

코로나19 예방접종 후 발생한 혈소판 감소증 동반 혈전증 관련 안내서 - 의료인 용 -

2021. 4.
[초판]



< 목 차 >

1. 배경	1
2. 임상증상	1
3. 진단	2
4. 치료	4
5. 신고	5
참고문헌	6

[서 식]

서식 1. 예방접종 후 이상반응 발생신고(보고)서	7
서식 2. 예방접종 후 특별 관심 이상반응(AESI) 발생신고(보고)서	9
서식 3. 예방접종 후 혈소판감소증 동반 혈전증 의심사례 기초 조사서	10

[부 록]

부록 1. 아스트라제네카 코로나19 백신 접종 시 의사를 위한 정보	11
부록 2. 아스트라제네카 코로나19 백신 의약품 안전성 서한	12
부록 3. 아스트라제네카 코로나19 백신 안내문 접종대상자	14
부록 4. 일반적인 혈전증/백신 유발 혈전증 비교	16

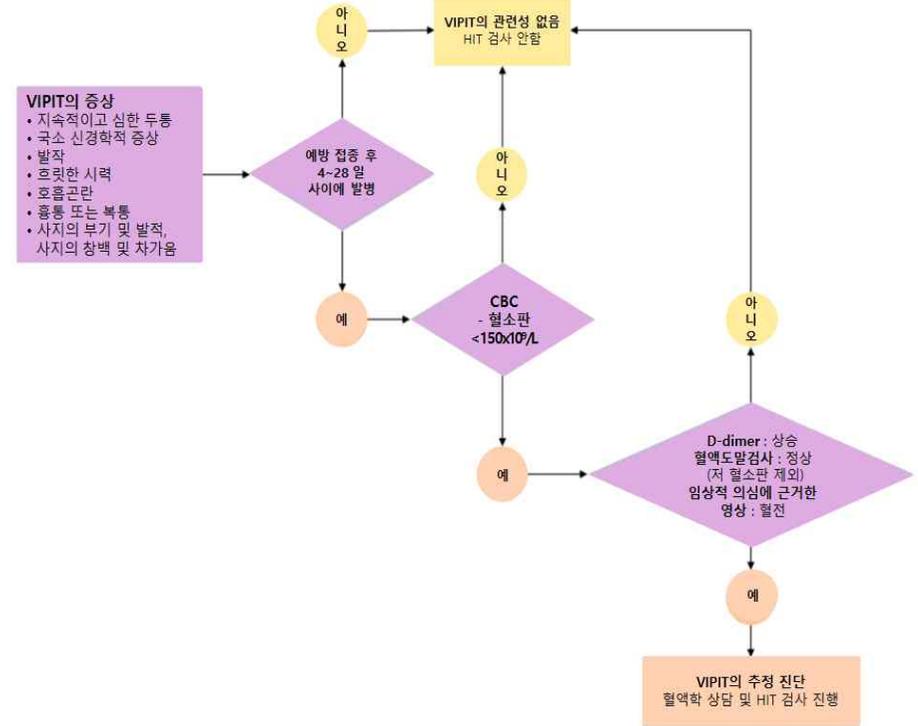
1 배경

- 유럽의약품청(EMA)이 유럽연합 약물안전시스템(EudraVigilance) 신고(3.22기준)된 혈전 86건 분석
 - 혈소판 감소증이 동반된 혈전이 특징적이었고, 주로 뇌혈관(뇌정맥동혈전증, Cerebral Sinus Venous Thrombosis, CSVT), 복부(내장정맥혈전증, splanchnic vein thrombosis) 및 동맥에서 발생했으며, 가끔 출혈도 동반
 - 대부분은 백신 접종 후 4일 ~ 2주 이내에 60세 미만의 여성들에게서 발생
- ⇒ 유럽의약품청은 혈소판감소증을 동반하는 혈전증을 아스트라제네카 코로나19 백신의 매우 드문 부작용(Side effect)으로 제품설명서에 등록
 - * 낮은 혈소판 수치를 동반한 흔하지 않은 부위(뇌, 장, 간, 비장)에서 발생한 혈전
- 병태생리가 헤파린 유도 혈소판 감소증(HIT)과 유사하나 헤파린 노출과 무관하게 발생
 - 설명 가능한 가설은 백신 접종으로 유발된 항체가 혈소판을 활성화 시키고, 혈소판 수를 감소시켜 혈전 유발^{1,2)}
 - 이 질환을 백신 유도 혈전호발성 면역 혈소판 감소증(Vaccine Induced Prothrombotic Immune Thrombocytopenia, **VIPIT**)으로 명명
- VIPIT 발생률은 125,000명 중 1명에서 100만명 중 1명 사이 인 것으로 추정³⁾

2 임상 증상

- VIPIT 환자에서 혈전은 뇌정맥동, 복부내장정맥 또는 동맥에서 나타나며 코로나19 백신접종 후 4~28일 기간 동안 아래 증상이 나타난 경우 의심 필요
- VIPIT를 의심할 수 있는 임상 증상
 - ① 지속적이고 심한 두통, 국소 신경학적 증상·발작·흐릿한 시야·복시(CSVT 또는 동맥뇌졸중을 암시)
 - ② 호흡곤란 또는 흉통(폐색전증 또는 급성관상동맥증후군을 암시)
 - ③ 복통(복부내장정맥혈전증을 암시)
 - ④ 사지 부종·발적·창백 또는 차가움(심부정맥혈전증 또는 급성사지허혈을 암시)

3 진단



< 그림 1. VIPIT 진단 결정 흐름도 >

◇ 항체를 식별하는 HIT 효소면역측정법(ELISA)은 VIPIT에 매우 민감*

- 음성이면 VIPIT 가능성 낮음(unlikely)
- 양성이면 VIPIT 확진을 위해, 고전적인 HIPA 검사**(heparin-induced platelet Activity) 실시

* HIT 항체 식별 목적으로 검증된 상업적인 검사법들이 VIPIT에도 적절한지는 현시점에 검증하지는 않았으며 선행연구에 의거하여 the HYPHEN BioMed ZYMUTEST and the Immucor GTI Diagnostics enzyme immunoassay는 적절한 민감도를 가지는 것으로 보임

** 단, 국내에는 식별된 항체에 대해 HIPA 같은 기능검사를 수행하는 검사실이 없음

1) VIPIT 의심사례(suspected case)

- ① 코로나19 백신 접종 후 4-28일 이내에,
- ② VIPIT 의심증상이 있는 대상자에서,
- ③ 전혈구계산검사(CBC)에서 혈소판 수가 $150 \times 10^9/L$ 미만인 경우

- ◇ 혈전 관련 증상이 예방접종 후 4 ~ 28일 기간을 벗어나서 발생 또는 혈소판 수가 $150 \times 10^9/L$ 이상인 경우 VIPIT 가능성 낮음(unlikely)³⁾
- ◇ 혈전 관련 증상이 예방접종 후 4 ~ 28일 사이에 발생 그리고 혈소판 수가 $150 \times 10^9/L$ 미만인 경우 VIPIT 가능성 높음(more likely)

→ 추정진단을 위해 추가검사 시행

2) VIPT 추정사례(probable case)

