Korean J Gastroenterol Vol. 78 No. 2, 117-128
https://doi.org/10.4166/kjg.2021.110
pISSN 1598-9992 eISSN 2233-6869

REVIEW ARTICLE

성인 염증성 장질환 환자에서의 SARS-CoV-2 백신 접종: 전문가 합의 권고문

이유진[1,*], 김성은[2,*], 박용은[3], 장지영[4], 송현주[5], 김덕환[6], 양영주[7], 김병창[8], 이재곤[9], 양희찬[10], 최미영[11], 명승재[12], 대한장연구학회 가이드라인 위원회

계명대학교 의과대학 동산의료원 소화기내과[1], 이화여자대학교 의과대학 이대목동병원 소화기내과[2], 인제대학교 의과대학 해운대백병원 소화기내과[3], 이화여자대학교 의과대학 이대서울병원 건진의학과[4], 제주대학교 의과대학 제주대학교병원 소화기내과[5], CHA 의과학대학교 분당차병원 소화기센터[6], 한림대학교 의과대학 한림대학교 춘천성심병원 소화기내과[7], 국립암센터 대장암센터[8], 한림대학교 의과대학 한림대학교 동탄성심병원 소화기내과[9], 전북대학교 의과대학 전북대학교병원 소화기내과[10], 한국보건의료연구원 임상근거연구팀[11], 울산대학교 의과대학 서울아산병원 소화기내과[12]

SARS-CoV-2 Vaccination for Adult Patients with Inflammatory Bowel Disease: Expert Consensus Statements by KASID

Yoo Jin Lee[1,*], Seong-Eun Kim[2,*], Yong Eun Park[3], Ji Young Chang[4], Hyun Joo Song[5], Duk Hwan Kim[6], Young Joo Yang[7], Byung Chang Kim[8], Jae Gon Lee[9], Hee Chan Yang[10], Miyoung Choi[11], Seung-Jae Myung[12] and The Clinical Practice Guideline Committee of the Korean Association for the Study of the Intestinal Diseases

Division of Gastroenterology and Hepatology, Department of Internal Medicine, Dongsan Medical Center, Keimyung University School of Medicine[1], Daegu; Division of Gastroenterology, Department of Internal Medicine, Ewha Womans University Mokdong Hospital, Ewha Womans University College of Medicine[2], Seoul; Division of Gastroenterology, Department of Internal Medicine, Haeundae Paik Hospital, Inje University College of Medicine[3], Busan; Department of Health Promotion Medicine, Ewha Womans University Seoul Hospital, Ewha Womans University College of Medicine[4], Seoul; Division of Gastroenterology, Department of Internal Medicine, Jeju National University Hospital, Jeju National University College of Medicine[5], Jeju; Digestive Disease Center, CHA Bundang Hospital, CHA University[6], Seongnam; Division of Gastroenterology, Department of Internal Medicine, Hallym University Chuncheon Sacred Heart Hospital, Hallym University College of Medicine[7], Chuncheon; Center for Colorectal Cancer, National Cancer Center[8], Goyang; Division of Gastroenterology, Department of Internal Medicine, Hallym University Dongtan Sacred Heart Hospital, Hallym University College of Medicine[9], Hwaseong; Division of Gastroenterology and Hepatology, Department of Internal Medicine, Jeonbuk National University Hospital, Jeonbuk National University Medical School[10], Jeonju; Division of Healthcare Technology Assessment Research, National Evidence-based Healthcare Collaborating Agency[11], Seoul; Department of Gastroenterology, Asan Medical Center, University of Ulsan College of Medicine[12], Seoul, Korea

Coronavirus disease 2019 (COVID-19), caused by the novel coronavirus, is threatening global health worldwide with unprecedented contagiousness and severity. The best strategy to overcome COVID-19 is a vaccine. Various vaccines are currently being developed, and mass vaccination is in progress. Despite the very encouraging clinical trial results of these vaccines, there is insufficient information on the safety and efficacy of vaccines for inflammatory bowel disease (IBD) patients facing various issues. After reviewing current evidence and international guidelines, the Korean Association for the Study of Intestinal Diseases (KASID) developed an expert consensus statement on COVID-19 vaccination issues for Korean IBD patients. This expert consensus statement emphasizes that severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) vaccination be strongly recommended for IBD patients, and it is safe for IBD patients receiving immunomodulatory therapy. **(Korean J Gastroenterol 2021;78:117-128)**

Received July 21, 2021. **Accepted** August 1, 2021.
This is an open access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.
Copyright © 2021. Korean Society of Gastroenterology.

교신저자: 명승재, 05505, 서울시 송파구 올림픽로 43길 88, 울산대학교 의과대학 서울아산병원 소화기내과
Correspondence to: Seung-Jae Myung, Department of Gastroenterology, Asan Medical Center, University of Ulsan College of Medicine, 88 Olympic-ro 43-gil, Songpa-gu, Seoul 05505, Korea. Tel: +82-2-3010-3917, Fax: +82-2-476-0824, E-mail: sjmyung@amc.seoul.kr, **ORCID:** https://orcid.org/0000-0003-0585-4016

Financial support: None. Conflict of interest: None.

* These authors contributed equally to this work as first authors.

이 종설은 The Korean Journal of Gastroenterology와 Intestinal Research (in English)에 공동 발간됨(This article is co-published by The Korean Journal of Gastroenterology and Intestinal Research (in English) to facilitate widespread distribution).

Key Words: COVID-19 vaccines; SARS-CoV-2; COVID-19; Inflammatory bowel diseases

서 론

2019년 중국 우한에서 발생한 coronavirus는 severe acute respiratory syndrome coronavirus-2 (SARS-CoV-2)로 명명하며, SARS-CoV-2 감염으로 인해 발생한 호흡기 감염병을 코로나바이러스감염증-2019 (coronavirus disease 2019, COVID-19)라고 한다. 현재 COVID-19는 전 세계적으로 1억 8천만 명 이상의 사람들이 감염되어 2021년 7월 6일 현재 3,985,022명이 사망하였다.[1] COVID-19의 대유행은 전 세계적으로 사회의 모든 부분에 중대한 영향을 미쳤으며, 특히 고령 환자, 면역기능 저하 환자, 기저 질환을 가진 환자는 중증 감염 및 사망에 이를 가능성이 높다고 알려져 있다.

염증성 장질환(inflammatory bowel disease, IBD)은 크론병과 궤양성 대장염을 포함하는 만성 염증성 면역매개 장질환으로 전 세계적으로 그 유병률이 증가하고 있다.[2,3] 한국에서의 궤양성 대장염의 유병률은 인구 10만 명당 76.66명, 크론병의 유병률은 인구 10만 명당 31.59명으로 추정된다.[4] 면역매개 장질환이므로 IBD 환자들은 종종 면역을 조절하는 약제로 치료받게 되며, 코르티코스테로이드, thiopurine, methotrexate, cyclosporine과 같은 면역조절제, 항 tumor necrosis factor (anti-TNF), 항 integrin, 항 interleukin과 같은 생물학제제 혹은 Janus kinase (JAK) inhibitors (tofacitinib)과 같은 소분자 물질 등이 이에 해당된다. 면역 조절 치료 중인 환자들은 일반적으로 중증 감염 혹은 기회 감염에 좀 더 취약할 수 있음이 잘 알려져 있다.[5,6] 또한, IBD 환자의 약 30%는 고령이며, 당뇨병, 고혈압 등의 기저 질환을 동반한 환자도 1/3에 이르기 때문에 이러한 중증 COVID-19의 고위험 요인을 가지고 있는 경우, 감염 예방 및 치료에 더욱 주의를 요한다.[7,8]

COVID-19 대유행이 시작된 이후, 전 세계적으로 COVID-19를 극복하기 위한 SARS-CoV-2 백신의 개발이 신속하게 진행되었다. 꾸준한 노력의 결과 현재 바이러스 벡터 백신, mRNA 백신, 합성항원 백신 등 다양한 종류의 백신이 개발되었고, 국내에서 접종 중이거나 향후 도입될 예정이다.[9] 백신의 임상 연구 결과 및 임상 현장에서 분석된 SARS-CoV-2 백신의 예방 효과는 좀 더 장기간의 결과를 추적해야 하나, 현재까지 백신 투여가 상당히 진행된 국가에서의 통계 보고들을 살펴보면 신규 COVID-19 확진자 수가 두드러지게 감소하고, 특히 중증 감염이나 사망자의 감소 추세가 더욱 뚜렷하게 나타나고 있다.[10,11]

Table 1. Consensus Statements on SARS-CoV-2 Vaccination for Adult IBD Patients by KASID

