384:1824-35.
 10. Zhu FC, Li YH, Guan XH, Hou LH, Wang WJ, Li JX, et al. Safety, tolerability, and immunogenicity of a recombinant adenovirus type-5 vectored COVID-19 vaccine: a dose-escalation, open-label, non-randomised, first-in-human trial. *Lancet* 2020;395:1845-54.
 11. Logunov DY, Dolzhikova IV, Zubkova OV, Tukhvatulin AI, Shcheblyakov DV, Dzharullaeva AS, et al. Safety and immunogenicity of an rAd26 and rAd5 vector-based heterologous prime-boost COVID-19 vaccine in two formulations: two open, non-randomised phase 1/2 studies from Russia. *Lancet* 2020;396:887-97.
 12. Baden LR, El Sahly HM, Essink B, Kotloff K, Frey S, Novak R, et al. Efficacy and safety of the mRNA-1273 SARS-CoV-2 Vaccine. *N Engl J Med* 2021;384:403-16.
 13. Korea's COVID-19 Vaccination Task Force Team. COVID-19 vaccination guideline for health care workers. 1-1 ed. Seoul (Korea): Korea's COVID-19 Vaccination Task Force Team, 2021.
 14. World Health Organization (WHO). Regional Office for the Western Pacific. Immunization safety surveillance. Guidelines for managers of immunization programmes on reporting and investigating adverse events following immunization. Manila, 1999 [Internet]. Geneva (Switzerland): WHO; 2021 [cited 2021 May 7]. Available from: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/208312/9290611820_eng.pdf?sequence=1&isAllowed=y.
 15. Rodriguez-Coira J, Sokolowska M. SARS-CoV-2 candidate vaccines - composition, mechanisms of action and stages of clinical development. *Allergy* 2021;76:1922-4.
 16. Meyer M, Huang E, Yuzhakov O, Ramanathan P, Ciaramella G, Bukreyev A. Modified mRNA-based vaccines elicit robust immune responses and protect guinea pigs from Ebola virus disease. *J Infect Dis* 2018;217:451-5.
 17. Rauch S, Jasny E, Schmidt KE, Petsch B. New vaccine technologies to combat outbreak situations. *Front Immunol* 2018;9:1963.
 18. Choi MJ, Cossaboom CM, Whitesell AN, Dyal JW, Joyce A, Morgan RL, et al. Use of ebola vaccine: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices, United States, 2020. *MMWR Recomm Rep* 2021;70:1-12.
 19. Mathebula L, Ndwandwe DE, Pienaar E, Wiysonge CS. Effects of vaccines in protecting against Ebola virus disease: protocol for a systematic review. *BMJ Open* 2019;9:e029617.
 20. Bonhoeffer J, Heininger U, Kohl K, Chen RT, Duclos P, Heijbel H, et al. Standardized case definitions of adverse events following immunization (AEFI). *Vaccine* 2004;22:547-50.
 21. World Health Organization (WHO). Regional Office for the Western Pacific. Immunization safety surveillance. Guidelines for managers of immunization program managers on surveillance of adverse events following immunization. 2nd edition, Manila, 2013 [Internet]. Geneva (Switzerland): WHO; 2021 [cited 2021 May 7]. Available from: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/207663/9789290615965_eng.pdf?sequence=1&isAllowed=y.
 22. World Health Organization (WHO). Regional Office for the Western Pacific. Immunization safety surveillance: guidelines for immunization program managers on surveillance of adverse events following immunization. 3rd ed. Manila, 2016 [Internet]. Geneva (Switzerland): WHO; 2021 [cited 2021 May 7]. Available from: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/208262/9789290617457_eng.pdf?sequence=1&isAllowed=y.
 23. World Health Organization (WHO). COVID-19 vaccines: safety surveillance manual [Internet]. Geneva (Switzerland): WHO; 2021. [cited 2021 May 7]. Available from: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/338400/9789240018280-eng.pdf?sequence=1&isAllowed=y>.
 24. Brighton Collaboration. Priority list of adverse events of special interest: COVID-19 [Internet]. Decatur (GA): Brighton Collaboration; 2021 [cited 2021 May 7]. Available from: <https://brightoncollaboration.us/priority-list-aesi-covid/>.
 25. Korea Centers for Disease Control and Prevention. Guidelines for management on surveillance of adverse events following immunization. Cheongju (Korea): Korea Centers for Disease Control and Prevention, 2020.
 26. Moylett EH, Hanson IC. Mechanistic actions of the risks and adverse events associated with vaccine administration. *J Allergy Clin Immunol* 2004;114:1010-20.