- 의심사례에서
 - ① D-dimer 상승,
 - ② 정상 소견의 혈액도말(혈소판 감소는 제외),
 - ③ Fibrinogen 감소가 모두 나타난 경우
- 또는 의심사례에서 아래와 같은 영상 검사에서 혈전이 확인된 경우

- ◇ 환자가 신경학적 증상을 보이는 경우, CSVT 배제 목적의 두부 영상 진단 실시
 - 두부 CT/CT 정맥 조영술 또는 두부 MRI/자기공명정맥조영술을 사용하여 뇌실질 영상과 혈관 영상 모두 시행
 - 두부 CT는 CSVT가 의심되는 경우에도 CSVT의 비특이적 임상 양상과 배제진단을 위해 합리적인 초기 영상검사가 될 수 있음
 - 그러나, CSVT에 가장 민감한 영상검사는 자기공명 정맥조영술을 동반하는 두부 MRI임⁴⁾
- ※ HIT 또는 VIPT가 동맥 혈전증과 관련이 있는지 여부는 알려져 있지 않고, 환자가 의심 증상을 보이는 경우 동맥 혈전도 고려 필요

→ 확정진단을 위해 추가검사 시행

3) VIPT 확정사례(confirmed case)

- 추정사례에서 헤파린 유발 혈소판 감소증(heparin-induced thrombocytopenia, HIT) 검사결과 양성 소견을 보이는 경우
 - HIT 검사는 2단계로 수행함
 - ① 혈소판 인자 4(platelet factor 4, PF 4)*와 헤파린의 복합체에 대한 **항체 식별**
 - * PF4 항체는 ELISA HIT 분석법으로 검출되지만 일반적으로 다른 HIT 분석법에서는 나타나지 않음
 - ② 식별된 항체의 혈소판 활성화 능력을 **기능검사를** 통해 확인
 - 헤파린 치료에 노출되지 않은 경우

4 치료

- 추정 및 확인진단된 VIPT 환자를 위한 치료 원칙
 - 추정 및 확인진단된 VIPT는 HIT와 유사하게 치료
 - VIPT가 배제 될 때까지 헤파린(분획되지 않은 헤파린 및 저 분자량 헤파린 모두) 사용은 금기
 - 혈소판 수혈도 금기
- HIT에서 사용하기에 안전하고, VIPT에서 역시 안전하다고 간주하는 항응고제에는 직접 트롬빈 억제제와 항 Xa 억제제가 있음
 - 혈액분야 전문의(hematologist)의 조언을 기다리는 동안 합병증 없는 심부정맥 혈전증(DVT)에서 사용하는 용량과 동일 용량의 직접 경구용 항 Xa 억제제(예 : rivaroxaban, apixaban, edoxaban)를 사용할 수 있음.
 - 심각한 신장 장애(renal impairment)가 있는 경우, 반드시 혈액학 전문의에게 자문 후 HIT에서 사용하기 안전한 비경구 항응고제를 사용
- 생명을 위협하는 혈전⁵⁾이 있는 VIPT의 치료
 - * VIPT가 확인되고 중증 또는 생명을 위협하는 혈전(예 : CSVT, splanchnic vein thrombosis)이 있는 경우
 - 정맥 내 면역 글로불린 (IVIG)으로 혈전생성반응(prothrombotic response)을 줄이는 것이 중요
 - 혈액분야 전문의의 지도 하에 고용량 IVIG (2일 동안 매일 1g/체중1kg당) 투여가 적절

1. 헤파린 투여 금기
2. 혈소판 수혈 금기
3. 1차 항응고제 : 직접 경구용 항 Xa 억제제 (예 : Rivaroxaban, apixaban, edoxaban)
4. 혈액분야 전문의 의뢰 (대면, 컴퓨터, 전화)
5. 생명을 위협하는 중증 혈전의 경우 2일 동안 매일 IVIG 1g / 체중 1kg 당

5 신고

- 신고자 : **의료기관에서 코로나19 예방접종 후 VIPIT를 의심할 수 있는 증상이 있고 혈소판 감소증 그리고/또는 혈전증**이 발생한 환자를 진단·검안한 의사·치과의사·한의사
- 신고시기 : 진단 또는 검안 시
- 신고방법 : 소속의료기관장을 통해 보건소장에게 소속의료기관이 없으면 이상 반응자 소재지 관할 보건소장에게 직접 신고(서식 1·2·3 작성): **코로나19 예방접종관리시스템(의료기관 및 보건소) 또는 팩스 신고**
 - ☞ **서식 1. 예방접종 후 이상반응 발생신고(보고)서 [시행규칙 별지 제2호 서식]**
 - * [] 그 밖에 접종 후 4주 이내에 발생한 중대하거나 특이한 이상반응 부분에 √ 표시
 - ☞ **코로나19 예방접종관리시스템 > 이상반응관리 > 병의원보건소 신고관리**
- **예방접종 후 특별 관심 이상반응(AESI) 발생신고서(서식2)**에서 응고장애 및 혈소판감소증에 √ 표시
- **예방접종 후 혈소판 감소증 그리고/또는 혈전증 의심사례 기초 조사서(서식3)** 작성
- 신고내용 : 인적사항, 접종일시 및 접종기관명, 접종백신 관련사항, 접종내역, 접종 전 특이사항, 예방접종 후 이상반응 발생일시·종류·진행상황

【 참고 문헌 】

1. A Prothrombotic Thrombocytopenic Disorder Resembling Heparin-Induced Thrombocytopenia Following Coronavirus-19 Vaccination | Research Square. Accessed March 31, 2021. <https://www.researchsquare.com/article/rs-362354/v1>
2. Updated GTH statement on vaccination with the AstraZeneca COVID-19 vaccine, as of March 22, 2021. Published March 18, 2021. Accessed March 24, 2021. https://gth-online.org/wp-content/uploads/2021/03/GTH-Stellungnahme_AstraZeneca_3_24_2021.pdf
3. PINHO AC. COVID-19 Vaccine AstraZeneca : benefits still outweigh the risks despite possible link to rare blood clots with low platelets. European Medicines Agency. Published March 18, 2021. Accessed March 24, 2021. <https://www.ema.europa.eu/en/news/COVID-19-vaccine-AstraZeneca-benefits-still-outweigh-risks-despite-possible-link-rare-blood-clots>
4. Saposnik G, Barinagarrementeria F, Brown RD, et al. Diagnosis and management of cerebral venous thrombosis: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. Stroke. 2011;42(4):1158-1192. <https://doi.org/10.1161/STR.0b013e31820a8364>
5. Greinacher A, Selleng K, Warkentin TE. Autoimmune heparin-induced thrombocytopenia. J Thromb Haemost. 2017;15(11):2099-2114. <https://doi.org/10.1111/jth.13813>
6. Updated GTH statement on vaccination with the AstraZeneca COVID-19 vaccine, as of April 1, 2021
7. Vaccine-Induced Prothrombotic Immune Thrombocytopenia (VIPIT) Following AstraZeneca COVID-19 Vaccination, Interim Guidance for Healthcare Professionals in Emergency Department and Inpatient Settings The Ontario COVID-19 Science Advisory Table, Version 1.0 Published: April 2, 2021
8. Guidance produced from the Expert Haematology Panel (EHP) focussed on Covid-19 Vaccine induced Thrombosis and Thrombocytopenia (VITT), Updated Guidance on Management. Version 1.3 7 April 2021