채택 합의 권고문	권고 강도 (mean)	표준편차 (SD)	변이 계수 (CV)
1. 염증성 장질환 환자들에게 SARS-CoV-2 백신 접종은 적극적으로 권고한다.	8.5	0.60	0.07
2. 현재 정부의 백신 접종 정책에 따라 비생백신 접종(non-live vaccination)이 진행되고 있으며, 비생백신 접종으로 인해 염증성 장질환 환자에서 SARS-CoV-2 감염 위험이 증가하거나 염증성 장질환이 악화된다는 근거는 없다. 부작용 발생에 대해서는 일반 인구 집단에서와 동일한 정도의 주의가 필요하다.	8.3	0.59	0.07
3. 생물학제제, 소분자약물을 포함하여 면역기능을 저하시키는 약물 치료 중인 염증성 장질환 환자에게도 SARS-CoV-2 백신 접종은 권고되어야 하며 안전하다.	8.0	0.70	0.09
4. 생물학제제로 치료 중인 염증성 장질환 환자는 약제 투여 시기와 무관하게 SARS-CoV-2 백신 접종이 가능하다.	7.7	0.76	0.10
5. 염증성 장질환 환자에서 치료 약제에 따라 SARS-CoV-2 백신의 효과는 다소 차이가 있을 수 있다.	8.3	0.67	0.08
6. 고용량 전신 스테로이드 치료 중인 염증성 장질환 환자는 SARS-CoV-2 백신의 효과가 감소될 수 있으므로 접종의 적절한 시기에 대해 의료진과 상담 및 조율이 필요하다.	8.2	0.78	0.10
7. 염증성 장질환 환자는 COVID-19 대유행 시기에도 인플루엔자와 폐렴구균에 대한 예방접종을 적극적으로 권고한다.	8.6	0.55	0.06
8. SARS-CoV-2 백신 접종 후에도 감염 예방을 위해 개인 위생을 철저히 하고 방역지침을 준수하여야 한다.	8.9	0.43	0.05
9. 임신한 염증성 장질환 환자에서의 SARS-CoV-2 백신 접종은 정부의 백신 접종 정책에 따라 일반 인구 집단 내 임산부에서와 동일하게 권고한다.	7.9	0.71	0.09
10. 수유 중인 염증성 장질환 환자에서 SARS-CoV-2 백신 접종은 정부의 백신 접종 정책에 따라 일반 인구 집단 내 수유부에서와 동일하게 권고한다.	7.9	0.71	0.09
11. 임신을 계획 중인 염증성 장질환 환자는 임신 전 SARS-CoV-2 백신을 접종할 것을 권고하지만, 백신 접종을 위해 임신을 미루지 않도록 한다.	7.8	0.84	0.11

The response scale is a 9-Likert scale, ranging from 1 point 'strongly disagree' to 9 points 'strongly agree', and the closer to 9, the higher strength of agreement; CV=SD/mean.
SARS-CoV-2, severe acute respiratory syndrome coronavirus 2; KASID, the Korean Association for the Study of Intestinal Diseases; IBD, inflammatory bowel disease; COVID-19, corona virus disease 19; SD, standard deviation; CV, coefficient of variation.

하지만 현재까지 진행된 대부분의 백신 임상 연구에서는 면역매개 질환, 자가면역 질환과 면역억제제를 사용 중인 환자는 제외되었기 때문에 이들 환자에서 SARS-CoV-2 백신 접종의 효과와 안전성에 대한 근거가 부족하여 환자들뿐만 아니라 의료진들도 혼란스러운 상황이다. 국내에서는 2021년 2월 26일부터 의료진 대상 접종을 시작으로 SARS-CoV-2 백신이 순조롭게 진행 중이며, 백신 접종을 앞둔 IBD 환자들이 점차 증가함에 따라 임상 현장에서의 우려와 문의가 급증하고 있다. 이에 대하여 장연구학회는 IBD 환자에서 SARS-CoV-2 백신에 대한 현재까지의 연구 결과들과 해외 백신 관련 가이드라인들을 최대한 조사하고 이로부터 임상 진료에서 중요하게 다루어져야 하는 이슈들을 정리하여 국내 IBD 임상 전문가들의 검토를 거쳐 전문가 합의문을 작성하였다.

합의를 위해 수정 델파이 방법을 사용하였으며, 1차 합의를 위하여 국내 IBD 임상 전문가들에게 이메일로 각 권고안별 근거 자료들과 함께 동의 정도를 묻는 9-Likert scale의 자가보고형 설문지 조사를 하였다. 응답 척도는 1점이 '전혀 동의하지 않는다'에서 9점 '매우 동의한다'까지이며, 동의 점수의 표준편차를 평균으로 나눈 변이계수(coefficient of variation)가 0.5 미만이면 권고안으로 채택하였다. 국내 IBD 임상 전문가 40명이 합의에 참여하였으며, 1차 합의 답변에서 채택되지 못한 답변들에 대해서는 수정을 거쳐 2차 합의를 하는 것으로 계획하였으나 1차 합의에서 11개의 합의 권고안 모두 변이계수의 기준에 적합하였다. 다만, 소수의 전문가 의견이 더라도 합리적인 수정 제안에 대해 개발 실무진 내부 논의를 거쳐 수정 후, 다시 합의에 참여하였던 전문가들의 동의를 얻었다(Table 1).

현재는 관련된 근거자료가 매우 제한적이므로 일부 권고안들은 전문가 의견에 의존한 경우도 있으나, 해외의 주요 관련 가이드라인들의 권고 방향에서 크게 벗어나지 않으면서 국내 실정을 반영하여 균형을 유지하고자 하였다. 본 권고안을 참고하되, IBD 환자에서 각 환자의 개별적인 상황에 따른 유연한 대처가 필요하겠다. 새로운 내용이 꾸준히 업데이트 되고 있어서 본 합의문의 일부 내용은 추후 수정될 가능성이 있다.

본 론

1. 백신의 필요성과 안정성

1) 염증성 장질환 환자에게 SARS-CoV-2 백신 접종이 권장되는가?

> 권고안 1. 염증성 장질환 환자들에게 SARS-CoV-2 백신 접종은 적극적으로 권고한다.

SARS-CoV-2 백신 접종은 우리 몸이 바이러스에 대항하는 면역방어력을 높여 감염을 예방하고자 하는 것이며, 특히 중증 COVID-19의 예방에 백신 접종은 매우 중요하다. 최근 임상 현장에서의 대규모 연구 결과 백신 접종은 유증상 감염뿐만 아니라 무증상 감염을 예방하는 효과도 있었으며, 광범위한 백신 접종을 통해 집단 면역을 형성하여 대규모 집단 유행을 억제할 수 있을 것으로 기대된다.[12,13] 따라서 백신 접종은 COVID-19로부터 전 세계의 건강을 지키기 위한 매우 중요한 전략이다.[14]

현재 접종 중인 SARS-CoV-2 백신의 대규모 임상 연구에서는 IBD 환자들을 포함하지 않았기에 IBD 환자에서 백신 접종의 안전성 및 효과에 대해서는 아직까지 근거가 부족하다. 하지만 SARS-CoV-2 백신의 초기 임상 연구에서 기저 질환자에게 백신 접종 시 이상반응 발생이 증가한다는 증거는 없었다. 또한 만성 기저 질환자는 COVID-19 감염증이 중증으로 이환될 가능성이 높기 때문에 한국 질병관리청에서는 만성 기저 질환자에게 SARS-CoV-2 백신 접종을 권장하고 있으며, 2021년 6월 현재까지 국내 도입된 백신들 중에는 생백신이 없으므로 면역기능 저하자라고 하더라도 환자가 백신별 접종 대상자에 해당될 경우 SARS-CoV-2 백신 접종을 권고하고 있다.[9]

과거 바이러스 질환에 대한 백신 권고안을 종합적으로 참조해 볼 때, 대부분의 IBD 환자들에게 현재까지 개발된 SARS-CoV-2 백신의 접종은 금기사항이 아니며 일반인과 마찬가지로 백신 접종이 적극적으로 권고된다. IBD 연구를 위한 국제기구(International Organization For the Study of Inflammatory Bowel Disease, IOIBD)에서는 모든 IBD 환자들에게 추후 허가될 가능성이 있는 생백신 및 복제 능력이 있는 벡터 백신(replication competent vector vaccine)을 제외한 SARS-CoV-2 백신의 접종을 권고하였다.[15] 영국소화기학회(British Society of Gastroenterology, BSG)에서도 현재 백신 접종에 따른 합병증 발생 보고가 있으나, IBD 환자에서 백신 접종에 의한 이득이 위험을 상회하므로 기회가 되는 한 빨리 백신을 접종할 것을 권고하고 있다.[14]

> 권고안 2. 현재 정부의 백신 접종 정책에 따라 비생백신 접종(non-live vaccination)이 진행되고 있으며, 비생백신 접종으로 인해 염증성 장질환 환자에서 SARS-CoV-2 감염 위험이 증가하거나 염증성 장질환이 악화된다는 근거는 없다. 부작용 발생에 대해서는 일반 인구 집단에서와 동일한 정도의 주의가 필요하다.

현재 국내에서 접종 중인 SARS-CoV-2 백신은 아스트라제네카, 얀센, 모더나 및 화이자에서 개발된 백신이다. 아스트라

제네카와 얀센의 백신은 기존의 바이러스 백신들과 유사한 바이러스 벡터 백신이고 모더나 및 화이자의 백신은 새로운 유형의 mRNA 백신이며, 네 가지 백신 모두 비생백신이다(Table 2).

IBD 환자에서 SARS-CoV-2 백신 접종에 대해서는 아직 구체적으로 확인된 바가 없지만, 백신이 IBD 환자에서 SARS-CoV-2 감염을 증가시키거나, 면역체계에 영향을 주어 IBD 질병의 활성화를 유발한다는 증거가 현재까지 없다. SARS-CoV-2 백신 접종 후 심각한 위장관 부작용도 현재까지 보고되지 않았다.[14]

면역조절제와 생물학제제 투여 환자들이 포함되어 있는 IBD 환자군에서의 influenza 백신 접종 영향을 분석한 연구에 의하면, 백신 접종 후 3.9%의 환자에서 저절로 호전되는(self-limiting) 양상의 질병 활성도 증가가 관찰되어 인플루엔자 백신 접종이 질병 활성도 악화에 유의한 영향을 미치지 않음이 보고되었다.[16] 또한, 80여 명의 IBD 환자들에서 수년간 인플루엔자 백신 접종을 시행하고 관찰한 결과 백신은 IBD의 질병활성도에는 영향을 미치지 않았다.[17] 96명의 IBD 환자에서 23가 폐렴구균 백신 접종 영향을 분석한 연구에서도 중증 합병증이나 IBD의 질병 악화는 발생하지 않았다.[18] IBD 환자에서의 백신 접종 영향을 분석한 연구들을 종합하여 참조해 볼 때 SARS-CoV-2 백신도 비생백신이므로 IBD 환자에서의 안전성은 기존의 타 감염병 백신들과 유사할 것으로 추정된다.

