



저작자표시-비영리-변경금지 2.0 대한민국

이용자는 아래의 조건을 따르는 경우에 한하여 자유롭게

- 이 저작물을 복제, 배포, 전송, 전시, 공연 및 방송할 수 있습니다.

다음과 같은 조건을 따라야 합니다:



저작자표시. 귀하는 원저작자를 표시하여야 합니다.



비영리. 귀하는 이 저작물을 영리 목적으로 이용할 수 없습니다.



변경금지. 귀하는 이 저작물을 개작, 변형 또는 가공할 수 없습니다.

- 귀하는, 이 저작물의 재이용이나 배포의 경우, 이 저작물에 적용된 이용허락조건을 명확하게 나타내어야 합니다.
- 저작권자로부터 별도의 허가를 받으면 이러한 조건들은 적용되지 않습니다.

저작권법에 따른 이용자의 권리는 위의 내용에 의하여 영향을 받지 않습니다.

이것은 [이용허락규약\(Legal Code\)](#)을 이해하기 쉽게 요약한 것입니다.

[Disclaimer](#)

의학박사 학위논문

코로나19 돌파감염에서 면역반응의
지연과 중증도의 연관성

2023년 2월

서울대학교 대학원

의학과 내과학

이 찬 미

코로나19 돌파감염에서 면역반응의 지연과 중증도의 연관성

지도교수 박 상 원

이 논문을 의학박사 학위논문으로 제출함
2022년 10월

서울대학교 대학원
의학과 내과학 전공
이 찬 미

이 찬 미 의 의학박사 학위논문을 인준함
2023년 1월

위 원 장 오 윤 규 (인)

부위원장 박 상 원 (인)

위 원 신 기 철 (인)

위 원 신 수 (인)

위 원 정 진 원 (인)

초 록

서론: 코로나19 대유행이 선언되고 다양한 종류의 사스코로나바이러스-2 백신이 개발되어 접종이 이루어졌다. 코로나19 예방접종이 이루어진 이후 돌파감염에 대한 보고가 있었으나, 예방접종이 상당히 이루어진 상황에서 코로나19 환자의 임상상과 중증 진행의 위험인자에 대해서는 잘 알려진 바가 없다. 특히 예방접종 후 발병한 중증 코로나19 환자의 면역반응 및 중증 진행의 위험인자에 대한 연구는 부족하다. 따라서 본 연구에서는 예방접종이 상당히 이루어진 시기에 코로나19 환자의 임상경과 및 중증 진행의 위험인자를 분석하여 예방접종의 임상적 의미를 확인하고, 비중증과 중증 코로나19 돌파감염 간의 체액성 및 세포성 면역반응의 차이를 규명하고자 하였다.

방법: 임상적 특성의 분석을 위하여 코로나19 예방접종 시작 후 6개월 이상 경과하고 델타 변이가 우세한 2021년 9월부터 2021년 10월까지 보라매병원에 입원한 코로나19 환자를 대상으로 후향적으로 임상자료를 수집/분석하였다. 대상자에서 예방접종 여부를 확인하고 예방접종 여부에 따른 임상적 특징과 중증으로의 진행 위험인자를 분석하였다.

면역학적 특성의 분석을 위하여 2021년 5월부터 2022년 1월까지 서울대학교병원과 보라매병원에 입원한 코로나19 환자 중 1회 이상

사스코로나바이러스-2 백신을 접종하고 14일 이상 경과한 뒤 코로나19에 확진된 환자를 환자군으로, 같은 기간에 예방접종을 하였으나 감염이 되지 않은 대상자를 대조군으로 전향적으로 모집하였다. 격리 입원 기간 중 산소치료가 필요한 경우를 중증 코로나19 돌파감염으로 정의하였다. 효소면역정량법을 이용하여 항S1-immunoglobulin G(IgG) 역가를 측정함으로써 체액성 면역반응을 평가하였다. 세포성 면역반응은 야생형 및 델타 변이 항원으로 자극 후 활성화 지표인 CD69와 CD137이 모두 양성인 세포의 비율, CD137 및 사이토카인이 양성인 세포의 비율로 사스코로나바이러스-2에 특이적인 림프구 반응을 평가하였다. 체액성 및 세포성 면역반응을 대조군, 돌파감염 비중증군, 돌파감염 중증군에서 비교하였다.