본 안내서는 주로 캐나다의 온타리오 코로나 19 자문위원회(COVID-19 ADVISORY FOR ONTARIO)의 VIPIT 지침과 영국의 British Society for Hematology의 VITT 지침을 기본으로 작성하였으며 추후 상황 변동에 따라 개정 예정 임

서식 1 예방접종 후 이상반응 발생신고(보고서)

■ 감염병의 예방 및 관리에 관한 법률 시행규칙 [별지 제2호서식] <개정 2020. 6. 4.>

예방접종 후 이상반응 발생신고(보고서)

* 뒤쪽의 작성방법 및 신고방법 안내를 읽고 작성하시기 바라며, []에는 해당되는 곳에 √ 표시를 합니다. (앞 쪽)

예방접종 후 이상반응자 또는 사망자	성명 (19세 미만인 경우 보호자 성명)	주민등록번호				
	전화번호	직업	성별	[] 남 [] 여		
	주소	우편번호				
(임신부)	[] 거주지 불명 [] 신원 미상					
	[] 출산예정일 : 년 월 일 (또는 [] 마지막 생리일) : 년 월 일 [] 신고 시 이미 출산 한 경우, 출산일 : 년 월 일					
예방접종 일시	년 월 일 (오전/오후) 시 분					
예방접종 기관	(임신부) 재태주수 주 - 재태주수를 모르는 경우: [] 임신 초기(0-13주) [] 임신 중기(14-27주) [] 임신 후기(28주 이상)					
	기관명	전화번호				
예방접종 종류 및 제품명	제조회사	제조번호	유효기간 (연월일)	예방접종 부위	예방접종 방법	과거 접종 횟수

최근 4주 이내에 접종한 백신의 종류 및 접종일

임신기간 동안 접종한 백신의 종류 및 접종일

접종일	예방접종 종류 및 제품명	제조회사	제조번호	유효기간 (연월일)	예방접종 부위	예방접종 방법	과거 접종 횟수

접종 전 특이사항	[] 5세 이하인 경우 ※ 해당 시 접종 전 체온()℃ 출생 체중()kg
	[] 선천성 기형 [] 그 밖의 기저질환

예방접종 후 이상반응 관련 사항	이상반응 발생 일시(년/월/일/시/분)						
	이상반응 진단 일시(년/월/일)						
	이상반응 종류	국소 이상반응	[] 접종 부위 농양 [] 심한 국소 이상반응	[] 림프선염(화농성림프선염 포함) [] 연조직염			
		신경계 이상반응	[] 급성 마비 [] 경련	[] 뇌증 혹은 뇌염 [] 길랭바레증후군			
		그 밖의 전신 이상반응	[] 알레르기 반응 [] 아나필락시스성 쇼크 [] 발열 [] 골염 혹은 골수염	[] 아나필락시스양 반응 [] 관절염 [] 혈소판 감소 자반증			
[] 그 밖에 접종 후 4주 이내에 발생한 중대하거나 특이한 이상반응							
이상반응 진행상황	1. 진행 중	[] 생명위중 [] 입원치료 [] 외래치료 [] 치료 안함					
	2. 상태중요	[] 완전회복 [] 경미장애/후유증 [] 영구장애/후유증 [] 사망					
	3. 모름	[]					
해당사항이 있는 경우 기록	요양기관 지정번호	진단(한)의사 성명	면허번호	(서명 또는 날인)			

210mm×297mm[백상지 80g/㎡]

(뒤 쪽)

작성방법

서명 난은 컴퓨터통신 이용 시에는 생략합니다.

예방접종 후 이상반응의 종류

1. 국소 이상반응

- 접종부위 농양
 - 발열에 관계없이 접종부위에 체액이 고인 병변이 발생한 경우
 - 세균성: 화농, 염증 증후, 발열, 그람 염색 결과 양성, 세균배양 양성, 분비물 내의 중성백혈구의 증가 소견 등으로 세균성 농양이 의심됨. 다만, 위의 소견 중 일부가 없다고 하여 세균성 농양일 가능성을 완전히 배제할 수는 없음
 - 무균성: 세균성 감염의 증거가 없는 경우

- 림프선염(화농성 림프선염 포함)
 - 적어도 한 개 이상의 림프선이 1cm 이상 (어른 손가락 굵기 정도) 커지거나
 - 림프선에 체액이 유출되는 구멍이 형성된 경우

- 심한 국소 이상반응
 - 접종부위를 중심으로 발적, 부종과 함께 다음 소견이 나타나는 경우
 - 접종부위에서 가장 가까운 관절 부위 너머까지 부종이 나타남
 - 통증·발적·부종·경결(硬結) 등이 3일 이상 지속되는 경우
 - 입원치료가 필요한 경우

- 연조직염
 - 피부에 발생하는 급성, 감염성, 팽창성 염증으로 접종 부위 통증, 홍반, 부기, 열감이 나타나는 경우

2. 신경계 이상반응

- 급성 마비
 - 경구용 폴리오 백신 접종 4~30일 이내, 혹은 백신 접종자와 접촉한 후 4일~75일 이내에 이완성 마비가 급성으로 발생하여, 신경학적 이상이 60일 이상 지속되거나 사망한 경우

- 뇌 증(腦症)
 - 예방접종 후에 급성으로 발생하면서 다음 소견 중 2가지 이상을 동반한 경우
 - ① 간질발작
 - ② 1일 이상 지속되는 의식 혼탁
 - ③ 1일 이상 지속되는 특이 행동

- 뇌 염
 - 뇌증에서 언급한 증상과 함께 뇌염증의 증후를 동반하여야 하며, 대부분의 경우 뇌척수액 검사상 세포증다증을 보이거나 바이러스가 분리됨

- 경련
 - 경련이 수 분~15분 이상 지속되며, 국소 신경학적 증상이나 증후를 동반하지 않음
- 길랭 바레(Guillain-Barre) 증후군
 - 진행성, 상행성 이완성 마비가 좌우대칭으로 급속히 발생하고, 마비 발생 당시 발열은 없고 감각 이상을 동반하며, 뇌척수액 검사상 단백세포 해리가 중요한 진단 소견임

3. 기타 전신 이상반응

- 알레르기 반응
 - 다음의 증상 중 하나 이상을 동반하는 경우
 - ① 피부 병변(두드러기, 습진)
 - ② 천명(쌩쌩거림)
 - ③ 안면 부종 또는 전신 부종
- 아나필락시스양 반응
 - 예방접종 후 2시간 이내에 급성으로 다음 중 한 가지 이상의 증상을 보이는 경우
 - ① 기관지 수축으로 인한 천명(쌩쌩거림)과 호흡곤란
 - ② 후두 연속/부종
 - ③ 한 개 이상의 피부 병변(예: 두드러기, 안면 부종, 전신 부종)

