

코로나바이러스 감염증-19 백신의 안전한 사용: 알레르기 이상반응을 중심으로

연세대학교 의과대학 용인세브란스병원 호흡기알레르기내과¹, 연세대학교 의과대학 세브란스병원 알레르기내과²

김성렬¹ · 이재현²

The Safe Use of the COVID-19 Vaccine: Focusing on Allergic Reactions

Sung-Ryeol Kim, MD¹ and Jae-Hyun Lee, MD, PhD²

¹Division of Pulmonology, Allergy and Critical Care Medicine, Department of Internal Medicine, Yongin Severance Hospital, Yonsei University College of Medicine, Yongin, ²Division of Allergy and Immunology, Department of Internal Medicine, Severance Hospital, Yonsei University College of Medicine, Seoul, Korea

As treatment options for the COVID-19 pandemic are limited, the most effective strategy so far is to obtain herd immunity through vaccination; however, the fear of adverse reactions following immunization is a detriment to this process. Considering that the risks of adverse reactions to the COVID-19 vaccine is very low, much of this fear is unsubstantiated. In order to alleviate this fear and properly identify high-risk populations, medical professionals should have a better understanding of the allergic reactions caused by the COVID-19 vaccine. People belonging to high risk groups should be assessed as to whether vaccination is possible and when necessary, receive treatment and close monitoring for adverse reactions following immunization. (JPERM 2021;13:55-61)

Key Words: COVID-19; COVID-19 vaccines; SARS-CoV-2; Hypersensitivity; Vaccination

서 론

코로나바이러스 감염증-19 (Coronavirus disease, COVID-19)은 역사적인 세계적유행으로 진행하고 있다. 2019년 12월부터 지금(2021년 7월)까지 약 1억 8천만명이 제2형 중증급성호흡증후군(severe acute respiratory syndrome coronavirus 2, SARS-CoV-2)에 감염된 것으로 보고되었으며 약 4백만명이 COVID-19로 사망했다.¹⁾

감염성 질환이 퍼지는 것을 예방하기 위해서는 일반적으로 백신 접종이 최선이다. 지금까지 COVID-19에 대한 효과적인 치료가 없기 때문에 COVID-19 세계적유행을 해결하기 위한 최선의 방법도 백신 접종으로 보인다. 이런 이유로 현재까지

200개 이상의 백신이 개발 중이며 몇 개의 백신이 승인되어 2020년 12월부터 백신 접종이 진행되고 있다. 현재까지(2021년 7월) 전 세계에서 약 30억명(전체 인구의 40%)의 접종이 이뤄졌으며 국내에서는 약 1천 5백만명(전체 인구의 약 30%)의 1회 접종이 완료된 상황이다.²⁾

SARS-CoV-2에 대한 집단 면역을 형성하기 위해서는 기초 감염 재생산지수(basic reproduction number, R0)를 3으로 추정했을 때 약 67%의 집단 구성원이 면역을 획득 해야 한다.³⁾ 즉 집단 면역을 위해 지금보다 훨씬 많은 사람에게 접종이 이뤄져야 한다. 또한 백신 접종에 의한 면역 획득율이 100%가 아니고 백신 효과가 얼마나 유지될지에 대해서도 명확하지 않으므로 전체 인구의 67% 이상으로 가능한 많은 사람이 접종할 필요가

접수: 2021년 8월 4일, 승인: 2021년 8월 26일
연락처: 이재현, 03722, 서울시 서대문구 연세로 50
연세대학교 의과대학 세브란스병원 알레르기내과
Tel: (02) 2228-1987, Fax: (02) 393-6884
E-mail: jhleemd@yuhs.ac

Correspondence to: Jae-Hyun Lee, MD, PhD
Division of Allergy and Immunology, Department of Internal Medicine, Severance Hospital, Yonsei University College of Medicine, 50 Yonsei-ro, Seodaemun-gu, Seoul 03722, Korea
Tel: +82-2-2228-1987, Fax: +82-2-393-6884
E-mail: jhleemd@yuhs.ac

있다.³⁾

그러나 백신 접종 후 아나필락시스와 같은 중증 과민반응이 드물지만 발생하고 있어 문제가 되고 있다. 화이자 백신(BNT162b2)의 경우 약 100만명당 11.1명에서 아나필락시스가 발생한 것으로 보고되었으며,⁴⁾ 모더나 백신(mRNA-1273)은 100만명당 2.5명,⁵⁾ 아스트라제네카 백신(ChAdOx1/AD1222)은 100만명당 8.2명 이하로 보고되었다.⁶⁾ 기존의 다른 백신들의 경우 100만명당 1-5명으로 보고된 것을 생각할 때 큰 차이가 없다고 할 수 있으나,⁷⁾ 전 세계의 인구가 대부분 접종을 해야 하는 점을 고려할 때는 간과할 수 없는 비율이다. 이에 따라 많은 사람들이 COVID-19 백신 접종으로 인한 과민반응발생에 대한 우려를 하고 있다. 백신 접종이 중증 과민반응 가능성이 있다고 하더라도 대부분의 사람들에게 백신 접종으로 인한 이득이 잠재적인 위험을 상회하는 것은 명백하다.⁸⁾ 그러나 백신 접종이 두려움이 집단 면역 형성에 어려움을 주고 세계적유행을 해결하는데 문제를 일으킬 수 있는 점을 생각할 때 COVID-19 백신 접종의 위험요소를 이해하고 그 기전을 파악하여 개인의 안전을 향상시키고 적절한 가이드라인을 제시하는 것이 필요하다. 이에 따라 저자들은 최근 보고되고 있는 COVID-19 백신 즉시형 과민반응과 관련한 위험요소와 위험 관리 방안에 대해 정리하였다.