인플루엔자, B형간염, A형간염, 폐렴구균 등의 백신들도 현재는 IBD 환자에게 안전하며, IBD의 질병활성도에 영향을 미치지 않는 것으로 생각되어 적극적으로 접종을 권장하고 있지만, 이러한 백신들도 IBD 환자군을 대상으로 한 별도의 임상시험이 이루어지지 않은 상태로 승인되고 IBD 환자들에게 접종이 시작되었다.[14] SARS-CoV-2 백신 접종이 전 세계적으로 활발하게 이루어지는 현재 실제 임상 현장에서의 백신 효과 및 안전성 이슈가 종종 보고되고 있는데, IBD 환자에서 백신 부작용 발생의 빈도가 일반 인구보다 높다는 보고는 현재까지는 없다.

해외 보고에 따르면 SARS-CoV-2 백신 접종의 일반적인 이상반응으로 접종 부위 통증 및 발적, 두통, 피로감이나 발진 등 피부 증상이 있으며, 대부분 접종 후 1-2일 이내 발생하여 며칠 이내 사라지는 것으로 알려져 있다.[9] 주요 중증 이상반응인 아나필락시스는 미국에서는 화이자의 백신 접종 후 인구 100만 명당 4.7건(994만 접종 중 47명), 모더나 백신 접종 후 인구 100만 명당 2.5건(994만 접종 중 19명)에서 발생되었다고 보고되었다.[9] 바이러스 벡터를 이용한 아스트라제네카와 얀센의 SARS-CoV-2 백신 접종 후 혈소판 감소성 혈전증(thrombosis with thrombocytopenia syndrome)이 보고되어 사회 전반의 백신에 대한 우려가 야기되었다.[19,20] 유럽의약품청(European Medicines Agency, EMA)에서 혈소판 감소성 혈전증과 이들 백신과의 연관성을 인정하여 '백신 유도 혈전 호발성 면역 혈소판 감소증' (vaccine induced prothrombotic immune thrombocytopenia, VIPIT)으로 명명하였는데, 이는 혈소판 감소를 동반하면서 뇌정맥동혈전증(cerebral venous sinus thrombosis), 내장정맥혈전증(splanchnic vein thrombosis)과 같은 희귀한 혈전증이 발생하며, 백신 접종 후 4일에서 28일 사이에 발병하는 매우 드문 부작용이다.[21,22] 병태생리는 헤파린 유도 혈소판 감소증과 유사하나 헤파린 노출과 무관하게 발생하는 것이며, 현재까지 추정되는 발생 기전은 백신 접종으로 유발된 항체가 혈소판을 활성화시키고, 혈소판 수를 감소시켜 혈전을 유발하는 것으로 추측하고 있다.[20,23] VIPIT는 아스트라제네카의 SARS-CoV-2 백신의 경우 첫 번째 투여 시 인구 100만 명당 14.7명, 18-49세의 경우 100만 명당 20.1명, 50세 이상에서는 100만 명당 10.8명에서 발생하여, 젊은 연령에서 더 높은 발생률을 보고하였다.[24] 얀센의 SARS-CoV-2 백신의 경우 18-49세 사이의 여성 100만 명당 약 7명의 비율로 나타나지만, 50세 이상의 여성과 모든 연령의 남성에서는 혈전증이 더 드물

Table 2. SARS-CoV-2 Vaccines Currently Available in Korea (as of Date of July 30 2021)[81]

플랫폼	mRNA 백신(핵산 백신)		바이러스 벡터 백신	
제조사	화이자 및 바이오엔텍	모더나	아스트라제네카	얀센 Johnson & Johnson
백신명	코미나티주	-	한국아스트레제네카코비드-19 백신	코비드19백신얀센주
연령	만 16세 이상	만 18세 이상	만 18세 이상	만 18세 이상
구성	다회투여용 바이알	다회투여용 바이알	다회투여용 바이알	다회투여용 바이알
접종 횟수(간격)	2회, 21일	2회, 28일	2회, 8-12주(2차 접종일 기준 11-12주) 허가는 4-12주	1회
접종량 및 방법	희석된 백신 0.3 mL 근육주사	0.5 mL 근육주사	0.5 mL 근육주사	0.5 mL 근육주사
보관	-90℃ to -60℃ (6개월)	-25℃ to -15℃ (7개월)	2-8℃ (6개월)	-25℃ to -15℃ (24개월)
유통	-90℃ to -60℃ (6개월)/2-8℃ (5일)	2-8℃ (30일)	2-8℃ (6개월)	2-8℃ (3개월)
개봉 후 저장	희석 후 실온(2-25℃), 6시간	실온 6시간	실온(30℃ 이하), 6시간	2-8℃ 6시간 실온(25℃ 이하), 3시간

게 나타난다고 보고하였다.[25]

EMA와 미국질병통제예방센터(Centers for Disease Control and Prevention, CDC) 및 식품의약국(U.S. Food and Drug Administration)에서는 VIPIT 부작용 사례들을 인지한 초기에 바이러스 벡터 백신 접종을 일시적으로 보류하였으나 분석 결과 백신의 전반적인 이득이 부작용 위험보다 상회한다고 판단하여 백신 접종을 재개하였다. 한국 질병관리청에서는 접종 후 혈전 의심 증상이 있을 경우 의사의 진료를 권고하고 있고, VIPIT의 감시체계를 구축하여 모니터링하고 있다.

활동기 IBD 환자에서는 정맥 혈전증의 위험성이 높기 때문에,[26] SARS-CoV-2 백신 접종 후 이러한 안전성 이슈는 더 주목할 필요가 있으나 현재까지는 IBD 환자가 백신 접종 후 혈소판 감소성 혈전증이 발생할 위험이 일반 인구에서보다 더 높다는 증거는 없다. 즉, IBD 환자에서도 백신 접종 후 부작용 발생에 대해서는 일반 인구 집단에서와 동일한 정도의 주의가 필요하며, IBD 환자에서 백신 접종의 이득과 합병증 발생의 위험성에 대해서는 장기간의 지속적인 연구가 필요하다.

2) 면역조절 치료 중인 염증성 장질환 환자에게도 백신 접종이 권고되어야 하는가?

> 권고안 3. 생물학제제, 소분자약물을 포함하여 면역기능을 저하시키는 약물 치료 중인 염증성 장질환 환자에게도 SARS-CoV-2 백신 접종은 권고되어야 하며 안전하다.

연구마다 다소 차이를 보이고 있으나 면역기능을 저하시키는 약물 치료 중인 IBD 환자의 경우 중증 COVID-19 발생 위험이 더 높을 가능성이 있다.[27] COVID-19 대유행 초기에 발표된 이탈리아 연구에서는 COVID-19에 이환된 79명의 IBD 환자 중 anti-TNF 치료를 받았던 환자에서 임상 예후가 더 나쁘지 않았다고 보고하였고,[28] IBD 환자의 국제적인 COVID-19 등록 데이터베이스인 Surveillance Epidemiology of Coronavirus Under Research Exclusion (SECURE-IBD)의 분석에서도 anti-TNF 치료보다는 전신 스테로이드가 중증 COVID-19의 발생과 연관이 있다고 보고하였다.[29] 그러나, SECURE-IBD의 연장된 후속 보고서(extended follow-up report)에 의하면 47개국의 1,439명의 환자를 분석하였을 때, anti-TNF 제제 단독요법군에 비해 thiopurine 단독요법 환자군과 anti-TNF 제제 및 thiopurine 병용요법군에서 중증 COVID-19 위험성이 4배 가량 높다고 보고하였다.[30] 현재까지 ustekinumab, vedolizumab, tofacitinib 치료와 중증 COVID-19 위험성이 연관성 있다는 근거는 없지만, BSG에서는 감염에 주의할 것을 권고하였다.[31] BSG는 IBD 환자들을 중증 COVID 발생 위험도에 따라 분류하였는데, 투여 중인 치료약제에 따라서 고위험으로 분류된 환자들은 하루 20 mg 이상의 prednisolone 치료를 받는 환자들과 생물학제제/면역조절제의 병용요법 또는 전신 스테로이드를 투여 시작한지 6주 이내인 환자들이었고, 중등도 위험군으로는 anti-TNF 단독요법, 생물학제제 및 면역조절제의 병용요법을 받는 환자들과, ustekinumab, vedolizumab, thiopurines, methotrexate, calcineurin inhibitors, tofacitinib, prednisolone <20 mg/day 사용 환자 등이 포함되었다.[31] 따라서, 면역조절 치료를 받는 IBD 환자에서 중증 COVID-19를 예방하기 위해 SARS-CoV-2 백신 접종을 권고하는 것은 타당하다.