- 아나필락시스성 쇼크
 - 예방접종 직후 순환기 기능부전(예: 의식혼탁, 저혈압, 말초맥박소실, 말초혈액 순환부전으로 인한 차갑고 축축한 손발)이 나타나고, 기관지 연속, 후두 연속/부종 등으로 호흡곤란을 초래하는 경우도 있음

- 발열
 - 직장 체온이 39℃ 이상인 경우

- 관절염
 - 관절염이 주로 사지의 작은 관절에 나타남

- 혈소판 감소 자반증
 - 혈중 혈소판의 수가 50,000/mm³ 이하로 떨어지는 것을 의미하며 자가면역질환 등의 다른 원인이 없는 경우라야 함

서식 2 예방접종 후 특별 관심 이상반응(AESI) 발생신고(보고서)

○ 특별 관심 이상반응(Adverse Events of Special Interest : AESI) 1)

■ 해당 질병에 √를 해주십시오

AESI	해당	접종후 감시기간
뇌전증 Generalized convulsion 뇌 기능의 장애를 보이는 증상	<input type="checkbox"/>	~4주
급성 간장 손상 Acute liver injury 간독성의 임상증상 및 간 효소 상승, 간 기능의 변화를 초래하는 중증도의 질병	<input type="checkbox"/>	4~6주
후각 상실 Anosmia/ageusia 백신 접종 후 후각 또는 미각 상실의 변화가 발생하는 상태	<input type="checkbox"/>	4~6주
동상 유사 병변 Chilblains 저온에 반복적인 노출로 발생하는 피부 모세혈관 염증으로 동상과 유사한 병변이 손가락과 발가락에 나타날 수 있음	<input type="checkbox"/>	4~6주
단일 장기 피부혈관염 Single organ cutaneous vasculitis 혈관벽의 염증을 특징으로 하는 질병으로 모든 장기에서 발생 가능하며 피부 모세혈관염(CSVV)가 가장 흔함	<input type="checkbox"/>	~4~6주
다형홍반 Erythema multiforme 붉고 융기된 피부반점을 야기하는 피부질환	<input type="checkbox"/>	~4~6주
급성파종성뇌척수염 Acute disseminated encephalomyelitis 중추신경계를 침범하는 드문 급성 염증성 질환	<input type="checkbox"/>	~4~6주
혈소판감소증 Thrombocytopenia 혈소판이 $150 \times 10^9/L$ 이하인 비정상적인 혈액상태로, 자발출혈 같은 임상증상이 동반됨	<input type="checkbox"/>	~4~6주
응고장애 Coagulation disorder 과도한 출혈 또는 혈전증 위험 증가로 이어지는 지혈 장애(색전증, 출혈)	<input type="checkbox"/>	~1년
백신 관련 악화된 질병 Vaccine-associated enhanced disease (VAED) 백신을 맞은 후 병원균에 감염된 사람에게 발생하는 질병	<input type="checkbox"/>	~1년
급성 호흡곤란 증후군 Acute respiratory distress syndrome (ARDS) 심인성 폐부종의 증거가 없는 경우 양측성 폐 침윤 및 심각한 진행성 저산소 혈증을 특징으로 하는 급성 장애	<input type="checkbox"/>	~1년
급성 심혈관계 손상 Acute cardiovascular injury (ACI) 심장 허혈, 심근염, 심근병증, 부정맥, 심부전, 심인성 쇼크, 뇌졸중 등의 급성 장애	<input type="checkbox"/>	~1년
급성 신장 손상 Acute kidney injury (AKI) 갑작스런 신부전 또는 신장 손상으로 혈액에 노폐물이 축적되어 체액, 전해질, 산 염기 및 호르몬 조절의 장애	<input type="checkbox"/>	~1년

1) WHO(2021). COVID-19 Vaccines: Safety Surveillance Manual Module: Establishing active surveillance systems for adverse events of special interest during COVID-19 vaccine introduction

서식 3 예방접종 후 혈소판 감소증/혈전증 의심사례 기초 조사서

예방접종 후 혈소판 감소증 그리고/또는 혈전증 의심사례 기초 조사서

예방접종 후 이상반응자	성명 (19세 미만인 경우 보호자 성명)	주민등록번호
예방접종 일시	년 월 일 (오전/오후) 시 분	접종백신 <input type="checkbox"/> 아스트라제네카 (□1차 □2차) <input type="checkbox"/> 화이자 (□1차 □2차) <input type="checkbox"/> 모더나 (□1차 □2차) <input type="checkbox"/> 안센 <input type="checkbox"/> 노바백스 (□1차 □2차)
발생 인지 기관	기관명	전화번호

1. 다음 중 코로나19 예방접종 후 발생한 증상과 징후를 모두 표시하여 주세요.

- | | |
|--------------------------------------|---------------------------------|
| <input type="checkbox"/> 지속적이고 심한 두통 | <input type="checkbox"/> 흐릿한 시야 |
| <input type="checkbox"/> 발작(Seizure) | <input type="checkbox"/> 호흡곤란 |
| <input type="checkbox"/> 국소 신경학적 증상 | <input type="checkbox"/> 흉통 |
| <input type="checkbox"/> 사지 부종 및 발적 | <input type="checkbox"/> 복통 |
| <input type="checkbox"/> 사지 창백 및 차가움 | |

2. 위에 V 표시한 증상의 최초 발현 시간을 기록해주세요. (복수 체크한 경우 복수 기록 가능)

예시) 증상명 - 년 월 일(오전/오후) 시 분

3. 현재까지 실시한 검사를 모두 체크하여 주세요.

- D-dimer CBC 영상의학 검사 HIT 항체 식별 검사

3-1. 영상의학검사 실시여 √인 경우 검사 종류 및 결과를 구체적으로 기술

- ① 두부
② 복부
③ 기타

3-2. CBC(전혈구계산)에서 혈소판 수치는 () 단위 $10^9 / L$)

3-3. D-dimer 수치는 ()

3-3. 혈액도말검사 결과 ()

* 혈액도말검사를 하는 이유는 혈소판응집 등 혈소판감소증 위양성을 배제하고, schistocyte 등 소견을 확인하여 다른 혈소판감소증을 배제하고자 함

부록 1 아스트라제네카 코로나19 백신 접종 시 의사를 위한 정보

자료원 : INFORMATION FÜR ÄRZTINNEN UND ÄRZTE, COVID-19-IMPfstOFF ASTRAZENECA, Langen, den 01.04.2021