본 론

1. COVID-19 백신에 대한 과민반응

현재 유통중인 COVID-19 백신은 임상시험을 통해 그 안전성이 어느 정도 확인되었지만 많은 수의 사람을 대상으로 실제 사용을 하면서 새로운 이상반응이 발견될 수 있다. 이상반응은 백신 접종과 관련하여 의도하지 않은 모든 반응을 의미하며,⁸⁾ 몇 가지 기준으로 분류한다면, 국소 또는 전신반응, 즉시형 또는 지연형 반응, 면역 또는 비면역 반응으로 나눌 수 있다. 과민반응은 이상반응 중 면역반응에 의한 것을 의미한다. 그러나 모든 면역반응이 과민반응은 아니다. 예를 들면 주사 부위가 붓거나 발적이 발생하는 현상은 흔히 나타나는 국소 지연성 반응으로 면역반응에 의해 나타나기도 하나 일반적인 과민반응에는 해당하지 않는다. 이런 국소 지연성 반응은 특별한 문제를 일으키지 않으며 백신 2차 접종도 가능하다. 주사 부위 통증이나 피로는 선천면역반응에 의한 증상일 수 있으나 역시 과민반응은 아니다. 미열이나 저혈압이나 구역, 구토, 실신 등으로 나타나는 미주신경성 반응도 과민반응은 아니다. 전형적인 과민반응은 기관지경련, 결막염, 콧물, 위장관 증상, 두드러기, 혈관부종이 나타나는 것을 말한다. 이 증상들은 함께 나타날 수도 있고 한가지지만 나타날 수도 있으며 백신 접종 후 몇 분내에 나타나거나 수시간 이후에 나타날 수도 있다. 급성 과민반응은 약 6만명을 대상으로 시행한 미국의 전향적 연구에서 화이자, 모더나

백신 접종자의 2.1%에서 나타났다.⁹⁾ 이런 과민반응 중 치명적이고 전신적으로 다양한 장기를 침범하는 경우를 아나필락시스라고 한다.

2. COVID-19 백신 즉시형 과민반응의 기전과 원인

COVID-19 백신에 처음 노출된 후 나타나는 과민반응은 이미 존재하던 항체에 의한 면역 반응이거나 이전의 노출과 관련 없이 나타나는 위알레르기반응(pseudoallergic response)일 수 있다.¹⁰⁾ 일반적으로 아나필락시스는 비만세포나 호염기구 세포의 immunoglobulin E (IgE) 수용체 Fc ϵ RI에 결합해 있는 항체 특이 IgE가 항체와 결합하여 발생하는 것으로 잘 알려져 있으나 항체 의존 보체 활성화나 IgG 수용체 Fc γ R를 통한 IgG 매개 활성화에 의해서도 가능하다.¹¹⁾ 이외에도 G protein coupled receptor나 보체 활성화에 의한 비만 세포 활성화 기전이나 비만 세포와 관계 없이 bradykinin 생성에 의해서도 아나필락시스가 발생 가능한 것으로 알려져 있다.¹¹⁾

백신에 대한 면역반응은 활성 백신 성분 자체가 원인이 되는 경우는 매우 드물기 때문에 백신에 첨가된 비활성 성분에 의해 나타날 가능성이 있다. 예를 들면 백신에 첨가되는 계란 단백질이나, 젤라틴, formaldehyde, thimerosal이나 neomycin 같은 성분이 특이 IgE 매개 즉시형 반응을 일으킬 수 있는 것으로 알려져 있다.¹²⁾ 비활성 물질인 부형제(excipients)는 백신이나 다른 약에 첨가되어 약의 안정성을 올리고 용해성을 증가시키며, 흡수를 잘되게 하고 약의 맛에 영향을 주며 약이 특색 있는 외형을 가질 수 있게 한다. 부형제는 단순한 피부 증상부터 생명을 위협하는 전신 반응까지 다양한 과민증상을 일으킬 수 있는 것으로 알려져 있는데, 특히 강한 면역반응을 자극하기 위해 첨가한 부형제나 백신을 운송하거나 저장할 때 백신의 효력을 유지시키기 위해 사용하는 부형제 또는 세균에 의한 오염을 막기 위해 사용하는 부형제는 과민반응을 더 일으킬 수 있다. 따라서 부형제는 백신과 관련한 즉시형 반응이나 특이 IgE 매개 반응을 일으키는데 주요한 원인으로 보인다.¹³⁾