IBD 환자들의 다양한 치료 및 질병 상황에서의 SARS-CoV-2 백신 접종의 안전성은 아직 구체적으로 알려져 있지 않다. 하지만, 전 세계적인 보건 위기 상황에서 SARS-CoV-2 백신의 안전성 및 효과는 기존의 다른 감염병 백신의 근거들을 바탕으로 부분적이나마 추정하여 판단할 수 있다. 현재 국내 질병관리청 지침에서는 화이자, 모더나, 아스트라제네카, 얀센의 백신은 생백신이 아니므로 면역기능 저하자라고 하더라도 접종 대상자일 경우 SARS-CoV-2 백신 접종을 권고하고 있다. 현재 접종 중인 SARS-CoV-2 백신들은 2상 및 3상 임상 연구에서는 IBD 환자를 포함하지 않았지만 전체적으로 우수한 안전성 프로파일이 보고되었다.[32-34] 현재 IBD 환자에서 SARS-CoV-2 백신 접종 후 면역원성(immunogenecity)을 조사하는 대규모 코호트 연구들이 진행 중인데, 이 연구들의 초기 데이터 보고에서는 백신 안전성에 대한 예상치 못한 문제가 보고되지 않았다.[35,36] 이러한 점들을 고려할 때, SARS-CoV-2 백신의 안전성에 대한 근거는 아직 부족하지만 생백신이 아니며, 접종에 의한 이득이 위험을 상회한다고 판단된다. IOIBD에서도 중증 COVID-19의 심각성, IBD 환자들의 감염 취약성을 고려하여 모든 IBD 환자에서 면역조절 치료 유무와 무관하게 가능한 빠른 시기에 SARS-CoV-2 백신 접종을 시행할 것을 권고하고 있다.[15] BSG[14]를 비롯한 여러 전문가 그룹들[37]도 면역조절 치료 중인 IBD 환자에서의 SARS-CoV-2 백신 접종을 권장하고 있으며, 안전성에 대한 우려보다는 면역조절 치료에 따른 백신 효과의 둔화 가능성에 더 주목하고 있다.

> 권고안 4. 생물학제제로 치료 중인 염증성 장질환 환자는 약제 투여 시기와 무관하게 SARS-CoV-2 백신 접종이 가능하다.

IBD 환자에서 SARS-CoV-2 백신 접종의 최적 시기에 대한 근거는 부족하다. 가이드라인에서는 가능하다면 면역조절 치료 시작 전에 백신을 접종하도록 권유하고 있다.[38,39] IBD 환자에서도 면역조절 치료 전에 백신 접종을 시행하는 것이 이상적이지만, 백신 접종으로 인해 IBD 치료를 연기하지 않도록

권고하고 있다.[40] BSG에서는 백신 접종을 위해 기존에 유지해오던 면역조절 치료를 보류해서는 안되며, 반대로 피하 또는 정맥 내 IBD 약물 투여 시기로 인해 예방 접종이 지연되어서는 안된다고 권고하고 있다.[14] IOIBD에서도 생물학제제의 유도(induction), 유지(maintenance) 치료 일정과 무관하게 백신 접종을 시행할 수 있으며, IBD 환자에서 SARS-CoV-2 백신 접종의 최적의 시기는 기회가 되는 한 가장 빠른 시점이라고 권고하였다.[15] 이와 유사하게 브라질 IBD 연구 그룹에서도 생물학제제의 투여 시기와 용량과 무관하게 SARS-CoV-2 백신 접종이 가능하다고 권고하며, 단, 부작용 발생 시 생물학제제와 백신 중 어느 것에 의한 부작용인지 감별이 어려울 가능성을 고려하여 백신과 같은 날 생물학제제를 투여하는 것은 가급적 피하는 것이 좋겠다고 하였다.[41] 따라서 생물학제제로 치료 중인 IBD 환자는 약제 투여 시기와 무관하게 백신 접종이 가능하나, 가능하면 생물학제제 투여일과는 다른 날에 SARS-CoV-2 백신을 접종하는 것이 부작용 여부를 확인하는데 도움이 되겠다.

2. 백신의 효과

1) 염증성 장질환 환자에서 SARS-CoV-2 백신 접종은 효과적인가?

> 권고안 5. 염증성 장질환 환자에서 치료 약제에 따라 SARS-CoV-2 백신의 효과는 다소 차이가 있을 수 있다.

기존의 여러 감염병 백신의 효과에 영향을 미치는 인자들을 분석한 연구들로부터 생물학제제나 면역조절제, corticosteroid 등으로 치료 중인 IBD 환자에서 백신 접종의 효과가 약화될 수 있다고 잘 알려져 있다.[37,39,40] Anti-TNF로 치료중인 IBD 환자는 비활성화 인플루엔자 바이러스,[42] 폐렴구균,[18,43] B형간염[44,45]과 A형간염[46] 백신에 대한 반응도 일반인과 비교하였을 때 항체 전환 비율이 낮게 나타났다. Thiopurine과 methotrexate를 각각 단독으로 사용하거나 anti-TNF와 병합 사용한 경우에는 이러한 항체반응이 anti-TNF 단독 치료 중인 경우보다 더 약화되어 나타났다.[47] 비교적 최근에 승인되어 사용하게 된 vedolizumab, ustekinumab과 tofacitinib에서 백신 접종 후 효과에 대해서는 보고가 부족하다. 다만, gut selective mechanism으로 작용하는 vedolizumab은 비경구 백신에 대한 면역 반응은 약화되지 않았지만 경구 백신에 대한 반응은 감소되어 나타났다는 보고가 있다.[48] 하지만, 백신의 효과가 약화되어 부분 효과만 나타내더라도 접종을 하지 않는 것보다는 질병의 예방 측면에서 이득이라고 알려져 있어, 대부분의 전문가들은 IBD 환자에서 광범위하게 백신 접종을 권고하고 있다.[37]

IBD 환자에서 SARS-CoV-2 백신 접종의 효과에 대해서는 자료가 제한적이다. SARS-CoV-2 백신 접종을 시행한 영국의 대규모 IBD 코호트(ImpaCt of bioLogic therApy on saRs-cov-2 Infection and immuniTY, CLARITY) IBD의 초기 연구 결과에 따르면, infliximab으로 치료받은 IBD 환자에서 SARS-CoV-2의 혈청 반응이 약화되었으며, anti-TNF와 면역조절제의 병합 치료군에서는 혈청학적 반응이 더욱 약화된 것으로 나타나[36] IBD 환자에서 치료 약제에 따라 SARS-CoV-2 백신의 효과는 차이가 있을 것으로 추측된다. 국제적인 코호트 연구인 International study of COVID-19 Antibody Response Under Sustained immune suppression in IBD (ICARUS-IBD)에서는 최근 48명의 IBD 환자에서 SARS-CoV-2 백신 접종 후 면역 반응에 대한 초기 결과를 보고하였다.[35] 주목하여야 할 점은, CLARITY IBD 연구와 ICARUS-IBD 연구에서 면역 치료 중인 IBD 환자는 첫 번째 SARS-CoV-2 백신 접종 후엔 항체 형성이나 항체 전환율이 약화되어 나타났다.[35,36] 그러나 두 연구 모두에서 과거 COVID-19에 이환되었던 환자들 혹은 SARS-CoV-2 백신 접종을 두 차례 완료한 경우 우수한 면역 반응이 나타났다.[35,36] 이 두 연구에서 분석되었던 백신은 화이자, 모더나, 아스트라제네카의 제품들 즉, mRNA 핵산 백신 및 바이러스 벡터 백신이었다. 이 연구들로부터 환자가 두 번째 백신 접종을 받을 때까지 SARS-CoV-2 감염 예방을 위한 개인 방역수칙을 철저히 지켜야 하며, IBD 환자 중 특히 면역 치료를 받는 환자에서는 SARS-CoV-2 백신 접종의 간격을 지켜 모두 완료하는 것이 매우 중요할 것으로 판단된다. 소수의 환자들에서는 두 번의 접종 후에도 항체 형성이 안되었는데,[36] 이러한 문제로 IBD 환자에서 백신 접종 후 항체 역가를 측정하거나 titer가 낮은 환자에서 부스터 접종의 역할에 대해서는 아직 정해진 바가 없다. 항체 역가가 COVID-19로부터의 면역 방어력을 평가할 수 있는 지표가 될 수 있는지도 확실하지 않다. 향후 면역조절 치료 중인 IBD 환자에서의 SARS-CoV-2 백신 접종 효과에 대한 연구를 진행하여, 이러한 고위험 환자에서 항체 검사가 필요할지 그리고 백신 접종의 최대 효과를 끌어내기 위한 접종 일정의 변화가 필요할지 전략적 모색이 필요하다. 현재 국내에 도입된 SARS-CoV-2 백신 중, 아스트라제네카, 화이자, 모더나 백신은 2회 접종이지만 얀센 백신은 1회 접종이다. 질병관리청에서도 권장 횟수가 2회인 예방 접종을 한 번만 시행할 경우 면역 효과가 부족하므로, 접종 간격을 지켜 2회의 접종을 완료하는 것이 중요하다고 권고하고 있다.

> 권고안 6. 고용량 전신 스테로이드 치료 중인 염증성 장질환 환자는 SARS-CoV-2 백신의 효과가 감소될 수 있으

므로 접종의 적절한 시기에 대해 의료진과 상담 및 조율이 필요하다.

인플루엔자[49]와 B형간염[50] 백신 연구에서 고용량 전신 스테로이드 치료 중인 IBD 환자는 백신 접종 후의 면역원성(immunogenicity)이 매우 감소된 것으로 보고되었다. 따라서 BSG에서는 SARS-CoV-2 백신 접종을 가능한 코르티코스테로이드의 최저 용량으로 낮춘 후에 시행할 것을 권고하고 있다.[14] IOIBD에서는 전신 코르티코스테로이드 치료 중인 IBD 환자는 SARS-CoV-2 백신 접종 시 백신 효능이 감소할 수 있다는 점에 대해 의료진과 상담할 것을 권고하고 있다.[15]

권고안 7. 염증성 장질환 환자는 COVID-19 대유행 시기에도 인플루엔자와 폐렴구균에 대한 예방접종을 적극적으로 권고한다.