 27. Hervé C, Laupèze B, Del Giudice G, Didierlaurent AM, Tavares Da Silva F. The how's and what's of vaccine reactogenicity. *NPJ Vaccines* 2019;4:39.
 28. European Medicines Agency (EMA). Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Assessment Report – Comirnaty (Pfizer/BioNTech). 19 February 2021 EMA/707383/2020 [Internet]. Amsterdam (Netherlands): EMA; 2021 [cited 2021 May 7]. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/comirnaty-epar-public-assessment-report_en.pdf.
 29. European Medicines Agency (EMA). Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Assessment Report – COVID-19 Vaccine AstraZeneca. 29 January 2021 EMA/94907/2021 [Internet]. Amsterdam (Netherlands): EMA; 2021 [cited 2021 May 7]. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/vaxzevria-previously-covid-19-vaccine-astrazeneca-epar-public-assessment-report_en.pdf.
 30. European Medicines Agency (EMA). Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Assessment Report – COVID-19 Vaccine Moderna. 11 March 2021 EMA/15689/2021 [Internet]. Amsterdam (Netherlands): EMA; 2021 [cited 2021 May 7]. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/covid-19-vaccine-moderna-epar-public-assessment-report_en.pdf.
 31. Song JY, Cheong HJ, Kim SR, Lee SE, Kim SH, Noh JY, et al. Early safety monitoring of COVID-19 vaccines in healthcare workers. *J Korean Med Sci* 2021;36:e110.
 32. Kim SH, Wi YM, Yun SY, Ryu JS, Shin JM, Lee EH, et al. Adverse events in healthcare workers after the first dose of ChAdOx1 nCoV-19 or BNT-162b2 mRNA COVID-19 vaccination: a single center experience. *J Korean Med Sci* 2021;36:e107.
 33. The Korean Pediatric Society. Immunization guideline: 2018 report of the Committee on Infectious Diseases. 9th ed. Seoul (Korea): The Korean Pediatric Society, 2018.
 34. Haber P, Sejvar J, Mikaeloff Y, DeStefano F. Vaccines and Guillain-Barré syndrome. *Drug Saf* 2009;32:309-23.
 35. Korea Centers for Disease Control and Prevention. A study on the Guil-

- lain-Barre syndrome to detect abnormal reaction after influenza vaccination. Cheongju (Korea): Korea Centers for Disease Control and Prevention, 2017.
36. Lee H, Kang HY, Jung SY, Lee YM. Incidence of Guillain-Barre syndrome is not associated with influenza vaccination in the elderly. *Vaccines (Basel)* 2020;8:431.
 37. Siegrist CA. Mechanisms underlying adverse reactions to vaccines. *J Comp Pathol* 2007;137(Suppl 1):S46-50.
 38. Miller E, Waight P, Farrington CP, Andrews N, Stowe J, Taylor B. Idiopathic thrombocytopenic purpura and MMR vaccine. *Arch Dis Child* 2001; 84:227-9.
 39. Schultz NH, Sørvoll IH, Michelsen AE, Munthe LA, Lund-Johansen F, Ahlen MT, et al. Thrombosis and thrombocytopenia after ChAdOx1 nCoV-19 vaccination. *N Engl J Med* 2021;384:2124-30.
 40. Greinacher A, Thiele T, Warkentin TE, Weisser K, Kyrle PA, Eichinger S. Thrombotic thrombocytopenia after ChAdOx1 nCov-19 vaccination. *N Engl J Med* 2021;384:2092-101.
 41. See I, Su JR, Lale A, Woo EJ, Guh AY, Shimabukuro TT, et al. US case reports of cerebral venous sinus thrombosis with thrombocytopenia after Ad26.COV2.S vaccination, March 2 to April 21, 2021. *JAMA* 2021;325: 2448-56.
 42. Oldenburg J, Klamroth R, Langer F, Albisetti M, von Auer C, Ay C, et al. Diagnosis and management of vaccine-related thrombosis following AstraZeneca COVID-19 vaccination: guidance statement from the GTH. *Hamostaseologie* 2021;41:184-9.
 43. Gesellschaft für Thrombose- und Hämostaseforschung. Updated GTH statement on vaccination with the AstraZeneca COVID-19 vaccine, as of March 22, 2021 [Internet]. Köln: GTH; 2021 [cited 2021 May 7]. Available from: https://gth-online.org/wp-content/uploads/2021/03/GTH_Stellungnahme_AstraZeneca_engl_3_22_2021.pdf.