COVID-19 백신의 부형제 성분 중 과민반응을 유발할 수 있을 것으로 예측하고 있는 물질은 백신의 종류에 따라 다르다. 현재 한국에서 사용하고 있는 4가지 백신의 부형제들에 대해 표 1에 제시하였다.¹⁴⁾

화이자 백신과 모더나 백신은 mRNA를 감싸고 있는 지질 나노 입자를 안정화시키기 위해 폴리에틸렌 글리콜(polyethylene glycol, PEG)을 사용하고 있으며, 이 PEG가 mRNA COVID-19 백신의 과민원인으로 지목되고 있다.¹⁵⁾ PEG는 친수성 층을 형성하여 백신의 반감기를 늘려주는 부형제이다.¹⁶⁾ 이런 PEG는 PEG 특이 면역글로불린 M이나 면역글로불린 G와 반응하여 비특이적인 면역 반응인 complement activation-related pseudo-allergy (CARPA)에 의한 비만세포 활성을 일으킬 수 있다. 이런 기전은 리포중화한 독소루비신 같은 몇몇 약물의 임상 시험

Table 1. Excipients of COVID-19 vaccines available in Korea

	Moderna (mRNA-1273)	Pfizer-BioNTech (BNT162b2)
Excipients	SM-102, 1,2-dimyristoyl-rac-glycerol-3-methoxy polyethylene glycol -2000, 1,2-distearoyl-snglycerol-3-phosphocholine, Cholesterol, Tromethamine, Tromethamine hydrochloride, Acetic acid, Sodium acetate, Sucrose	(4-hydroxybutyl)azanediylbis(hexane-6,1-diyl)bis(2-hexyldecanoate), 2 [(polyethylene glycol)-2000]-N, N-ditetradecylacetamine, 1,2-Distearoyl-sn-glycerol-3-phosphocholine, Cholesterol, Potassium chloride, Monobasic potassium phosphate, Sodium chloride, Dibasic sodium phosphate hydrate, Sucrose
	AstraZeneca (ChAdOx1/AD1222)	Janssen (Ad26.CoV2.S)
Excipients	L-Histidine, L-Histidine hydrochloride monohydrate, Magnesium chloride hexahydrate, Polysorbate 80 , Ethanol, Sucrose, Sodium chloride, Disodium edetate dihydrate, Water for injection	Polysorbate 80 , 2-hydroxypropyl- β -cyclodextrin, Citric acid monohydrate, Trisodium citrate dihydrate, Sodium chloride, Sodium hydroxide, Hydrochloric acid, Ethanol, Water for injection

에서 확인되었다.¹⁷⁾ 또한 PEG는 PEG 특이 면역글로블린 E와 반응하여 과민반응을 일으킬 수 있다. PEG에 대한 면역글로블린 E 매개 과민반응의 유병률은 알려져 있지 않았으나 PEG를 포함한 약물을 사용한 뒤 아나필락시스가 발생한 환자에서 PEG에 대한 피부시험이 양성으로 나오는 사례가 계속 보고되고 있다.¹⁸⁻²⁰⁾ 아스트라제네카 백신이나 얀센 백신(Ad26.CoV2.S)은 mRNA 백신과는 달리 PEG를 포함하고 있지 않다. 하지만 이와 유사한 기능을 하는 polysorbate 80 (PS 80)을 가지고 있다. Polysorbate (PS)는 PEG와 마찬가지로 폴리에테르 구조를 가지고 있기 때문에 PEG와 교차반응을 일으킬 수 있다.²¹⁾ PS는 백신이나 스테로이드, 항암제 사용 이후 나타난 몇몇 과민반응의 원인으로 생각되고 있다.^{22,23)}

3. Polyethylene glycol과 Polysorbate

마크로골(macrogol)이라고도 알려진 PEG는 폴리에테르 화합물에 속한다. 에틸렌 옥사이드의 중합을 통해 다양한 사슬 길이의 PEG 중합체가 만들어지기 때문에 다양한 분자 중량의 PEG가 존재한다.¹⁹⁾ COVID-19 백신에서 PEG는 mRNA를 감싸고 있는 지질 나노입자와 결합하여 mRNA가 효소에 의해 분해되는 것을 막고, 수용성을 증가시켜 지질 나노입자의 생체이용률을 증가시킨다.