결과: 후향적 임상자료 분석연구에 총 438명의 코로나19 환자가 포함되었고, 백신미접종군(188례, 42.9%), 백신부분접종군(117례, 26.7%), 백신완전접종군(133례, 30.4%)으로 분류하였다. 백신접종군이 백신미접종군에 비해 더 고령이었고, Charlson Comorbidity Index (CCI)가 더 높았다. 백신미접종군과 백신완전접종군에서 중증 진행 비율은 각각 20.3% (31/153), 10.8% (13/120)였다. 고령, 당뇨병, 고혈압, 젓산탈수소효소 수치 상승, 흉부 X선 이상이 중증 진행과 관련이 있었고, 1회 이상의 백신 접종이 중증 진행에 대한 유일한 보호 요인이었다. 백신완전접종군에서 흉부 X선 이상이 중증 진행의 유일한 예측인자로 확인되었다.

전향적 면역학적 특성 분석연구에 총 108명의 코로나19 돌파감염 환자가 포함되었고, 분석을 위한 혈액검체는 증상 발생 1주 이내에 채취하였다. 그 중 79명이 돌파감염 비중증군, 29명이 돌파감염 중증군이었다. 예방접종을 하였으나 감염되지 않은 대조군은 22명이 모집되었다. 항S1-IgG 역가는 대조군보다 돌파감염 비중증군과 중증군에서 더 높았고, 증상 발생 1주 이내에 돌파감염 중증군의 항S1-IgG 역가가 비중증군보다 유의하게 낮았다(돌파감염 중증군 대 돌파감염 비중증군, 중위수 [사분범위], 4.99 [1.38—9.02] 대 8.28 [5.17—10.25], $P = 0.007$). 연속으로 얻은 검체로 항체 역가 변화를 보았을 때 중증 코로나19 돌파감염 환자에서 체액성 면역반응이 더 지연되어 있었다.

10명의 비중증 코로나19 돌파감염 환자, 5명의 중증 코로나19 돌파감염 환자, 10명의 예방접종 후 비감염자에서 세포성 면역반응을 분석하였다. 세포성 면역반응은 비감염 대조군보다 돌파감염 비중증군과 중증군에서 더 낮았고, 특히 돌파감염 중증군에서 더 낮았다.

중증 코로나19 돌파감염과 연관된 인자를 보는 다변량분석에서 고령(조정된 승산비 1.07, 95% 신뢰구간 1.01—1.12, $P = 0.014$)과 낮은 초기 항S1-IgG 역가(조정된 승산비 0.88, 95% 신뢰구간 0.77—0.99, $P = 0.037$)가 중증 코로나19 돌파감염과 유의한 상관관계가 있었다.

결론: 백신접종군과 백신미접종군 모두 코로나19 감염 후 적지 않은

비율에서 중증으로 악화되었으나 예방접종 여부에 따라 임상 양상과 중증 진행 비율에 유의한 차이가 있었다. 코로나19 환자 진료에서 예방접종 여부가 중증 진행 예측에 있어 중요한 인자이므로 초기 확인이 필요하고, 돌파감염자에서도 초기 흉부 X선 폐렴소견이 중증 진행을 예측하는 인자였다. 실험실적으로 돌파감염자에서 중증으로 악화되는 것은 체액성 및 세포성 면역반응이 낮은 것과 연관되어 있음을 확인할 수 있었고 돌파감염자에서 해당 면역반응의 지연 여부를 확인하면 중증 감염 발생을 예측할 수 있을 것이다.

.....