인플루엔자와 폐렴구균은 지역사회에서 감염되기 쉬운 질환이며, IBD 환자의 경우 폐렴구균 등의 감염 위험이 일반 인구에 비해 높다고 알려져 있다.[37,51] 특히 면역조절 치료 중인 IBD 환자는 인플루엔자와 폐렴구균 감염이 발생할 위험도가 높아진다.[52,53] 따라서, 인플루엔자와 폐렴구균 백신은 IBD 환자들에게 최우선적으로 권고되고 있는 백신이다.[54] 하지만, IBD 환자들을 대상으로 시행한 국내 설문조사에 의하면 인플루엔자 백신의 접종률은 44.2%이며, 폐렴구균 백신 접종률은 4.2%에 불과한 것으로 나타났으며 IBD 환자의 30%는 백신 접종의 중요성을 알지 못한다고 응답하였다.[51]

미국예방접종실무자문위원회(Advisory Committee on Immunization Practices, ACIP)에서는 2021년 겨울 influenza와 SARS-CoV-2가 같은 시기에 유행할 것이라고 예측하였다.[55] 발열, 기침, 호흡곤란 등의 호흡기 증상만으로는 COVID-19과 감별이 어려우므로 주의를 요하며, SARS-CoV-2와 다른 호흡기 병원체가 동시 감염되면 코로나-19의 이환율과 사망률이 높아질 수 있다.[37] 이러한 이유로, COVID-19 유행이 지속되는 상황에서 동시 감염의 위험을 줄이기 위해 유럽 염증성장질환학회의 COVID-19 대책위원회(COVID-19 European Crohn's and Colitis Organisation)[56]와 BSG[14]를 비롯한 전문가 그룹들[37,40,57]은 예방 접종을 받지 않은 모든 IBD 환자에게 인플루엔자와 폐렴구균 백신 접종을 강력히 권고하고 있다.

한국 질병관리청의 지침에서는 SARS-CoV-2와 다른 백신 접종 사이에는 최소 14일 간격 유지를 권고하고, 만약 부주의로 SARS-CoV-2 백신이 다른 백신과 동시에 또는 14일 이내에 접종된 경우에도 해당 회차의 SARS-CoV-2 백신 추가접종은 권고하지 않는다.[58] ACIP는 COVID-19가 발병한 환자에서는 감염의 징후가 사라질 때까지 인플루엔자 백신 접종을 연기할 것을 권고하였다.[55]

권고안 8. SARS-CoV-2 백신 접종 후에도 감염 예방을 위해 개인 위생을 철저히 하고 방역지침을 준수하여야 한다.

SARS-CoV-2 백신 접종 후 예방 효과는 62-95%에 불과하며, 현재 백신의 예방 효과가 언제까지 지속될지에 대해서도 아직 정보가 부족하다. 어떠한 백신도 SARS-CoV-2의 전파를 완벽하게 막을 수는 없으며, SARS-CoV-2 백신 접종 후 면역이 형성되지 않거나 면역이 형성되기 전에 또는 시간이 흘러 형성된 면역의 효과가 떨어지면 SARS-CoV-2에 감염될 수 있다.[9,37] 따라서, COVID-19에 대응하기 위한 가장 효과적인 전략은 백신 접종과 더불어 손 씻기, 마스크 착용과 사회적 거리두기 등 개인 생활방역수칙을 지속적으로 유지 준수하는 것이다.[37,57] 일반적으로 IBD 환자는 면역반응이 일반인에 비해 낮게 나타날 수 있으므로 SARS-CoV-2 백신 접종 후에도 감염 예방을 위해 개인 위생을 철저히 하고 방역수칙을 준수하여야 한다.

3. 임산부 및 수유부에서의 백신

1) 임산부 및 수유부에서 권고문

권고안 9. 임신한 염증성 장질환 환자에서의 SARS-CoV-2 백신 접종은 정부의 백신 접종 정책에 따라 일반 인구 집단 내 임산부에서와 동일하게 권고한다.

임산부는 임산부가 아닌 경우보다 COVID-19 이환 시 중증 COVID-19로 진행될 위험이 더 높다고 알려져 있다. 특히 40세 이상인 경우, 비만, 고혈압과 당뇨 같은 기저 질환이 있는 경우는 임산부에서 중증 COVID-19로 진행될 위험인자로 보고되었다.[59,60] 또한, 임산부는 COVID-19 이환 시 조산 등의 산과 합병증을 겪을 위험이 약 3배 높다.[59,60] 임신 3분기에 COVID-19가 발병한 산모의 2.5%에서 SARS-CoV-2의 수직감염이 발생하였다.[61] 따라서 COVID-19를 예방하는 것은 산모와 태아 모두를 보호하기 위해 매우 중요하다.

일반적인 감염 질환에서는 산모와 태아에서의 감염 예방을 위해 임신 중 비 생백신의 접종이 권고되고 있다.[62] 실제 임산부에서의 인플루엔자와 백일해 예방접종은 태아 감염을 예방하는데 중요한 역할을 하는 것으로 알려져 왔다.[63,64] 비록 SARS-CoV-2 백신은 인플루엔자 및 백일해 백신과는 작용기전에서 차이가 있지만, 현재 국내에서 접종 중인 SARS-CoV-2 백신은 생백신이 아니며 과거 다른 감염 질환에 대한 비생백신을 임신과 수유 중 접종하였을 때의 유해성이 보고된 바가

없어, SARS-CoV-2 백신도 임산부에서 접종 시 유사한 안전성을 보일 것으로 기대되고 있다.[62,65] 하지만, 현재 접종 중인 SARS-CoV-2 백신의 초기 임상 연구에서 임산부는 제외되었기 때문에, 임신 중 SARS-CoV-2 백신 접종에 대한 자료는 제한적이다.

현재 국내에서 접종 중인 SARS-CoV-2 백신들은 각 개인의 DNA와 상호 작용하거나 유전적 변형을 유발하지 않았다.[66,67] 동물 실험에서도 여성의 생식능력(reproduction), 태아기 또는 신생아 발달 과정의 안전성 측면에서의 우려할 만한 결과들이 나타나지 않았다.[67,68]

SARS-CoV-2 백신 접종의 안전성을 조사하기 위한 CDC의 SARS-CoV-2 백신 등록 애플리케이션 v-safe에는 2021년 7월 6일을 기준으로 주로 화이자 및 모더나의 SARS-CoV-2 백신 접종을 시행한 130,435명의 임산부가 등록되었으며, 그중 5,103명의 임산부가 별도의 등록에 동의하여 v-safe 임신 레지스트리(v-safe COVID-19 Vaccine Pregnancy Registry)에 등록되어 있다.[69] 2020년 12월 14일부터 2021년 2월 28일까지 임산부 35,691명에서의 백신 접종 결과를 분석한 v-safe 초기 예비보고에 의하면, 접종 부위의 통증은 임산부에서 좀 더 흔하게 보고되었으나 두통, 근육통과 발열 등의 전신 이상반응은 비임산부보다 더 적게 보고되었다. 비록 단기 추적 결과만 발표된 상태이지만, 본 연구에서 백신을 접종한 임산부는 COVID-19 대유행 이전의 자료와 간접적으로 비교 시 산과적 합병증의 빈도가 증가하지 않았다.[70]

미국의 한 전향적 코호트 연구에서 84명의 임산부, 31명의 수유부, 16명의 임신하지 않은 여성에서 mRNA 백신 접종의 효과를 비교한 결과, 임산부와 수유부에서 백신 접종 후 강력한 체액성 면역(humoral immunity)이 생성되었으며, 임신하지 않은 여성에서와 유사한 면역원성(immunogenicity)과 반응원성(reactogenicity)이 확인되었다. 임산부와 수유부에서 백신에 의한 항체 역가는 임신 중 SARS-CoV-2에 감염되었던 경우보다 통계적으로 유의하게 더 높았다. 또한, 백신에 의해 생성된 항체(vaccine-generated antibodies)가 제대혈 및 모유에서도 존재하는 것이 확인되어 모체의 백신 접종으로 태아 혹은 신생아가 SARS-CoV-2 감염 예방 효과를 얻을 가능성이 있음을 시사하였다.[71]

아직 임상에서의 근거가 부족하기 때문에 학회 및 전문가 단체에서는 임산부에서의 백신 접종에 대해 다소 신중한 접근을 보이고 있지만, 대부분 공통적으로 임산부에서도 SARS-CoV-2 백신 접종이 가능함을 제시하고 있다. 세계보건기구(World Health Organization, WHO)에서는 임산부에서의 백신 접종의 이점이 잠재적 위험보다 높다고 생각되는 경우 즉, COVID-19의 고위험 기저 질환이 있는 산모, 혹은 중증 COVID-19의 고위험군인 산모에서 SARS-CoV-2 백신을 접종하도록 권고하고 있으며,[72] CDC에서는 임신 중 SARS-CoV-2 백신 접종이 가능하지만 임산부에게 접종의 이득과 위험성에 대해 설명한 후 각 개인이 접종 여부를 스스로 선택하도록 권고하고 있다.[67] 한편, 캐나다산부인과학회(The Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada, SOGC)에서는 모든 임산부에서 일반 인구 집단과 동일하게 SARS-CoV-2 백신을 접종하도록 권고하였다.[66] 영국예방접종자문위원회(Joint Committee on Vaccination and Immunization, JCVI)에서는 SARS-CoV-2에 노출될 위험이 높거나 의학적으로 감염의 고위험인 임산부의 경우 임신 중이라도 SARS-CoV-2 백신 접종을 고려한다는 제한적 권고 입장에서[73] 2021년 4월 16일 권고안을 업데이트하여 모든 임산부에서 일반 인구 집단과 동일하게 SARS-CoV-2 백신 접종을 시행하도록 권고하고 있다.[74]