PEG는 생물학적으로 불활성인 것으로 간주되었기 때문에 다양한 분야에서 사용되었다. 의약품인 완하제나 장정결제, 알약 표면 코팅제, 주사약제의 안정제, 윤활제, 초음파용 젤, 연고, 좌약, 데포주사, 골시멘트, 장기보존제 뿐만 아니라 화장품, 가정에서 사용하는 다양한 제품들(크림, 로션, 샴푸, 염색약, 구강청결제 등)에서 사용되고 있다.^{14,16)} 이외에도 PEG는 다양한 산업 공정에 사용될 뿐만 아니라 음식의 첨가물로도 사용된다.²⁴⁾ 페길레이션(PEGylation) PEG와 약물 등의 분자를 부착시키거나 융합하는 것을 말하며 약물이 면역에 의해 파괴되는 것을 보호하고 대사되는 것을 방해하여 약물의 순환 시간을 늘려줌

으로써 점점 더 많이 이용되고 있다.¹⁴⁾ PEG가 약물이나 가정의 다양한 제품들, 음식 등에 다양하게 사용되고 대부분의 사람에게 많이 노출되고 있음에도 불구하고 PEG 알레르기가 거의 보고되지 않는 점을 고려하면 PEG에 대한 알레르기는 매우 드물다고 할 수 있다.²⁴⁾ 그러나 이것은 PEG의 분자 중량의 문제일 수도 있다. 보고되고 있는 PEG 알레르기 케이스는 고분자 중량의 PEG에 의한 경향이 있기 때문이다. 그래서 일반적으로 가정에서 사용하는 낮은 분자 중량의 PEG에는 감각이나 과민반응이 잘 발생하지 않는 것일 수도 있다.¹⁴⁾

PS 80는 현재 사용중인 다양한 백신(디프테리아백일해파상풍, B형 간염, 인유두종 바이러스, 폐렴구균, 인플루엔자, 대상포진)을 포함한 많은 약물에서 사용하고 있는 부형제이다. 또한 PS는 식품의 유화제로도 널리 사용된다. 생물학 제제와 단일클론 항체들 중 약 70%가 PS를 포함하고 있는데, 이 중 대부분이 PS 80이다.²⁵⁾ PS는 PEG에 비해 상대적으로 낮은 분자 중량을 가지고 있어서 과민반응을 더 적게 일으킬 것으로 추정된다. PS는 동물 모델에서 IgE와 무관한 기전에 의해 아나필락시스와 유사한 반응을 일으켰다는 보고가 있으나 사람에게 과민반응을 보였다는 케이스 보고는 거의 없다.^{16,23,26)} PS가 많은 약물에서 사용되고 있는 점을 생각하면 매우 놀라운 일이다. PS에 대한 임상적으로 의미가 없는 IgE 감각은 생각보다 흔하다. 이 때문에 PEG 알레르기 환자가 PS가 들어있는 음식을 대부분 잘 먹는 것으로 보인다.^{19,20,27)} 아스트라제네카 백신에는 주사당 100 ug 미만의 PS 80을 포함하고 있다. 이는 대부분의 인플루엔자 백신에 포함되어 있는 PS 80의 양과 동일하며 65세 이상을 대상으로 하는 일부 인플루엔자 백신에 있는 PS 양의 절반 미만이다. 인플루엔자 백신의 과민반응 비율이 높지 않고 현재까지 잘 투여하고 있는 점을 고려할 때 COVID-19 백신 접종시 PS 알레르기에 대한 과도한 우려는 불필요해 보인다.²⁵⁾

4. COVID-19 백신 접종에 알레르기 위험군 분류

알레르기 비염이나 잘 조절되고 있는 천식, 아토피 피부염, 음식 알레르기, 두드러기, 곤충 독 알레르기, 동물 알레르기, 진통소염제 등의 특정 약에 대한 알레르기, 라텍스 알레르기, 알레르기 가족력, 이전 백신 접종 후 나타난 국소 반응, 다른 성분의 백신 접종 후 나타난 과민반응은 저위험증가군으로 분류된다.^{14,25,28-31)} 단, 제시한 병력과 관련하여 아나필락시스가 발생한 경우는 제외된다. 이 저위험증가군 환자들은 일반적인 백신 접종 가이드라인에 따라 접종을 진행하면 되며 15분간의 경과 관찰이 필요하다.^{14,25,28,31)}

PEG나 PS를 제외한 약물이나 백신에 대한 아나필락시스가 발생한 환자나 음식이나 약물, 곤충 독이나 라텍스에 의해 아나필락시스가 발생한 환자, 원인이 명확하지 않은 아나필락시스 병력이 있는 환자, 잘 조절되지 않는 중증 천식, 전신비만세포 증은 중간 위험군으로 분류되며, 일반적인 백신 접종 가이드라인에 따라 접종을 진행하면서 30분간의 경과관찰이 필요하다.^{14,25,28)}

PEG나 PS를 포함한 약물이나 백신에 대한 아나필락시스가 발생한 환자, PEG를 장정결제로 사용한 뒤 아나필락시스가 발생한 환자 등 PEG나 PS에 의해 아나필락시스가 발생한 것으로 생각되는 환자는 고위험군에 해당한다.^{25,29)} 몇몇 가이드라인에서는 이런 백신 성분에 대해 중증 과민반응을 보인 환자를 백신 접종의 금기로 제시하였다.^{14,28,30)} 한 연구에서는 PS에 대해서만 알레르기가 의심된다면 PS 80을 함유한 다른 백신에 문제가 없었는지 확인하고, 문제가 있었다면 mRNA COVID-19 백신을 맞도록 하였다. 만약 다른 PS 80을 함유한 백신 접종에서 문제가 없었다면 PS 80 성분을 포함한 백신을 맞을 수 있는 것으로 제시했다. 이 연구에서는 PEG 단독 알레르기 의심 환자에