- 아스트라제네카 코비드19 백신 후 혈소판 감소증과 함께 혈전증을 동반하는 경우는 매우 드뭅니다.
 - 이러한 국외 사례의 대부분은 예방 접종 후 4 ~ 16일*에 발생했고, 55세 미만의 여성에서 나타났지만 이는 해당 집단에서 백신 접종이 증가했음을 반영할 수 있습니다.
 - * 독일의 분석, 질병관리청(KDCA)에서는 접종 후 4 ~ 28일에 증상이 발생하면 신고접수 중
- 의사는 혈액 내 혈소판 수치가 낮거나 혈전증이 나타날 수 있는 예방 접종 대상자의 임상 증상에 주의해야 합니다.
- 예방 접종을 받은 사람들은 예방 접종 후 몇 주 동안 호흡곤란, 흉통, 팔 또는 다리의 부기와 같은 증상이 나타나면 즉시 의사의 진찰을 받아야 합니다.
- 예방 접종 후 며칠 내에 예방 접종 부위 이외의 피부에 멍이나 작은 점상 출혈이나 생기는 사람은 즉시 의료기관을 방문하여 진료를 받아야 합니다.
 - 혈구수와 혈소판 수 측정 등을 포함하는 검사를 수행해야 합니다.
- 뇌정맥동 혈전증(CSVT)의 주요 증상은 지속적인 두통 및 기타 신경학적 증상입니다.
 - 그러나 예방 접종 후 많은 사람들에게 일시적인 두통이 나타날 수 있어 접종 후 두통을 호소하는 모든 사람에게 영상의학적 검사와 신경학적 검사를 수행할 필요는 없습니다.
 - 예방 접종 후 처음 2~3주 동안 며칠에 걸쳐 심한 또는 지속적인 두통이 발생하고, 진통제에 반응하지 않거나 조절되지 않는 경우, 특히 편마비 및/또는 감각 장애, 언어 장애 또는 간질 발작과 같은 추가 신경학적 증상이 나타나면 즉시 관련된 진단검사를 수행해야 합니다.

참고자료

- Stellungnahme der GTH zum AstraZeneca COVID-19-Vakzin (https://gth-online.org/wp-content/uploads/2021/03/GTH-Stellungnahme_AstraZeneca_4_1_2021.pdf)
- Stellungnahme der DGN zur SARS-CoV2-Impfung mit dem Impfstoff von AstraZeneca (<https://dgn.org/neuronews/neuronews/stellungnahme-der-dgn-zur-sarscov2-impfung-mit-dem-impfstoff-von-astrazeneca/>)
- AWMF online: Leitlinien zu Zerebral Sinus- und Venenthrombose(<https://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/030-098.html>)

부록 2 아스트라제네카 코로나19 백신 의약품 안전성 서한



식품의약품안전처

의약품 안전성 서한

2021. 4. 8.

아스트라제네카社 코로나 19 백신 안전성 정보

□ 개요

- 정보원 : 유럽의약품청(EMA)
- 요지 : 유럽의약품청(EMA)의 약품감시 위해평가 위원회(PRAC)는 아스트라제네카 코로나19 백신과 혈소판감소를 동반한 흔치 않은 혈액 응고와 잠재적 연관성을 확인했다고 발표함

□ 주요내용

- EMA의 약품감시 위해평가 위원회(PRAC)는 혈소판감소를 동반한 흔치 않은 혈액 응고가 아스트라제네카 코로나19 백신의 매우 드문 부작용으로 포함돼야 한다고 발표함
- 혈소판감소가 동반된 흔치 않은 혈액 응고 보고 사례 대부분은 60세 미만 여성에서 백신 접종 후 2주 이내에 발생했음
 - 현재 가용한 증거에 기반할 때, 특정 위험 요인은 확인되지 않았음
- 혈전은 뇌정맥(뇌정맥동혈전증, CVST), 복부 정맥(내장정맥혈전증, splanchnic vein thrombosis) 및 동맥에서 혈소판감소증과 함께 발생하며 때로는 출혈을 동반함
 - PRAC은 '21.3.22일까지 보고된 뇌정맥동혈전증 62건과 내장정맥혈전증 24건에 대해 검토하였으며, 이 중 18건은 치명적이었음
 - 주로 유럽경제지역(EEA)과 영국(UK)에서 보고되었으며 이 지역에서 2,500만명이 동 백신을 투여받았음
- 혈소판감소를 동반한 혈액 응고는 매우 드물게 보고되었으며, 코로나19를 예방하는 동 백신의 전반적인 유의성은 부작용의 위험성을 상회함

- 보건의료전문가들이 혈소판감소를 동반한 혈액 응고의 징후를 인지하여 조기에 치료하면 환자들의 회복과 합병증을 예방하는데 도움을 줄 수 있음
- 식품의약품안전처는 보건의료전문가 및 백신 접종 대상자에게 관련 정보를 제공하기 위하여 안전성 서한을 배포하며

- 국내외 이상사례 현황 및 안전성 정보를 종합하여 전문가 자문을 거쳐 관련 주의사항 등을 제품설명서에 추가하는 등 필요한 조치를 취할 예정임

□ 대상품목

- 품목명 : 한국아스트라제네카코비드19백신주 (사스코로나바이러스2 바이러스벡터백신)
- 업체명 : 한국아스트라제네카(주)

□ 전문가를 위한 정보

- EMA에서 아스트라제네카 코로나19 백신을 접종받은 사람들에서 발생한 혈소판감소를 동반한 혈액 응고 사례(일부 사례에서 출혈 동반)들에 대해 검토하였음
- 이러한 매우 드문 유형의 혈전증에는 뇌정맥동혈전증, 내장정맥혈전증 등 흔치 않은 부위의 정맥 혈전증 및 동맥 혈전증이 포함됨
 - 대부분의 사례들은 60세 미만 여성에서 1회차 접종 후 2주 이내에 발생했으며, 2회차 접종과 관련된 경험은 제한적임

부록 3 아스트라제네카 코로나19 백신 안내문 - 접종 대상자

- 혈소판감소를 동반한 혈액 응고의 기전 중 하나는 면역 반응이며 헤파린으로 치료받은 환자에서 간혹 나타나는 질환(헤파린 유도성 저혈소판증, heparin induced thrombocytopenia, HIT)과 유사함. 현재 특정 위험 요인을 확인하는 것은 가능하지 않음
- 보건의료전문가들은 백신을 접종받은 사람에게 혈전색전증과 혈소판감소증의 징후 및 증상에 주의를 기울여 해당 환자들을 신속하게 치료할 수 있도록 해야 함
- 백신을 접종받은 사람들에게 다음 증상이 나타나면 즉시 진료를 받도록 알려주시기 바람
 - 혈전증의 증상(숨참, 가슴통증, 다리 부종, 지속적인 복통)
 - 신경학적 증상(심각하고 지속적인 두통, 또는 시야 장애 등)
 - 주사 부위 이외의 부위에 접종 후 며칠 뒤 점상출혈
- EMA는 백신의 유효성이 위험성을 여전히 상회하며, 코로나19 예방과 입원 및 사망 감소에 효과적이라고 평가하였음

- 신경학적 증상(심각하고 지속적인 두통 또는 호린 시야)
- 주사부위 이외 부위의 피부에 점상출혈

보다 자세한 내용은 식약처 홈페이지를 참고하여 주십시오.

문의처
식품의약품안전처 홈페이지 : www.mfds.go.kr 정책 정보 > 위해정보 > 의약품위해정보 > 의약품 안전성서한
담당부서 : 식품의약품안전처 바이오의약품질관리과 전화 : 043-719-3660 팩스 : 043-719-3650

□ 백신 접종 대상자를 위한 정보

- 백신 접종 후 혈소판감소를 동반한 흔치 않은 혈액 응고 사례가 발생하였음
- 이러한 사례의 발생 확률은 매우 낮으나, 증상 발생 시 신속하게 진료를 받아 회복 및 합병증을 예방할 수 있도록 증상을 인지하시기 바람
- 아스트라제네카 코로나19 백신을 접종받은 후 몇 주 안에 다음 증상이 나타나면 즉시 진료를 받으시기 바람
 - 숨참
 - 가슴통증
 - 다리 부종
 - 지속적인 복통

1. 예방접종 후 이렇게 하시면 도움이 됩니다.