아스트라제네카와 얀센의 바이러스 벡터 백신 접종 후 혈전증이 보고되었고, 혈전증은 여성에서 더 빈번하게 나타나는 것으로 알려져 있다.[25,75] 그럼에도 불구하고 이 혈전증은 매우 드물게 발생하기 때문에, EMA 및 영국 의약품규제청(the United Kingdom Medicines & Healthcare products Regulatory Agency)은 이들 백신의 접종 이득이 그 위험성을 상회한다고 발표하였다.[76] 임신은 그 자체로도 혈전의 발생 위험이 높은 상태이지만, 현재까지는 임산부에서 SARS-CoV-2 백신 접종 후 혈전 발생의 위험이 증가한다는 근거는 없다.[75] 임산부는 백신의 가능한 위험성에 대해 인지하고, 의료진은 임산부에게 백신 접종 후 혈전 등의 합병증이 발생하지 않는지 보다 주의 깊게 관찰할 필요가 있다.[75]

아직 IBD 임산부에서의 백신 접종의 효과와 안전성에 대한 임상 연구 데이터는 보고된 바가 없지만, IOIBD에서는 IBD 임산부에서의 SARS-CoV-2 백신 접종은 지역의 권장사항에 따라 일반 임산부와 동일하게 시행할 것을 권고한다.[15] 한국질병관리청에서는 임산부에서의 백신의 안전성 및 효과에 대한 임상시험 결과가 부족하여 2021년 7월 현재까지 임산부를 SARS-CoV-2 백신 접종 대상에서 제외하고 있지만, 향후 안전성 정보 및 국내 COVID-19 유행 상황에 따라 임산부에서도 SARS-CoV-2 백신 접종이 권고될 가능성이 있다고 예측된다.[77] 따라서, 임신한 IBD 환자에서 SARS-CoV-2 백신 접종은 정부의 백신 접종 정책에 따라 일반 인구 집단 내 임산부에서와 동일하게 권고하도록 한다. 향후 국내에서도 임산부에서의 백신 접종이 허용될 경우, 의료진은 임산부 IBD 환자에게 백신을 접종하기 전에 임신 중 COVID-19의 위험성, 지역의 역학 상황에 따른 백신 접종의 이점과 임산부에서 백신의 안전성 근거가 아직까지 제한적이라는 점에 대해 충분한 정보를 제공하는 것이 좋겠다.

권고안 10. 수유 중인 염증성 장질환 환자에서 SARS-CoV-2

백신 접종은 정부의 백신 접종 정책에 따라 일반 인구 집단 내 수유부에서와 동일하게 권고한다.

SARS-CoV-2 백신의 초기 임상 연구에서 수유부는 제외되었기 때문에, 백신 접종이 수유부와 신생아에게 미치는 영향에 대해서는 아직 근거가 부족하다. 하지만, 수유부에서 기존의 비생백신과 관련되어 보고된 위험은 없으며, SARS-CoV-2는 모유를 통해 아기에게 감염을 일으키지 않을 것으로 예측된다.[65,75]

모유 수유로 인한 수많은 이점을 고려하여, JCVI,[73] CDC,[67] 미국 산부인과대학 및 협회(American college of obstetricians and Gynecologists and the society of Maternal fecal medicine, ACOG),[78] 유럽산부인과학회(European Board and College of Obstetrics and Gynaecology),[75] SOGC[66]에서는 모두 SARS-CoV-2 백신 접종을 한 수유부에서 수유를 시작하거나 지속하는 것이 가능하다고 권고하고 있다. 국내 질병관리청에서도 접종 대상자일 경우 수유부에게 SARS-CoV-2 백신 접종을 권고한다.

이스라엘에서 화이자의 SARS-CoV-2 백신 접종을 받은 수유부 84명의 모유를 첫 백신 접종 2주 후부터 6주까지 수집하여 IgA와 IgG의 변화를 측정한 연구 결과에 따르면, 백신 접종 후 6주 동안 모유에서 높은 역가의 항체가 확인되었다. IgA의 모유 내 분비는 접종 2주부터 분명해졌고, 4주부터는 IgG가 증가하였다. 연구 기간 동안 수유부와 영아 모두 중대한 이상반응은 없었으며, 모유의 항체는 강력한 중화 효과(neutralizing effects)를 보여 영아를 SARS-CoV-2 감염으로부터 보호할 잠재적 가능성을 제시하였다.[79]

IBD 수유부에서 백신 접종의 안전성 및 효과에 대해서는 보고된 바가 없지만 IOIBD에서는 수유 중인 IBD 환자에서 SARS-CoV-2 백신 접종은 지역의 권장사항에 따라 일반 인구 집단에서와 동일하게 백신 접종할 것을 권고하였다.[15] 따라서, SARS-CoV-2 백신 접종이 IBD 환자에게 적극 권고되어야 한다는 점과, 모유 수유가 영아의 신체정신 발달 및 면역력 증가 등의 건강 상의 이득이 있다는 점을 함께 고려하여 정부의 백신 접종 정책에 따라 수유 중인 IBD 환자에서도 SARS-CoV-2 백신 접종이 일반 인구 집단에서와 동일하게 권고된다.

권고안 11. 임신을 계획 중인 염증성 장질환 환자는 임신 전 SARS-CoV-2 백신을 접종할 것을 권고하지만, 백신 접종을 위해 임신을 미루지 않도록 한다.

임신을 계획 중인 사람에서 SARS-CoV-2 백신 접종이 불임을 유발한다는 근거는 없다.[78,80] WHO,[72] CDC,[67] JCVI,[73] ACOG[78] 등에서는 SARS-CoV-2 백신 접종 전 통상적인 임신 검사는 필요하지 않으며, 백신 접종을 위해 임신을 미룰 필요가 없다고 제시하였다. 백신 접종 후 피임은 필요하지 않으며, ACOG에서는 두 번의 접종이 필요한 백신에서 첫 번째 백신 접종 후 임신을 확인한 경우 두 번째 접종은 계획된 일정대로 진행하도록 제시하였다. IOIBD에서는 임신을 계획 중인 IBD 환자는 임신 전 SARS-CoV-2 백신을 접종할 것을 권고하지만, 백신 접종을 위해 임신을 미루지 않도록 권고하였다.[15]

결 론

IBD 환자에서 SARS-CoV-2 백신 접종에 대해서는 질 높은 근거자료가 아직 부족한 실정이며, 백신의 면역 지속 기간 및 장기 면역원성, 장기 안전성, 백신 접종 후 새로운 변종의 영향 등 아직도 해결되지 않은 질문이 많이 남아있다. 하지만, COVID-19로부터 개인과 지역사회 모두를 보호하기 위하여 SARS-CoV-2 백신 접종은 IBD 환자들에게 적극적으로 권고되어야 한다. 면역조절 치료를 받는 IBD 환자에서도 약제의 주입 시기와 무관하게 SARS-CoV-2 백신은 안전하게 접종 가능하나 백신의 효과가 약화되어 나타날 수 있기 때문에, IBD 환자 중 특히 면역조절 치료를 받는 환자에서는 SARS-CoV-2 백신 접종의 간격을 지켜 모두 완료하도록 교육이 필요하다. COVID-19 유행이 지속되는 상황에서 백신 접종 후에도 개인 위생을 철저히 하고 방역수칙을 준수하여야 하며, SARS-CoV-2와의 동시 감염을 막기 위해 폐렴구균과 인플루엔자 백신 접종의 중요성도 강조된다.

IBD 환자들을 위한 최적의 예방 전략을 모색하기 위해서는 SARS-CoV-2 백신 접종에 대한 더 많은 연구가 필요하다. 현재 SARS-CoV-2 백신에 대한 연구가 세계적으로 활발한 진행되고 있으므로, 이번 권고사항은 추후 연구 결과에 따라 적절히 개정될 수 있겠다. 그전까지 이번 권고안이 IBD 환자들과 SARS-CoV-2 백신에 대한 의사소통에 도움이 될 수 있기를 기대한다.