서는 mRNA COVID-19 백신이 아닌 종류의 백신을 맞도록 안내했다.²⁹⁾ 또 다른 가이드라인들에서는 PEG와 PS를 이용한 피부시험을 시행하여 백신 접종 여부와 백신 종류를 선택하는데 참고할 것을 제안하고 있다.^{25,29,32,33)} 그러나 최근 피부시험에 대한 후속 연구에서는 피부시험이 백신 선택 및 접종 여부 결정에 의미 있는 도움이 되지 않는 것으로 보고했다.³⁴⁾ 이처럼 고위험군의 백신 접종에 대해서는 다양한 의견이 나오고 있으나 명백한 방안은 제시되지 않았으며 논란이 있는 부분이 있다. COVID-19 백신 접종의 알레르기 위험군 분류를 표 2에 요약하였다.

5. Polyethylene glycol, polysorbate 피부시험

PEG나 PS를 포함한 약물이나 백신에 대한 아나필락시스 환자가 PEG, PS 피부시험의 대상이 되며,^{25,29,33)} 연구에 따라서는 PEG나 PS를 포함한 약물이나 백신에 대한 알레르기가 의심되는 환자들에게 시행하기도 했다.^{32,34,35)} PEG 피부시험은 주로 완하제로 사용하는 마크로골 용액을 이용해서 시행하며 PEG를 포함하고 있는 스테로이드 주사제를 이용해서 시행하기도 한다.^{25,36)} PEG, PS를 이용한 피부시험의 민감도나 특이도, 위양성이나 위음성 등이 명확히 밝혀져 있지 않기 때문에 공식적인 프로토콜은 없는 상태이다. 가장 최근 연구에서 제시하고 있는 프로토콜은 마크로골 용액을 이용했을 때는 1:100, 1:10, 1:1 농도로 피부단자시험을 시행하도록 했으며 스테로이드를 이용할 때는 methylprednisolone acetate를 40 mg/ml로 피부단자시험을 시행하고 0.4, 4 mg/ml로 피내시험을 시행하도록 했다.²⁵⁾ PS 80에 대한 피부시험은 triamcinolone acetonide가 사용되며, 인공눈물이나 프리베나 13 백신을 이용하여 하는 방안도 제시되었다.^{25,32)} 그러나 최근 연구에서 인공눈물은 위양성이 많은 것으로 나타나 추천하지 않는다.³⁴⁾ PS 피부시험의 프로토콜은

Table 2. Risk stratification and recommendations for COVID-19 vaccines

	Low risk	Moderate risk	High risk
Recommendations	Observation for 15 minutes after vaccination	Observation for 30 minutes after vaccination	Allergy consultation, shared decision making, consideration of skin test
Patient characteristics	<ol style="list-style-type: none"> 1. History of non-systemic allergic reaction to foods, drugs, venom, latex, and other vaccines 2. Allergic rhinitis 3. Atopic dermatitis 4. Urticaria 5. Pet allergy 6. Family history of allergies 7. Local reaction to prior vaccination 8. Stable asthma 	<ol style="list-style-type: none"> 1. History of potential anaphylaxis to foods, drugs, venom, latex, and other vaccines 2. Systemic mastocytosis 3. Idiopathic anaphylaxis 4. Uncontrolled severe asthma 	<ol style="list-style-type: none"> 1. History of potential anaphylaxis to an injectable medication or vaccine containing PEG, PEG derivatives, or polysorbate 2. History of potential anaphylaxis to oral PEG

PEG, Polyethylene glycol.

Table 3. Clinical features distinguishing vasovagal episodes from anaphylaxis

	Vasovagal episode	Anaphylaxis
Onset	Immediately or up to 30 minutes after vaccine administration	Can be immediate or within minutes or up to several hours after vaccine administration
Respiratory	Normal respiration—may be shallow, but not labored	Cough, wheeze, stridor, hoarseness, rhinorrhea Signs of respiratory distress (tachypnea, cyanosis, and rib recession) Upper airway swelling (lip, throat, tongue, uvula, or larynx)
Cardiovascular	Bradycardia—weak/absent peripheral pulse but with strong central pulse (carotid) Hypotension—usually transient and corrects in supine position Loss of consciousness—improves once supine or head-down position	Tachycardia, weak/absent central pulse Hypotension—sustained and no improvement without specific treatment (in infants and young children, limpness and pallor are signs of hypotension) Loss of consciousness—no improvement once supine or in head-down position
Skin	Generalized pallor, cool clammy skin	Urticaria, angioedema, pruritus, erythema
Gastrointestinal	Nausea or vomiting	Abdominal cramps, diarrhea, nausea, or vomiting
Neurological	Nausea or vomiting	Feels faint, light-headed, headache, dizziness, blurred vision, restless, seldom: seizures