 44. European Medicines Agency (EMA). COVID-19 Vaccine AstraZeneca: benefits still outweigh the risks despite possible link to rare blood clots with low platelets [Internet]. Amsterdam (Netherlands): EMA; 2021 [cited 2021 May 7]. Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/news/covid-19-vaccine-astrazeneca-benefits-still-outweigh-risks-despite-possible-link-rare-blood-clots>.
 45. European Medicines Agency (EMA). COVID-19 vaccine safety update. AstraZeneca: Statement Issued on March 30th, 2021 [Internet]. Amsterdam (Netherlands): EMA; 2021 [cited 2021 May 7]. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/covid-19-vaccine-safety-update/covid-19-vaccine-safety-update-vaxzevria-previously-covid-19-vaccine-astrazeneca-29-march-2021_en.pdf.
 46. Press release. MHRA issues new advice, concluding a possible link between COVID-19 vaccine AstraZeneca and extremely rare, unlikely to occur blood clots. 7th April 2021 [Internet]. London: MHRA; 2021 [cited 2021 May 7]. Available from: <https://www.gov.uk/government/news/mhra-issues-new-advice-concluding-a-possible-link-between-covid-19-vaccine-astrazeneca-and-extremely-rare-unlikely-to-occur-blood-clots>.
 47. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Cases of cerebral venous sinus thrombosis with thrombocytopenia after receipt of the Johnson & Johnson COVID-19 vaccine. Health Alert Network (HAN) [Internet]. Atlanta (GA): US Department of Health and Human Services, CDC; 2021 April [cited 2021 May 7] Available from: <https://emergency.cdc.gov/han/2021/han00442.asp>.
 48. MacNeil JR, Su JR, Broder KR, Guh AY, Gargano JW, Wallace M, et al. Updated Recommendations from the Advisory Committee on Immunization Practices for Use of the Janssen (Johnson & Johnson) COVID-19 Vaccine After Reports of Thrombosis with Thrombocytopenia Syndrome Among Vaccine Recipients - United States, April 2021. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2021;70:651-6.
 49. Joint Committee on Vaccination and Immunization. JCVI statement on use of the AstraZeneca COVID-19 vaccine [Internet]. London: Department of Health & Social Care; April 7, 2021 [cited 2021 May 7]. Available from: <https://www.gov.uk/government/publications/use-of-the-astrazeneca-covid-19-vaccine-jcvi-statement/jcvi-statement-on-use-of-the-astrazeneca-covid-19-vaccine-7-april-2021>.
 50. Press release. Korea Disease Control and Prevention Agency. Some withheld vaccine Astra Zeneca vaccination starting again tomorrow (April 12) [Internet]. Cheonju (Korea): KDCA; April 12th, 2021. [cited 2021 May 7]. Available from: http://ncov.mohw.go.kr/tcmBoardView.do?brdId=3&brdGubun=31&dataGubun=&ncvContSeq=5156&contSeq=5156&board_id=312&gubun=ALL.
 51. Wood RA, Berger M, Dreskin SC, Setse R, Engler RJ, Dekker CL, et al. An algorithm for treatment of patients with hypersensitivity reactions after vaccines. *Pediatrics* 2008;122:e771-7.
 52. Fritsche PJ, Helbling A, Ballmer-Weber BK. Vaccine hypersensitivity: update and overview. *Swiss Med Wkly* 2010;140:238-46.
 53. O'Brien TC, Maloney CJ, Tauraso NM. Quantitation of residual host protein in chicken embryo-derived vaccines by radial immunodiffusion. *Appl Microbiol* 1971;21:780-2.
 54. American Academy of Pediatrics: Red Book 2015: report of the Committee on Infectious Diseases, 30 ed. Itasca (IL): American Academy of Pediatrics, 2015.
 55. James JM, Burks AW, Roberson PK, Sampson HA. Safe administration of the measles vaccine to children allergic to eggs. *N Engl J Med* 1995;332: 1262-6.
 56. Kelso JM. Administering influenza vaccine to egg-allergic persons. *Expert Rev Vaccines* 2014;13:1049-57.
 57. McKinney KK, Webb L, Petersen M, Nelson M, Laubach S. Ovalbumin content of 2010-2011 influenza vaccines. *J Allergy Clin Immunol* 2011; 127:1629-32.
 58. Roh EJ, Chung EH, Kim JK. Quantitative analysis of egg protein by ELISA in distributed influenza vaccine in Korea. *Pediatr Allergy Respir Dis* 2009;19:345-53.
 59. Turner PJ, Southern J, Andrews NJ, Miller E, Erlewyn-Lajeunesse M, SNIFFLE-2 Study Investigators. Safety of live attenuated influenza vaccine in young people with egg allergy: multicentre prospective cohort study. *BMJ* 2015;351:h6291.