- 예방접종 후 접종부위 부기, 통증이 있는 경우 깨끗한 마른 수건을 대고 그 위에 냉찜질 하세요.
- 예방접종 후 미열이 있는 경우 수분을 충분히 섭취하고 휴식을 취하세요.
- 예방접종 후 발열이나 근육통 등으로 불편함이 있는 경우 해열진통제를 복용하시면 도움이 됩니다.
 - 예방접종 전에 미리 아세트아미노펜 성분의 해열진통제를 준비하고, 예방 접종 후 몸살 증상이 있으면 해열 진통제를 복용하세요.

2. 다음과 같은 경우에는 의사의 진료를 받으세요.

- 접종부위 부기, 통증, 발적이 48시간 이후에도 악화되는 경우
- 코로나19 예방접종 후 4주 이내에 호흡곤란, 흉통, 지속적인 복부 통증, 다리의 부기와 같은 증상이 나타난 경우
- 코로나19 예방접종 후 심한 또는 2일이상의 지속적인 두통이 발생하며, 진통제에 반응하지 않거나 조절 되지 않는 경우 또는 시야가 흐려지는 경우
- 코로나19 예방접종 후 갑자기 기운이 떨어지거나 평소와 다른 이상 증상이 나타난 경우
- 코로나19 예방접종 후 접종부위가 아닌 곳에서 멍이나 출혈이 생긴 경우

3. 다음과 같은 경우에는 119에 신고하거나 응급실을 방문하세요.

- 예방접종 후 숨쉬기 곤란하거나 심하게 어지러운 경우
- 입술, 얼굴이 붓거나 온몸에 심한 두드러기 증상이 나타나는 경우
- 갑자기 의식이 없거나 쓰러진 경우

부록 4 일반적인 혈전증/백신 유발 혈전증 비교

<코로나19 예방접종추진단 이상반응조사지원팀/혈액응고자문단 4.12.>

	일반적인 혈전증		AZ 백신 유발 특이 혈전증															
	동맥혈전증 (Arterial Thrombosis)	정맥혈전증(VTE=Venous Thromboembolism)	-혈소판감소가 동반된 특이부위 혈전증 VVIPIT or TTS-															
혈전발생장소	동맥혈이 흐르는 곳(심장에서 나가는 혈관) -뇌동맥: 뇌졸중 -심장(관상동맥): 협심증/심근경색증 -다리동맥: 말초동맥질환(하지)	정맥혈이 흐르는 곳(심장으로 혈액들어가는 혈관) -폐동맥: 폐색전증 -하지 심부정맥: 심부정맥혈전증	동맥, 정맥에 모두 발생할 수 있지만, 백신접종과 관련하여 증가한 부위는 주로 특이 부위 정맥에 발생한 정맥혈전증임 : CVST(뇌정맥혈전증), 내장동맥혈전증															
발생 빈도	서양과 동양이 유사함 주로 50대 이상에서 발생하며, 인구 10만명 당 1년에 50-150명 발생	유럽: 인구 10만명 당 1년에 150명 정도 한국: 인구 10만명 당 1년에 50명 정도 발생	유럽: AZ백신접종 100만 건 당 5건 ~ 10만명 당 1-2건 한국: AZ백신접종 100만 건 당 1.1건(현재 1건) (2021년 4월 10일 현재)															
호발연령	심혈관계위험인자가 있는 50대 이상에서 발생 증가, 연령이 증가할수록 증가함	한국-50대 미만 10만명 당 1년에 5-10건 미만 -60대 10만명 당 1년에 100건 -70대 이상 10만명 당 1년에 200-400건	전 연령 층에 골고루 발생하지만, 특히 60대 미만 여성 (여성:남성 = 2-3:1인 경우)에만 백신 접종 시 유의하게 연관성 있음															
위험인자	심혈관계위험인자 : 나이(남자>45세, 여자>55세), 고혈압, 이상지질혈증, 당뇨병, 흡연, 비만, 운동부족, 조기관상동맥의 가족력, 과거력 등 (위험인자 개수가 많을수록 위험도 증가)	1) 혈액효소의 경계 -혈동저하(와병)/수술이나 임원상태 -하지의 골절 후 수술이나 캐스트 착용 -장시간 비행, 탈수에 의한 혈액 점도 증가 2) 혈관손상 : 매우 드물(하지 정맥 수술 등) 3) 혈액응고기능 이상 (혈전호발경향) -선천적: 항트롬빈결핍증, C 혹은 S 단백질결핍증 -후천적: 항인지질항체 증후군, 활동성 악성종양(암)	EMA 최종 보고 상 나이, 연령 등 특정 호발 위험인자를 찾을 수는 없었음. * EMA의 혈전증 증가 보고 (Signal)에 대한 판단과평요약 <table border="1" style="width: 100%;"> <thead> <tr> <th>날짜</th> <th>단계</th> <th>주요 내용</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>'21/03/12</td> <td>분석시작</td> <td>혈전증 증가에 대한 조사 시작</td> </tr> <tr> <td>'21/03/18</td> <td>1차보고</td> <td>전체 혈전증 증가와는 관계없음 확인함</td> </tr> <tr> <td>'21/03/31</td> <td>2차보고</td> <td>특이부위 혈전증 증가 가능성을 확인함</td> </tr> <tr> <td>'21/04/07</td> <td>최종</td> <td>혈소판감소가 동반된 특이부위혈전증 (Unusual blood clots with low blood platelets)의 경우에 한하여 매우 드문 부작용으로 연관성 인정</td> </tr> </tbody> </table> <p>모든 단계에서 백신의 이득이 위험을 상회한다는 점은 반복 확인함 EMA confirms overall benefit-risk positive</p>	날짜	단계	주요 내용	'21/03/12	분석시작	혈전증 증가에 대한 조사 시작	'21/03/18	1차보고	전체 혈전증 증가와는 관계없음 확인함	'21/03/31	2차보고	특이부위 혈전증 증가 가능성을 확인함	'21/04/07	최종	혈소판감소가 동반된 특이부위혈전증 (Unusual blood clots with low blood platelets)의 경우에 한하여 매우 드문 부작용으로 연관성 인정
날짜	단계	주요 내용																
'21/03/12	분석시작	혈전증 증가에 대한 조사 시작																
'21/03/18	1차보고	전체 혈전증 증가와는 관계없음 확인함																
'21/03/31	2차보고	특이부위 혈전증 증가 가능성을 확인함																
'21/04/07	최종	혈소판감소가 동반된 특이부위혈전증 (Unusual blood clots with low blood platelets)의 경우에 한하여 매우 드문 부작용으로 연관성 인정																
발생기전	주된 혈전(blood clot/thrombus)의 발생기전은 혈소판 응집(platelet aggregation)임. 상기 다수의 위험인자가 있는 상태로 10년 이상 경과한 이후에 동맥경화증의 진행으로 발생하는 양상. 동맥경화반의 불안정성으로 동맥경화반 파열(Atherosclerotic Plaque rupture)가 발생하면 급성으로 악화할 수 있음	기존에 혈전호발경향이 있는 상태에서, 혈류정체가 악화되는 등 1) ~ 3) 여러 인자가 복합되었을 때 발생확률 증가함. 주된 혈전(blood clot/thrombus)의 발생기전은 혈액응고(coagulation)임 폐색전증/심부정맥혈전증 환자의 1/3에서는 강력한 위험인자(암, 하지골절, 중환자실 입원 등)이 발견되고, 1/3에서는 활동저하/임원/염증 등 내과계 중간정도 위험인자가 발견되며, 1/3은 초기에 위험인자가 발견되지 않을 수 있음. 전체 환자의 약 10%에서는 후천적 혹은 선천적 혈전호발경향이 동반 진단될 수 있음	전체 특이부위 혈전증 (CVST 혹은 내장정맥혈전증)환자의 약 1/3-1/2에서 혈소판 감소증이 동반될 수 있으며, 혈소판 감소증이 동반된 경우에는 백신과 연관된 자가면역질환 추정 (기초에 약물 유발 질환으로 알려진 헤파린 유도 혈소판감소증과 발생기전 유사함) * 혈소판 감소증이 동반된 특이 부위 혈전증의 진단명 현재 아래의 2가지 용어가 있으므로, 추후 진단명 통일과정 필요 VIPIT(백신유발 혈전성 면역 혈소판감소증-독일 제안) =Vaccine-Induced Prothrombotic Immune Thrombocytopenia TTS (혈전-혈소판감소 증후군-영국 제안) =Thrombosis with Thrombocytopenia Syndrome															