triamcinolone acetonide 40 mg/ml로 피부단자시험을 시행하고 0.4, 4, 40 mg/ml 순으로 피내시험을 시행하도록 했다. 프리베나 13 백신을 이용할 경우에는 1:10 농도로 피부단자시험을 시행하고 1:100 농도로 피내시험을 시행하도록 했다.²⁵⁾ 피부시험 결과 해석에 대해서는 현재 명백하게 알려진 부분이 없다. mRNA COVID-19 백신 접종 후 과민반응을 보인 80명을 대상으로 피부시험을 한 연구에서 피부시험의 음성예측도(negative predictive value, NPV)는 75%로 확인되었으나 케이스가 충분하지 않아 양성예측도는 계산할 수 없었다.³⁴⁾ 따라서 임상 병력과 피부시험 결과 등을 참고하면서 의사와 환자간에 정보를 공유하고 의사 결정을 함께 하는 과정이 필요하다(shared decision-making).³⁴⁾

6. 아나필락시스 진단 및 치료

아나필락시스는 심각하고 생명을 위협하는 전신적인 과민반응이며 심각한 과민반응이 급격히 나타나 생명도 위협할 수 있는 상태이다.³⁷⁾ 아나필락시스는 상당히 위험한 상태지만 사망률은 0.3% 정도로 알려져 있으며 적절한 처치를 한다면 충분히 환자의 증상을 조절할 수 있다.³⁸⁾ 즉각적인 조치를 적절하게 시행하기 위해서는 아나필락시스를 적절하게 진단하는 것이 중요하다. 아나필락시스는 피부나 점막을 급격히 침범하는 증상과 함께 호흡 증상 혹은 혈압 저하나 장기 기능 이상과 관련한 증상이 있을 때 진단할 수 있다. 또한 피부-점막 증상, 호흡 증상, 혈압 저하와 관련한 증상, 지속적인 위장관 증상 중 2가지 이상이 있을 때 진단할 수 있다. 이 외에도 이미 알고 있는 알레르기 원인이 있는 환자에게 그 알레르기 원인에 노출된 이후 혈압이 저하되었을 때 진단할 수 있다.³⁷⁾ 백신 접종 후에는 전신

미주신경성 반응이 나타날 수 있기 때문에 아나필락시스와 잘 감별하는 것도 필요하다. 미주신경성 반응은 접종 후 30분 이내에 보통 나타나며, 접종 후 즉각적으로 발생하기도 한다. 미주신경성 반응과 아나필락시스 증상의 차이는 표 3에 나타났다.⁸⁾

아나필락시스가 확인이 되면 즉각적인 조치가 필요하다. 먼저 환자를 평평한 자리에 눕히고 다리를 머리보다 조금 높게 올린다. 이 후 즉시 에피네프린 1:1000 0.5 mg (1 mg/ml)을 전외측 대퇴근에 근육 주사한다. 그리고 정맥 라인을 확보하고 생리식염수를 10-20 ml/min으로 투여 시작한다. 기도 유지를 해야 하며 산소마스크를 이용해 산소를 공급하면서 생체 징후를 모니터링 해야 한다. 이 후 혈압이 유지가 되지 않는다면 10-20분 내에 2000-3000 ml의 생리식염수 사용을 고려해야 하며 5-10분 이내에 호전이 없다면 에피네프린을 반복 사용해야 한다. 기도 수축 증상이 있다면 salbutamol을 4-10회 정도 사용이 필요하다.³⁹⁾

결 론

COVID-19 백신은 현재 COVID-19 세계적유행 상황을 해결하기 위한 최선의 방안이다. COVID-19 백신 접종이 상당히 이뤄지면서, 초기에 비해 COVID-19 백신에 대한 대중들의 두려움은 감소하였으나 여전히 우려하는 사람들이 많은 것이 사실이다. 현재까지의 데이터를 볼 때 COVID-19 백신은 기존 백신에 비해서 더 문제를 일으킨다고 보기 어렵다. 따라서 COVID-19 백신 알레르기에 대해 이해하고 이에 대한 위험요소를 잘 파악하여 환자를 안심시키는 것이 중요하다.