 60. Turner PJ, Southern J, Andrews NJ, Miller E, Erlewyn-Lajeunesse M, SNIFFLE Study Investigators. Safety of live attenuated influenza vaccine in atopic children with egg allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2015;136:376-81.
 61. Committee on Infectious Diseases. Recommendations for Prevention and Control of Influenza in Children, 2016-2017. *Pediatrics* 2016;138: e20162527.
 62. Kelso JM. Adverse reactions to vaccines. In: Burks AW, Holgate ST, O'Hehir RE, Broide DH, Bacharier LB, Khurana Hershey GK, et al. editors. *Middleton's allergy, principles and practice*. 9th ed. Philadelphia (PA): Elsevier, 2020:1371-90.
 63. Smith D, Wong P, Gomez R, White K. Ovalbumin content in the yellow fever vaccine. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2015;3:794-5.
 64. Badiu I, Geuna M, Heffler E, Rolla G. Hypersensitivity reaction to human papillomavirus vaccine due to polysorbate 80. *BMJ Case Rep* 2012;2012: bcr0220125797.
 65. Shimabukuro T, Nair N. Allergic reactions including anaphylaxis after receipt of the first dose of Pfizer-BioNTech COVID-19 vaccine. *JAMA* 2021;325:780-1.
 66. Roh EJ, Lee MH, Song KB, Lee YK, Kim MK, Chung EH, et al. Vaccine-related anaphylaxis cases confirmed by KCDC from 2001-2016. *J Korean*

- Med Sci 2020;35:e337.
67. Stone CA Jr, Liu Y, Relling MV, Krantz MS, Pratt AL, Abreo A, et al. Immediate hypersensitivity to polyethylene glycols and polysorbates: more common than we have recognized. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2019; 7:1533-40.
68. Sellaturay P, Nasser S, Ewan P. Polyethylene glycol-induced systemic allergic reactions (anaphylaxis). *J Allergy Clin Immunol Pract* 2021;9:670-5.
69. Kim TS, Choi DC, Lee BJ. Anaphylaxis due to polyethylene glycol: a case report. *Allergy Asthma Respir Dis* 2018;6:274-6.
70. Lee SH, Hwang SH, Park JS, Park HS, Shin YS. Anaphylaxis to polyethylene glycol (Colyte®) in a patient with diverticulitis. *Korean Med Sci* 2016; 31:1662-3.
71. Lee SE, Kim JY, Lee SY, Kim SJ, Kang HR. Immediate hypersensitivity reaction to polyethylene glycol 3350. *Allergy Asthma Respir Dis* 2015;3: 307-9.
72. Lee SH, Cha JM, Lee JI, Joo KR, Shin HP, Baek IH, et al. Anaphylactic shock caused by ingestion of polyethylene glycol. *Intest Res* 2015;13:90-4.
73. Banerji A, Wickner PG, Saff R, Stone CA Jr, Robinson LB, Long AA, et al. mRNA vaccines to prevent COVID-19 disease and reported allergic reactions: current evidence and suggested approach. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2021;9:1423-37.
74. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Interim clinical considerations for use of COVID-19 vaccines currently authorized in the United States - Appendix B [Internet]. Atlanta (GA): US Department of Health and Human Services, CDC; 2021 [cited 2021 May 7]. Available from: <https://www.cdc.gov/vaccines/covid-19/info-by-product/clinical-considerations.html#Appendix-B>.
75. Zhou ZH, Stone CA Jr, Jakubovic B, Phillips EJ, Sussman G, Park J, et al. Anti-PEG IgE in anaphylaxis associated with polyethylene glycol. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2021;9:1731-3.
76. Hamad I, Hunter AC, Szebeni J, Moghimi SM. Poly(ethylene glycol)s generate complement activation products in human serum through increased alternative pathway turnover and a MASP-2-dependent process. *Mol Immunol* 2008;46:225-32.
77. Wenande E, Garvey LH. Immediate-type hypersensitivity to polyethylene glycols: a review. *Clin Exp Allergy* 2016;46:907-22.
78. Chung EH. Vaccine allergies. *Clin Exp Vaccine Res* 2014;3:50-7.
79. Interim clinical considerations for use of COVID-19 vaccines currently authorized in the United States [Internet]. Atlanta (GA): Centers for Disease Control and Prevention; 2021 [cited 2021 May 7]. Available from: <https://www.cdc.gov/vaccines/covid-19/info-by-product/clinical-considerations.html>.