	일반적인 혈전증		AZ 백신 유발 특이 혈전증
	동맥혈전증 (Arterial Thrombosis)	정맥혈전증(VTE=Venous Thromboembolism)	-혈소판감소가 동반된 특이부위 혈전증 VVIPIT or TTS-
의심하는 증상	뇌졸중: 갑자기 생긴 신경학적 증상(한쪽 팔다리가 안 움직이거나 복시, 말을 할 수 없음 등) 협심증/심근경색증: 운동 시 지속되는 빠른한 양상의 가슴통증. 수분(협심증)에서 20분 이상(심근경색증) 지속될 수 있음 말초동맥질환(하지): 50-100미터도 걷기 전에 한쪽 혹은 양쪽 다리 통증. 급성 동맥폐쇄인 경우 갑자기 다리 색깔이 파랗거나 하얗게 변하고 가만히 있어도 심한 통증	심부정맥혈전증 : 수시간이상-수일에 걸쳐, 주로 한쪽 다리에서 발등-발목-종아리-허벅지 순서로 점차로 진행되는 부종 혹은 통증. 수주에 걸쳐 만성적으로 천천히 진행되는 경우 증상이 없을 수 있음 폐색전증 : 2/3이상에서 먼저 심부정맥혈전증(상기증상)이 있는 상태에서 갑자기 다리의 혈전이 폐동맥으로 색전되어 발생. 정확한 시간을 알 수 있을 정도로 갑자기 숨이 차는 경우가 많고, 짧은 시간 의식소실이 있을 수 있음. 일부 가슴통증이 동반될 수 있음	CVST: AZ백신 접종 후 4일-21일 정도에 진통제로 조절되지 않는 극심한 두통, 진행성 두통. 경련이나 시야장애, 구토(뇌압상승)가 동반될 수 있음 내장정맥혈전증: 일상적인 배탈이 생겼을 때 간헐적으로 복통이 있다. 호전되었다가 반복되는 것과는 다르게, 아주 극심한 배꼽주위 복통이 지속될 수 있음 혈소판감소증이 동반된 경우(한국에서는 발생하지 않았음): 부딪히지 않고, 백신 접종부위가 아닌 다른 부위에 작은 반점과 같은 출혈(빨간 점)이 다수 발생할 수 있거나, 출혈경향이 심해질 수 있음
초기 진단 검사	뇌졸중: (신경과)의사의 신경학적 신체검진 협심증/심근경색증: 12유도 심전도 및 심근효소 혈액 검사(Troponin I 혹은 Troponin T) 말초동맥질환(하지): 하지의 동맥 주행을 따라 맥박을 촉진	-가능성이 높지 않은 경우: D-dimer (D이합체) 검사의 증가 -가능성이 중등도 이상인 경우: 바로 아래 영상검사 진행	일반혈액검사 : 혈소판감소증 (<150K) 확인 목적 D-dimer(D이합체) > 4000 mcg/L 및 응고검사(coagulation panel)
확진 진단 검사	뇌졸중: 뇌 영상 검사 (diffusion MRI +/- CT) 협심증/심근경색증: 관상동맥조영술 혹은 관상동맥 CT +/- 심장조영과검사 말초동맥질환(하지) : 하지동맥도플러 초음파 혹은 하지동맥 조영제 CT	심부정맥혈전증 : 하지정맥압파 초음파 혹은 하지정맥 조영제 CT 폐색전증: 폐동맥(흉부) 조영제 CT, 에후판정/치료방침 결정을 위한 심장초음파 검사 및 트로포닌 검사	*혈전(영상검사)과 혈소판감소(<150K)가 동시에 있어야 함 ①혈전의 진단 -CVST: 뇌 영상 검사 (MRI 혹은 CT) -내장정맥혈전증: 복부영상검사(복부 조영제 CT) ②혈소판감소증(<150K) → PF4헤파린항체 검사 -혈소판 감소증이 없는 경우 PF4 헤파린 항체 검사를 할 필요 없음
치료방법	뇌졸중: 급성기에 적용이 되면 혈전용해제(증상 발생 6시간 이내), 항혈소판제제를 포함한 약물요법 협심증/심근경색증: 관상동맥성형술(스텐트삽입), 항혈소판제제를 포함한 약물요법, 관상동맥위축술. 급성기에 ST분절상승 심근경색증이며 증상발생 12시간 이내인 경우 혈전용해제 주사 혹은 일차적 관상동맥성형술. 말초동맥질환(하지): 항혈소판제제를 포함한 약물요법, 중상이 심한 경우 하지말초동맥성형술(중선확장 혹은 스텐트 삽입), 시술이 불가능한 경우 적용에 따라 말초동맥우회수술	모든 정맥혈전증(폐색전증/심부정맥혈전증) - 항응고제 최소 3개월-6개월 투약 공통 - 새로운 항응고제인 리바록사반, 아픽사반, 에독사반, 다비가트란 등이 와파린보다 우선적으로 권고됨 - 초기 5-7일간은 저분자량헤파린 피하주사를 할 수 있음 심부정맥혈전증 -증상이 심한 장골정맥부위인 경우 카테터를이용한 혈전용해술 시행 (전체 환자 10% 미만)할 수 있음 -일상적인 하대정맥혈 삽입술은 권고되지 않음 폐색전증 : -소크/심정지 등이 동반된 증중(전체 5%)인 경우 혈전용해술이나 수술시행 인공호흡기사용 -대부분의 폐색전증 : 항응고요법만 3-6개월 시행	특이 부위 정맥혈전증 공통 (CVST/내장정맥혈전증) -일반적인 정맥혈전증과 동일한 항응고제요법을 3개월-6개월간 시행(한국: 2021-04-12 현재 CVST 1건 발생) 혈소판감소증이 동반된 혈전증 (VIPIT or TTS)= ① AND ② (한국 : 2021-04-12 현재 발생 없음) -항PF4 항체검사 양성 혹은 음성 확인 전에 헤파린 주사 금지, 혈소판 수혈 금지, 혈전증 치료 목적으로 새로운 경우 항응고제(리바록사반, 아픽사반, 에독사반, 다비가트란) 투약을 허가하, 주사제제로 비헤파린성항응고제(아가트란) 사용 중증 VIPIT 혹은 TTS (① AND ②) : 심한 정맥 혹은 동맥혈전증과 심한 출혈경향이 있는 혈소판감소증이 동반된 증중 사례 시 항글로불린 정맥주사(Ig/kg 고용량)를 2일간 연속투여 고려 - 국내 100g/한병 제제가 일반적임) *희귀 증중질환으로 (중증) VIPIT or TTS 진단 및 치료의 경우 해당 질환 진료 경험이 있는 혈액응고전문(혈액내과 전문의)에게 진료 의뢰하는 것이 권고됨