REFERENCES

- Gardner L. Coronavirus COVID-19 Global Cases by the Center for Systems Science and Engineering (CSSE) at Johns Hopkins University (JHU). Available from: <https://gisanddata.maps.arcgis.com/apps/opsdashboard/index.html#/bda7594740fd40299423467b48e9ecf6> [accessed 2021 July 4]
- COVID19 vaccination. Available from: <https://ncv.kdca.go.kr/> [accessed 2021 July 4]
- Randolph HE, Barreiro LB. Herd Immunity: Understanding COVID-19. *Immunity* 2020;52:737-41.
- COVID C, Team R. Allergic reactions including anaphylaxis after receipt of the first dose of Pfizer-BioNTech COVID-19 vaccine—United States, December 14–23, 2020. *Morb Mortal Wkly Rep* 2021;70:46.
- COVID C, Team R. Allergic reactions including anaphylaxis after receipt of the first dose of Moderna COVID-19 Vaccine—United States, December 21, 2020–January 10, 2021. *Morb Mortal Wkly Rep* 2021;70(4):125-9.
- EudraVigilance - European database of suspected adverse drug reaction reports. Available from: <https://www.adrreports.eu/en/> [Accessed 2021 July 4]
- Dreskin SC, Halsey NA, Kelso JM, Wood RA, Hummell DS, Edwards KM, Caubet JC, Engler RJ, Gold MS, Ponvert C, Demoly P, Sanchez-Borges M, Muraro A, Li JT, Rottem M, Rosenwasser LJ. International Consensus (ICON): allergic reactions to vaccines. *World Allergy Organ J* 2016;9:32.
- Sampath V, Rabinowitz G, Shah M, Jain S, Diamant Z, Jesenak M, Rabin R, Vieths S, Agache I, Akdis M, Barber D, Breiteneder H, Chinthrajah S, Chivato T, Collins W, Eiwegger T, Fast K, Fokkens W, O'Hehir RE, Ollert M, O'Mahony L, Palomares O, Pfaar O, Riggioni C, Shamji MH, Sokolowska M, Jose Torres M, Traidl-Hoffmann C, van Zelm M, Wang Y, Zhang L, Akdis CA, Nadeau KC. Vaccines and allergic reactions: The past, the current COVID-19 pandemic, and future perspectives. *Allergy* 2021;76:1640-60.
- Blumenthal KG, Robinson LB, Camargo CA Jr, Shenoy ES, Banerji A, Landman AB, Wickner P. Acute Allergic Reactions to mRNA COVID-19 Vaccines. *JAMA* 2021;325:1562-5.
- Risma KA, Edwards KM, Hummell DS, Little FF, Norton AE, Stallings A, Wood RA, Milner JD. Potential mechanisms of anaphylaxis to COVID-19 mRNA vaccines. *J Allergy Clin Immunol* 2021;147:2075-82 e2.
- Finkelman FD, Khodoun MV, Strait R. Human IgE-independent systemic anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol* 2016;137:1674-80.
- Kounis NG, Koniari I, de Gregorio C, Velissaris D, Petalas K, Brinia A, Assimakopoulos SF, Gogos C, Kouni SN, Kounis GN, Calogiuri G, Hung MY. Allergic Reactions to Current Available COVID-19 Vaccinations: Pathophysiology, Causality, and Therapeutic Considerations. *Vaccines (Basel)* 2021;9:221.
- Stone Jr CA, Rukasin CR, Beachkofsky TM, Phillips EJ. Immune-mediated adverse reactions to vaccines. *Br J Clin Pharmacol* 2019;85:2694-706.
- Turner PJ, Ansotegui IJ, Campbell DE, Cardona V, Ebisawa M, El-Gamal Y, Fineman S, Geller M, Gonzalez-Estrada A, Greenberger PA, Leung ASY, Levin ME, Muraro A, Sánchez Borges M, Senna G, Tanno LK, Yu-Hor Thong B, Worm M; WAO Anaphylaxis Committee. COVID-19 vaccine-associated anaphylaxis: A statement of the World Allergy Organization Anaphylaxis Committee. *World Allergy Organ J* 2021;14:100517.
- Klimek L, Novak N, Cabanillas B, Jutel M, Bousquet J, Akdis CA. Allergenic components of the mRNA-1273 vaccine for COVID-19: Possible involvement of polyethylene glycol and IgG-mediated complement activation. *Allergy* 2021; doi:10.1111/all.14794.
- Stone CA Jr, Liu Y, Relling MV, Krantz MS, Pratt AL, Abreo A, Hemler JA, Phillips EJ. Immediate hypersensitivity to polyethylene glycols and polysorbates: more common than we have recognized. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2019;7:1533-40. e8.
- Szebeni J, Fontana JL, Wassef NM, Mongan PD, Morse DS, Dobbins DE, Stahl GL, Bünger R, Alving CR. Hemodynamic changes induced by liposomes and liposome-encapsulated hemoglobin in pigs: a model for pseudoallergic cardiopulmonary reactions to liposomes. Role of complement and inhibition by soluble CR1 and anti-C5a antibody. *Circulation* 1999;99:2302-9.
- Wylon K, Dolle S, Worm M. Polyethylene glycol as a cause of anaphylaxis. *Allergy Asthma Clin Immunol* 2016;12:67.
- Wenande E, Garvey LH. Immediate-type hypersensitivity to polyethylene glycols: a review. *Clin Exp Allergy* 2016;46:907-22.
- Sellaturay P, Nasser S, Ewan P. Polyethylene Glycol-Induced Systemic Allergic Reactions (Anaphylaxis). *J Allergy Clin Immunol Pract* 2021;9:670-5.
- Calogiuri G, Foti C, Bilo MB, Garvey LH. Macrogols: a misleading cause of drug hypersensitivity diagnosis. *Clin Immunol Endocr Metab Drugs* 2017;4:9-13.
- Limaye S, Steele RH, Quin J, Cleland B. An allergic reaction to erythropoietin secondary to polysorbate hypersensitivity. *J Allergy Clin Immunol* 2002;110:530.