REFERENCES

1. WHO coronavirus (COVID-19) dashboard. [Internet]. Geneva: World Health Organization [cited 2021 Jul 10]. Available from: https://covid19.who.int/
2. Ng SC, Shi HY, Hamidi N, et al. Worldwide incidence and prevalence of inflammatory bowel disease in the 21st century: a systematic review of population-based studies. Lancet 2017;390: 2769-2778.
3. Yen HH, Weng MT, Tung CC, et al. Epidemiological trend in inflammatory bowel disease in Taiwan from 2001 to 2015: a nationwide populationbased study. Intest Res 2019;17:54-62.
4. Park SH, Kim YJ, Rhee KH, et al. A 30-year trend analysis in the epidemiology of inflammatory bowel disease in the Songpa-

Kangdong District of Seoul, Korea in 1986-2015. J Crohns Colitis 2019;13:1410-1417.
5. Kirchgesner J, Lemaitre M, Carrat F, Zureik M, Carbonnel F, Dray-Spira R. Risk of serious and opportunistic infections associated with treatment of inflammatory bowel diseases. Gastroenterology 2018;155:337-346.e10.
6. Lichtenstein GR, Feagan BG, Cohen RD, et al. Serious infection and mortality in patients with Crohn's disease: more than 5 years of follow-up in the TREAT™ registry. Am J Gastroenterol 2012;10:1409-1422.
7. D'Amico F, Danese S, Peyrin-Biroulet L. Systematic review on inflammatory bowel disease patients with coronavirus disease 2019: it is time to take stock. Clin Gastroenterol Hepatol 2020;18:2689-2700.
8. D'Amico F, Rabaud C, Peyrin-Biroulet L, Danese S. SARS-CoV-2 vaccination in IBD: more pros than cons. Nat Rev Gastroenterol Hepatol 2021;18:211-213.
9. Q&A for SARS-CoV-2 vaccination. [Internet]. Cheongju: Korea Disease Control and Prevention Agency [cited 2021 Jul 10]. Available from: https://ncv.kdca.go.kr/menu.es?mid=a12208000000
10. Amit S, Regev-Yochay G, Afek A, Kreiss Y, Leshem E. Early rate reductions of SARS-CoV-2 infection and COVID-19 in BNT162b2 vaccine recipients. Lancet 2021;397:875-877.
11. Frenck RW Jr, Klein NP, Kitchin N, et al. Safety, immunogenicity, and efficacy of the BNT162b2 COVID-19 vaccine in adolescents. N Engl J Med 2021;385:239-250.
12. Haas EJ, Angulo FJ, McLaughlin JM, et al. Impact and effectiveness of mRNA BNT162b2 vaccine against SARS-CoV-2 infections and COVID-19 cases, hospitalisations, and deaths following a nationwide vaccination campaign in Israel: an observational study using national surveillance data. Lancet 2021;397:1819-1829.
13. Hall VJ, Foulkes S, Saei A, et al. COVID-19 vaccine coverage in health-care workers in England and effectiveness of BNT162b2 mRNA vaccine against infection (SIREN): a prospective, multicentre, cohort study. Lancet 2021;397:1725-1735.
14. Alexander JL, Moran GW, Gaya DR, et al. SARS-CoV-2 vaccination for patients with inflammatory bowel disease: a British Society of Gastroenterology Inflammatory Bowel Disease section and IBD Clinical Research Group position statement. Lancet Gastroenterol Hepatol 2021;6:218-224.
15. Siegel CA, Melmed GY, McGovern DP, et al. SARS-CoV-2 vaccination for patients with inflammatory bowel diseases: recommendations from an international consensus meeting. Gut 2021;70:635-640.
16. Rahier JF, Papay P, Salleron J, et al. H1N1 vaccines in a large observational cohort of patients with inflammatory bowel disease treated with immunomodulators and biological therapy. Gut 2011;60:456-462.
17. Mamula P, Markowitz JE, Piccoli DA, Klimov A, Cohen L, Baldassano RN. Immune response to influenza vaccine in pediatric patients with inflammatory bowel disease. Clin Gastroenterol Hepatol 2007;5:851-856.
18. Fiorino G, Peyrin-Biroulet L, Naccarato P, et al. Effects of immunosuppression on immune response to pneumococcal vaccine in inflammatory bowel disease: a prospective study. Inflamm Bowel Dis 2012;18:1042-1047.
19. See I, Su JR, Lale A, 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;325:2448-2456.
20. Greinacher A, Thiele T, Warkentin TE, Weisser K, Kyrle PA, Eichinger S. Thrombotic thrombocytopenia after ChAdOx1 nCov-19 vaccination. N Engl J Med 2021;384:2092-2101.
21. AstraZeneca's COVID-19 vaccine: EMA finds possible link to very rare cases of unusual blood clots with low blood platelets. [Internet]. Amsterdam: European Medicines Agency; 2021 Jul 4 [cited 2021 Jul 10]. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/news/astrazenecas-covid-19-vaccine-ema-finds-possible-link-very-rare-cases-unusual-blood-clots-low-blood
22. Guidance produced from the Expert Haematology Panel (EHP) focussed on Covid-19 vaccine induced thrombosis and thrombocytopenia (VITT). [Internet]. London: Expert Haematology Panel; 2021 Apr 7 [cited 2021 Jul 10]. Available from: https://b-s-h.org.uk/media/19530/guidance-version-13-on-mngmt-of-thrombosis-with-thrombocytopenia-occurring-after-c-19-vaccine_20210407.pdf
23. A prothrombotic thrombocytopenic disorder resembling heparin-induced thrombocytopenia following coronavirus-19 vaccination. [Internet]. Durham (NC): Research Square; 2021 Mar 28 [updated 2021 Apr 7; cited 2021 Jun 10]. Available from: https://www.researchsquare.com/article/rs-362354/v1
24. Coronavirus vaccine - weekly summary of Yellow Card reporting. [Internet]. London: Medicines & Healthcare Products Regulatory Agency; 2021 Feb 5 [updated 2021 Jul 1; cited 2021 Jul 6]. Available from: https://www.gov.uk/government/publications/coronavirus-covid-19-vaccine-adverse-reactions/coronavirus-vaccine-summary-of-yellow-card-reporting
25. Johnson & Johnson's Janssen COVID-19 vaccine overview and safety. [Internet]. Atlanta (GA): Centers for Disease Control and Prevention [updated 2021 Jun 23; cited 2021 Jul 6]. Available from: https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/vaccines/different-vaccines/janssen.html
26. Grainge MJ, West J, Card TR. Venous thromboembolism during active disease and remission in inflammatory bowel disease: a cohort study. Lancet 2010;375:657-663.
27. Koroku M, Omori T, Kambayashi H, et al. Granulocyte and monocyte apheresis therapy for patients with active ulcerative colitis associated with COVID-19. Intest Res 2021 Mar 12. [Epub ahead of print]
28. Bezzio C, Saibeni S, Variola A, et al. Outcomes of COVID-19 in 79 patients with IBD in Italy: an IG-IBD study. Gut 2020;69:1213-1217.
29. Brenner EJ, Ungaro RC, Gearry RB, et al. Corticosteroids, but not TNF antagonists, are associated with adverse COVID-19 outcomes in patients with inflammatory bowel diseases: results from an international registry. Gastroenterology 2020;159:481-491.e3.
30. Ungaro RC, Brenner EJ, Gearry RB, et al. Effect of IBD medications on COVID-19 outcomes: results from an international registry. Gut 2021;70:725-732.
31. Kennedy NA, Jones GR, Lamb CA, et al. British Society of Gastroenterology guidance for management of inflammatory