주요어 : 사스코로나바이러스-2, 코로나19, 돌파감염, 체액성 면역반응, 세포성 면역반응, 항체, 예방접종, 중증도

학 번 : 2021-32846

목 차

| | |
|---------------------------------------|------|
| 초록 | i |
| 목차 | v |
| 표 목차..... | viii |
| 그림 목차..... | ix |
| | |
| I. 서론..... | 1 |
| 1. 코로나19의 임상적 중요성..... | 1 |
| 2. 코로나19에서 면역반응의 중요성 | 2 |
| 3. 코로나19 예방접종의 효능 및 유용성 | 3 |
| 4. 현재까지 연구의 문제점과 연구의 필요성 | 4 |
| 5. 연구 가설 및 목적..... | 5 |
| | |
| II. 연구 방법..... | 7 |
| 1. 코로나19 환자의 임상상과 예방접종의 의미: 후향연구..... | 7 |
| 1) 연구 대상자 및 설계..... | 7 |

| | |
|--------------------------------------|-----------|
| 2) 연구 대상자 임상자료 수집 | 8 |
| 3) 통계분석 방법 | 9 |
| 2. 코로나19 돌파감염에서 면역반응 분석: 전향연구 | 10 |
| 1) 연구 대상자 및 설계..... | 10 |
| 2) 연구 대상자 임상자료 수집 | 11 |
| 3) 체액성 면역반응 분석..... | 11 |
| 4) 세포성 면역반응 분석..... | 13 |
| 5) 통계분석 방법 | 21 |
| | |
| III. 연구 결과..... | 23 |
| 1. 코로나19 환자의 임상상과 예방접종의 의미..... | 23 |
| 1) 백신미접종군과 백신접종군에서 코로나19 임상경과 | 23 |
| 2) 코로나19 중증 진행의 위험인자 및 예방접종의 의미..... | 33 |
| 2. 코로나19 돌파감염에서 면역반응 분석 | 41 |
| 1) 연구 대상자 임상특성 | 41 |
| 2) 체액성 면역반응..... | 44 |
| 3) 세포성 면역반응..... | 49 |
| 4) 중증 코로나19 돌파감염의 위험인자..... | 58 |
| | |
| IV. 고찰 | 60 |

| | |
|----------------|----|
| V. 결론..... | 68 |
| 참고문헌 | 69 |
| Abstract | 78 |

표 목차

| | |
|---|----|
| 표 1. 연구에 사용한 형광 단클론 항체들 | 14 |
| 표 2. 백신 접종여부에 따른 코로나19 환자의 기본 특성 | 25 |
| 표 3. 백신부분접종군과 백신완전접종군에서 코로나19 환자의 기본 특성 | 28 |
| 표 4. 백신접종여부에 따른 코로나19 환자의 치료 및 임상결과 | 31 |
| 표 5. 백신부분접종군과 백신완전접종군에서 코로나19 환자의 치료 및 임상결과..... | 33 |
| 표 6. 백신접종 및 미접종 코로나19 환자에서 중증 진행의 위험인자 | 35 |
| 표 7. 백신완전접종 코로나19 환자에서 중증 진행의 위험인자 | 38 |
| 표 8. 대조군과 코로나19 돌파감염 환자의 임상 특성..... | 42 |
| 표 9. T 세포 반응 분석에 포함된 대조군과 코로나19 돌파감염 환자의 임상 특성 | 51 |
| 표 10. 중증 코로나19 돌파감염의 위험인자 | 59 |