23. Badiu I, Geuna M, Nebiolo F, Heffler E, Bussolino C, Rolla G. Hypersensitivity reaction to human papillomavirus vaccine due to polysorbate 80. *BMJ Case Rep* 2012;2012:bcr0220125797.
24. Fruijtier-Pölloth C. Safety assessment on polyethylene glycols (PEGs) and their derivatives as used in cosmetic products. *Toxicology* 2005;214:1-38.
25. Banerji A, Wickner PG, Saff R, Stone CA Jr, Robinson LB, Long AA, Wolfson AR, Williams P, Khan DA, Phillips E, Blumenthal KG. 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.
26. Maggio E. Polysorbates, biotherapeutics, and anaphylaxis: a review. Available from: <https://bioprocessintl.com/manufacturing/formulation/polysorbates-biotherapeutics-and-anaphylaxis-a-review/> [accessed 2021 July 4]
27. Maria A. Bruusgaard-Mouritsen, Jeanne D. Johansen, Lene H. Garvey. Allergy to polyethylene glycol has significant impact on daily life. Available from: <https://www.authorea.com/users/340035/articles/467173-allergy-to-polyethylene-glycol-has-significant-impact-on-daily-life?commit=cee6edcd3726ef0a23d1f155847198ee79444602> [accessed 2021 July 4]
28. Tuyls S, Van Der Brempt X, Faber M, Gadisseur R, Dezfoulian B, Schrijvers R, Froidure A. Allergic reactions to COVID-19 vaccines: statement of the Belgian Society for Allergy and Clinical Immunology (BelSACI). *Acta Clin Belg* 2021 Apr 1;1-6.; doi: 10.1080/17843286.2021.1909447. Online ahead of print.
29. Banerji A, Wolfson AR, Wickner PG, Cogan AS, McMahon AE, Saff R, Robinson LB, Phillips E, Blumenthal KG. COVID-19 Vaccination in Patients with Reported Allergic Reactions: Updated Evidence and Suggested Approach. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2021;9:2135-8.
30. Worm M, Bauer A, Wedi B, Treudler R, Pfuetzner W, Brockow K, Buhl T, Zuberbier T, Fluhr J, Wurpts G, Klimek L, Jakob T, Merk HF, Mülleneisen N, Roeseler S, Dickel H, Raap U, Kleine-Tebbe J. Practical recommendations for the allergological risk assessment of the COVID-19 vaccination - a harmonized statement of allergy centers in Germany. *Allergol Select* 2021;5:72-6.
31. Caminati M, Guarneri G, Senna G. Who Is Really at Risk for Anaphylaxis Due to COVID-19 Vaccine?. *Vaccines* 2021; 9:38.
32. Paoletti G, Racca F, Piona A, Melone G, Merigo M, Puggioni F, Ferri S, Azzolini E, Lagioia M, Lamacchia D, Cataldo G, Cecconi M, Canonica GW, Heffler E. Successful SARS-CoV-2 vaccine allergy risk-management: The experience of a large Italian University Hospital. *World Allergy Organ J* 2021;14:100541.
33. Rutkowski K, Mirakian R, Till S, Rutkowski R, Wagner A. Adverse reactions to COVID-19 vaccines: A practical approach. *Clin Exp Allergy* 2021;51:770-7.
34. Wolfson AR, Robinson LB, Li L, McMahon AE, Cogan AS, Fu X, Wickner P, Samarakoon U, Saff RR, Blumenthal KG, Banerji A. First-Dose mRNA COVID-19 Vaccine Allergic Reactions: Limited Role for Excipient Skin Testing. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2021; doi:10.1016/j.jaip.2021.06.010.
35. Pitlick MM, Sitek AN, Kinate SA, Joshi AY, Park MA. Polyethylene Glycol and Polysorbate Skin Testing in the Evaluation of COVID-19 Vaccine Reactions: Early Report. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2021;126:735-8.
36. Lu N, Rutkowski K, Kennard L, Nakonechna A, Mirakian R, Wagner A. Polyethylene glycol may be the major allergen in depot medroxy-progesterone acetate. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2020;8:3194-7.
37. Simons FE, Arduzzo LR, Bilò MB, El-Gamal YM, Ledford DK, Ring J, Sanchez-Borges M, Senna GE, Sheikh A, Thong BY; World Allergy Organization. World allergy organization guidelines for the assessment and management of anaphylaxis. *World Allergy Organ J* 2011;4:13-37.
38. Ma L, Danoff TM, Borish L. Case fatality and population mortality associated with anaphylaxis in the United States. *J Allergy Clin Immunol* 2014;133:1075-83.
39. Sokolowska M, Eiwegger T, Ollert M, Torres MJ, Barber D, Del Giacco S, Jutel M, Nadeau KC, Palomares O, Rabin RL, Riggioni C, Vieths S, Agache I, Shamji MH. EAACI statement on the diagnosis, management and prevention of severe allergic reactions to COVID-19 vaccines. *Allergy* 2021;76: 1629-39.