bowel disease during the COVID-19 pandemic. Gut 2020;69: 984-990.
32. Polack FP, Thomas SJ, Kitchin N, et al. Safety and efficacy of the BNT162b2 mRNA COVID-19 vaccine. N Engl J Med 2020;383: 2603-2615.
33. Voysey M, Clemens SAC, Madhi SA, 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.
34. Baden LR, El Sahly HM, Essink B, et al. Efficacy and safety of the mRNA-1273 SARS-CoV-2 vaccine. N Engl J Med 2021;384: 403-416.
35. Wong SY, Dixon R, Martinez Pazos V, et al. Serologic response to messenger RNA coronavirus disease 2019 vaccines in inflammatory bowel disease patients receiving biologic therapies. Gastroenterology 2021;161:715-718.e4.
36. Kennedy NA, Lin S, Goodhand JR, et al. Infliximab is associated with attenuated immunogenicity to BNT162b2 and ChAdOx1 nCoV-19 SARS-CoV-2 vaccines in patients with IBD. Gut 2021 Apr 26. [Epub ahead of print]
37. Melmed GY, Rubin DT, McGovern DPB. Winter is coming! Clinical, immunologic, and practical considerations for vaccinating patients with inflammatory bowel disease during the coronavirus disease-2019 pandemic. Gastroenterology 2021;160:639-644.
38. Rubin LG, Levin MJ, Ljungman P, et al. 2013 IDSA clinical practice guideline for vaccination of the immunocompromised host. Clin Infect Dis 2014;58:309-318.
39. Park SK, Choi CH, Chun J, et al. Prevention and management of viral hepatitis in inflammatory bowel disease: a clinical practice guideline by the Korean Association for the Study of Intestinal Diseases. Intest Res 2020;18:18-33.
40. Crosby S, Schuh MJ, Caldera F, Farraye FA. Vaccination of patients with inflammatory bowel disease during the COVID-19 pandemic. Gastroenterol Hepatol (N Y) 2021;17:18-30.
41. Queiroz NSF, Teixeira FV, Freire CCF, et al. Brazilian IBD study group position statement on SARS-COV2 vaccination. Arq Gastroenterol 2021;58:1-4.
42. deBruyn J, Fonseca K, Ghosh S, et al. Immunogenicity of influenza vaccine for patients with inflammatory bowel disease on maintenance infliximab therapy: a randomized trial. Inflamm Bowel Dis 2016;22:638-647.
43. Melmed GY, Agarwal N, Frenck RW, et al. Immunosuppression impairs response to pneumococcal polysaccharide vaccination in patients with inflammatory bowel disease. Am J Gastroenterol 2010;105:148-154.
44. Pratt PK Jr, David N, Weber HC, et al. Antibody response to hepatitis B virus vaccine is impaired in patients with inflammatory bowel disease on infliximab therapy. Inflamm Bowel Dis 2018;24:380-386.
45. Andrade P, Santos-Antunes J, Rodrigues S, Lopes S, Macedo G. Treatment with infliximab or azathioprine negatively impact the efficacy of hepatitis B vaccine in inflammatory bowel disease patients. J Gastroenterol Hepatol 2015;30:1591-1595.
46. Park SH, Yang SK, Park SK, et al. Efficacy of hepatitis A vaccination and factors impacting on seroconversion in patients with inflammatory bowel disease. Inflamm Bowel Dis 2014;20:69-74.
47. Agarwal N, Ollington K, Kaneshiro M, Frenck R, Melmed GY. Are immunosuppressive medications associated with decreased responses to routine immunizations? A systematic review. Vaccine 2012;30:1413-1424.
48. Wyant T, Leach T, Sankoh S, et al. Vedolizumab affects antibody responses to immunisation selectively in the gastrointestinal tract: randomised controlled trial results. Gut 2015;64:77-83.
49. Andrisani G, Frasca D, Romero M, et al. Immune response to influenza A/H1N1 vaccine in inflammatory bowel disease patients treated with anti TNF-α agents: effects of combined therapy with immunosuppressants. J Crohns Colitis 2013;7:301-307.
50. Sempere L, Almenta I, Barrenengoa J, et al. Factors predicting response to hepatitis B vaccination in patients with inflammatory bowel disease. Vaccine 2013;31:3065-3071.
51. Kim SB, Park SJ, Chung SH, et al. Vaccination and complementary and alternative medicine in patients with inflammatory bowel disease. Intest Res 2014;12:124-130.
52. Tinsley A, Navabi S, Williams ED, et al. Increased risk of influenza and influenza-related complications among 140,480 patients with inflammatory bowel disease. Inflamm Bowel Dis 2019;25: 369-376.
53. Kantsø B, Simonsen J, Hoffmann S, Valentiner-Branth P, Petersen AM, Jess T. Inflammatory bowel disease patients are at increased risk of invasive pneumococcal disease: a nationwide Danish cohort study 1977-2013. Am J Gastroenterol 2015;110: 1582-1587.
54. Farraye FA, Melmed GY, Lichtenstein GR, Kane SV. ACG clinical guideline: preventive care in inflammatory bowel disease. Am J Gastroenterol 2017;112:241-258.
55. Grohskopf LA, Alyanak E, Broder KR, et al. Prevention and control of seasonal influenza with vaccines: recommendations of the advisory committee on immunization practices - United States, 2020-21 influenza season. MMWR Recomm Rep 2020;69: 1-24.
56. Magro F, Rahier JF, Abreu C, et al. Inflammatory bowel disease management during the COVID-19 outbreak: The Ten Do's and Don'ts from the ECCO-COVID taskforce. J Crohns Colitis 2020; 14(14 Suppl 3):S798-S806.
57. Kim KO, Jang BI. Management of inflammatory bowel disease in the COVID-19 era. Intest Res 2021 Feb 3. [Epub ahead of print]
58. Guidelines for COVID-19 vaccination project, 3rd edition. [Internet]. Cheongju: Korea Disease Control and Prevention Agency; 2021 Jul 16 [updated 2021 Jul 16, cited 2021 Jul 16]. Available from: https://ncv.kdca.go.kr/boardDownload.es?bid=0031&list_no=472&seq=1
59. Zambrano LD, Ellington S, Strid P, et al. Update: characteristics of symptomatic women of reproductive age with laboratory-confirmed SARS-CoV-2 infection by pregnancy status - United States, January 22-October 3, 2020. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2020;69:1641-1647.
60. Allotey J, Stallings E, Bonet M, et al. Clinical manifestations, risk factors, and maternal and perinatal outcomes of coronavirus disease 2019 in pregnancy: living systematic review and meta-analysis. BMJ 2020;370:m3320.
61. Kotlyar AM, Grechukhina O, Chen A, et al. Vertical transmission

of coronavirus disease 2019: a systematic review and meta-analysis. Am J Obstet Gynecol 2021;224:35-53.e3.
62. Rasmussen SA, Jamieson DJ. Pregnancy, postpartum care, and COVID-19 vaccination in 2021. JAMA 2021;325:1099-1100.
63. Steinhoff MC, Katz J, Englund JA, et al. Year-round influenza immunisation during pregnancy in Nepal: a phase 4, randomised, placebo-controlled trial. Lancet Infect Dis 2017;17:981-989.
64. Winter K, Nickell S, Powell M, Harriman K. Effectiveness of prenatal versus postpartum tetanus, diphtheria, and acellular pertussis vaccination in preventing infant pertussis. Clin Infect Dis 2017;64:3-8.
65. Adhikari EH, Spong CY. COVID-19 vaccination in pregnant and lactating women. JAMA 2021;325:1039-1040.
66. SOGC COVID-19 vaccination in pregnancy FAQ for health care providers. [Internet]. Ottawa: The Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada; 2021 Feb 16 [updated 2021 May 21; cited 2021 Jul 10]. Available from: https://sogc.org/common/Uploaded%20files/Covid%20Information/EN_HCP-FAQ_SOGC_FINAL.pdf
67. COVID-19 vaccines for people who are pregnant or breastfeeding. [Internet]. Atlanta (GA): Centers for Disease Control and Prevention [updated 2021 Jun 29; cited 2021 Jul 7]. Available from: https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/vaccines/recommendations/pregnancy.html
68. Vaccines and Related Biological Products Advisory Committee meeting—December 17, 2020—FDA briefing document—Moderna COVID-19 vaccine. [Internet]. Silver Spring (MD): U. S. Food and Drug Administration; 2021 Jan 27 [cited 2021 Jun 26]. Available from: https://www.fda.gov/media/144434/download
69. V-safe COVID-19 vaccine pregnancy registry. [Internet]. Atlanta (GA): Centers for Disease Control and Prevention; 2021 Jul 7 [updated 2021 Jul 26; cited 2021 Jul 7]]. Available from: https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/vaccines/safety/vsafepregnancyregistry.html
70. Shimabukuro TT, Kim SY, Myers TR, et al. Preliminary findings of mRNA COVID-19 vaccine safety in pregnant persons. N Engl J Med 2021;384:2273-2282.
71. Gray KJ, Bordt EA, Atyeo C, et al. Coronavirus disease 2019 vaccine response in pregnant and lactating women: a cohort study. Am J Obstet Gynecol 2021 Mar 26. [Epub ahead of print]
72. Update on WHO Interim recommendations on COVID-19 vaccination of pregnant and lactating women. [Internet]. Geneva: World Health Organization; 2021 Jun 2 [updated 2021 Jun 10; cited 2021 Jun 26]. Available from: https://cdn.who.int/media/docs/default-source/2021-dha-docs/update-on-who-interim-recommendations-on-c-19-vaccination-for-pregnant-and-lactating-women-70-.pdf?sfvrsn=2c1d9ac8_1&download= true
73. Joint Committee on Vaccination and Immunisation: advice on priority groups for COVID-19 vaccination. [Internet]. London: GOV.UK; 2020 Dec 30 [updated 2021 Jan 6; cited 2021 Jun 24]. Available from: https://www.gov.uk/government/publications/priority-groups-for-coronavirus-covid-19-vaccination-advice-from-the-jcvi-30-december-2020/joint-committee-on-vaccination-and-immunisation-advice-on-priority-groups-for-covid-19-vaccination-30-december-2020
74. JCVI issues new advice on COVID-19 vaccination for pregnant women. [Internet]. London: GOV.UK; 2021 Apr 16 [cited 2021 Jul 5]. Available from: https://www.gov.uk/government/news/jcvi-issues-new-advice-on-covid-19-vaccination-for-pregnant-women
75. Martins I, Louwen F, Ayres-de-Campos D, Mahmood T. EBCOG position statement on COVID-19 vaccination for pregnant and breastfeeding women. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 2021;262:256-258.
76. UK regulator confirms that people should continue to receive the COVID-19 vaccine AstraZeneca. [Internet]. London: Medicines and Healthcare products Regulatory Agency; 2021 Mar 18 [updated 2021 Apr 7; cited 2021 Jun 26]. Available from: https://www.gov.uk/government/news/uk-regulator-confirms-that-people-should-continue-to-receive-the-covid-19-vaccine-astrazeneca
77. Choi WS. Comprehensive understanding and field application of COVID-19 vaccine. Korean J Med 2021;96:155-159.
78. Coronavirus (COVID-19), pregnancy, and breastfeeding: a message for patients. [Internet]. Washington (DC): American College of Obstetricians and Gynecologists [updated 2021 Aug 4; cited 2021 Jul 5]. Available from: https://www.acog.org/womens-health/faqs/coronavirus-covid-19-pregnancy-and-breastfeeding
79. Perl SH, Uzan-Yulzari A, Klainer H, et al. SARS-CoV-2-specific antibodies in breast milk after COVID-19 vaccination of breastfeeding women. JAMA 2021;325:2013-2014.
80. COVID-19 vaccines, pregnancy and breastfeeding. [Internet]. London: Royal College of Obstetricians and Gynaecologists [updated 2021 Jul 19; cited 2021 Jul 5]. Available from: https://www.rcog.org.uk/en/guidelines-research-services/coronavirus-covid-19-pregnancy-and-womens-health/covid-19-vaccines-and-pregnancy/covid-19-vaccines-pregnancy-and-breastfeeding/
81. What vaccines are available in Korea? [Internet]. Cheongju: Korea Disease Control and Prevention Agency [cited 2021 Jul 30]. Available from: https://ncv.kdca.go.kr/menu.es?mid=a10119000000