	일반적인 혈전증		AZ 백신 유발 특이 혈전증 -혈소판감소가 동반된 특이부위 혈전증 VIPIT or TTS-
	동맥혈전증 (Arterial Thrombosis)	정맥혈전증(VTE=Venous Thromboembolism)	
예후	중증도에 따라 다름 일반적으로는 뇌졸중: 사망은 적지만, 신경학적 후유증이 남을 수 있음 협심증/심근경색증: 평균적인 입원 사망률은 10% 전후임 말초동맥질환(하지): 사망은 적지만, 급성동맥폐쇄인 경우 6시간 이내에 혈류개통을 하지 않는 경우 하지절단을 할 가능성이 높아짐	심부정맥혈전증: 폐색전증이 합병되지 않으면 사망은 적음. 급성기 항응고요법(3-6개월 항응고제복용)을 한 이후에도 하지의 부종 통증등이 남아있는 만성혈전후증후군(Post-thrombotic syndrome)의 발생 가능성이 장골/대퇴정맥 부위인 경우 30-50%, 오금정맥이하인 경우 10% 이하로 발생할 수 있음 폐색전증: 중증인 경우 사망률이 20-30%이상일 수 있지만 전체 중 5% 미만의 빈도이며, 통상적인 폐색전증의 입원 사망률은 2-3%임. 드물게 3-6개월 항응고요법을 한 이후에 만성혈전색전성폐동맥고혈압(CTEPH: chronic thromboembolic pulmonary hypertension)이 후유증으로 남을 수 있음(2-3%)	CVST/내장정맥혈전증 환자 전체는 유럽 AZ접종 2500만 접종 이후 각각 62건/24건 발생으로 100만 접종당 2.5/1.0건 정도의 발생이며, 총 86건 중 18명 사망으로 치사율은 20% 정도임. 사망하는 경우는 단순 특이부위 혈전증이 아닌 특이부위혈전증과 혈소판감소증이 동시에 있는 (CVST/내장정맥혈전증 + 혈소판감소증) 경우에 대부분 발생하였음. 국내에서는 백신관련 특이혈전증은 총 916,119건의 AZ접종 이후 1건만 발생하였으며 (100만 접종당 1.1건), 혈소판 감소증이 동반되어 있지 않아, VIPIT or TTS가 아닌 CVST이며, 1주일간의 입원 치료 후 증상 호전되어 퇴원한 바 있음 (2021년 4월 10일 현재) 문헌 보고 상 일반적인 희귀 CVST의 치명율을 10% 정도임
아스트라제네카 코로나백신과의 연관성	백신 접종을 하지 않은 기간의 발생율에 비하여 유의한 증가 없이 비슷한 발생으로 연관성 없음	백신 접종을 하지 않은 기간의 발생율에 비하여 유의한 증가 없이 비슷한 발생으로 연관성 없음(오히려 백신접종 후 발생빈도가 줄어든 양상임: 유럽경제지구 EEA 관찰기간 2주동안 예상발생이 인구 10만명 당 577.64건에서 백신접종기간 실제 발생은 182건으로 일반적인 전체 혈전색전증(Embolic and thrombotic event)은 68%감소하였음(0.32, 95%CI 0.27-0.36)	유럽전체를 대상으로 한 EMA분석 상 백신접종을 하지 않은 기간과 비교하였을 때 유의한 증가가 관찰되어 혈소판감소가 동반된 특이부위 혈전증 (Unusual blood clots with Low blood platelets = VIPIT or TTS)에 대하여 매우 드문 AZ백신관련 부작용으로 최종 판단됨 (strong association, very rare side effect). 백신의 전반적인 이득이 위험보다 상회하므로, 매우 드문 부작용이 있음에도, 코로나감염 예방을 위한 효과와 안전성이 입증된 아스트라제네카 백신접종을 지속하는 것을 권고함. 각 나라별로는 EMA의 최종판단과 함께 나라별 코로나감염률/사망률, 백신의 수급, 병실 가용성 등을 종합적으로 고려하여 백신스케줄을 조절 할 수 있음.

참고문헌

- 1) Pai M, Schull M, Razak F, et al. **Vaccine-induced prothrombotic immune thrombocytopenia VIPIT** following AstraZeneca COVID-19 vaccination: interim guidance for healthcare professionals in emergency department and inpatient settings. *Science Briefs of the Ontario COVID-19 Science Advisory Table*. 2021;1(21). <https://doi.org/10.47326/ocsat.2021.02.21.1.0>
- 2) EMA/PRAC/157045/2021 24 March 2021. Signal assessment report on embolic and thrombotic events (SMQ) with COVID-19 Vaccine (ChAdOx1-S[recombinant])–COVID-19 Vaccine AstraZeneca https://www.ema.europa.eu/en/documents/prac-recommendation/signal-assessment-report-embolic-thrombotic-events-smq-covid-19-vaccine-chadox1-s-recombinant-covid_en.pdf
- 3) AstraZeneca's COVID-19 vaccine: EMA finds possible link to very rare cases of unusual blood clots with low blood platelets <https://www.ema.europa.eu/en/news/astrazenecas-covid-19-vaccine-ema-finds-possible-link-very-rare-cases-unusual-blood-clots-low-blood>
- 4) Vaxzevria, COVID-19 Vaccine (ChAdOx1-S [recombinant]) https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/vaxzevria-previously-covid-19-vaccine-astrazeneca-epar-product-information_en.pdf
- 5) Proposed Brighton Collaboration process for developing a standard case definition for study of new clinical syndrome X, as applied to **Thrombosis with Thrombocytopenia Syndrome (TTS)** <https://brightoncollaboration.us/wp-content/uploads/2021/04/TTS-Case-Finding-and-Definition-Process.v1.0-1-1.pdf>