그림 목차

| | |
|--|----|
| 그림 1. 연구 설계..... | 7 |
| 그림 2. 사스코로나바이러스-2 반응 T 림프구 및 사이토카인 생성 T 림프구 확인을 위한 유세포분석 gating strategy..... | 21 |
| 그림 3. 백신미접종군과 백신완전접종군에서 입원 시점 및 입원 중 산소 요구량..... | 32 |
| 그림 4. 코로나19 돌파감염 환자에서 증상 발생 1주 이내의 항S1-IgG 역가..... | 45 |
| 그림 5. 코로나19 돌파감염 환자에서 WHO ordinal scale에 따른 증상 발생 1주 이내의 항S1-IgG 역가 | 46 |
| 그림 6. 코로나19 돌파감염 환자와 백신 미접종 코로나19 환자에서의 항S1-IgG 변화..... | 48 |
| 그림 7. 코로나19 돌파감염 환자와 백신 미접종 코로나19 환자에서 증상발생일에 따른 항S1-IgG 변화..... | 49 |
| 그림 8. 코로나19 돌파감염 환자에서 진단 1주 이내의 T 세포 반응 | 53 |
| 그림 9. 코로나19 돌파감염 환자에서 진단 1주 이내의 사이토카인 생성 T 세포 반응..... | 54 |

I. 서론

1. 코로나19의 임상적 중요성

코로나바이러스는 외피를 가진 RNA 바이러스로 포유류뿐 아니라 조류에서도 감염을 일으키고, 총 6종의 코로나바이러스가 인체에 감염을 일으키는 것으로 보고되었다[1]. 그 중 229E, OC43, NL63, HKU1은 대개 단순 상기도 감염을 일으키지만, 다른 2종인 사스코로나바이러스와 메르스코로나바이러스는 중증 감염을 일으킬 수 있다. 대한민국에서는 2015년에 총 186명의 메르스코로나바이러스 감염자가 발생하였고 병원 내 감염이 증가하여 조기 방역조치의 중요성이 대두되었다[2].

2019년 말 중국 우한에서 원인 불명의 폐렴 사례들이 발생한 뒤 사스코로나바이러스-2가 원인으로 확인되었고 이후 전세계적인 유행으로 이어지게 되었다[3]. 대한민국에서도 2020년 1월 중국 우한에서 입국한 중국인에서 첫 번째 코로나19 증례가 확인되었고, 이후 두 도말 검체에서 사스코로나바이러스-2를 분리하였다[4]. 이후 국내에서도 코로나19 발생이 지속되며, 사망 사례 역시 지속적으로 보고되었다[5].

코로나19 감염 시 발열, 오한, 기침, 인후통, 후각저하, 미각저하, 호흡곤란 등의 증상이 발생할 수 있고[6], 이러한 임상상은 무증상부터 중증까지 다양하게 나타날 수 있다[7]. 특히 고령, 암, 만성폐질환, 만성간질환, 당뇨, 비만, 임신 등이 중증 코로나19의 위험인자로

확인되었다[8-12]. 이러한 코로나19에 대응하기 위한 노력으로 치료의 근거가 되는 면역학적 기전에 대한 연구 및 치료제, 백신 개발 등이 활발히 이루어졌다.

2. 코로나19에서 면역반응의 중요성

중증 코로나19는 증상 발병 후 7-10일이 경과한 시점에서 발생하는데, 바이러스 자체의 역할보다는 숙주의 과도한 염증반응이 원인이 된다[13, 14]. 특히 코로나19 발병 초기에 T 림프구의 과활성화와 세포독성이 중증 코로나19의 주된 면역학적 기전으로 알려졌다[15]. 경증 환자와 비교하였을 때 중증 코로나19 환자에서 발병 3주째까지도 T 림프구의 과활성화와 세포독성이 유지되는 것이 보고되었다[16]. 이러한 T 림프구의 면역학적 작용이 중증 코로나19 환자에서 항염증치료를 시도하게 되는 이론적 근거가 되었다.

영장류를 이용한 동물 실험에서는 CD8⁺ T 림프구를 제거한 경우 항-사스코로나바이러스-2 immunoglobulin G(IgG)를 투약하더라도 예방 효과가 유의하게 감소하였다[17]. 이러한 점에 비추어 볼 때, 림프구 기억반응이 코로나19 중증 진행을 막는데 주요한 역할을 할 것으로 보이며, 코로나19 발병 8개월 후까지도 림프구 기억반응이 유지됨이 확인되었다[18, 19].

코로나19 급성기에는 사스코로나바이러스-2에 특이적인 여러 항체가 생성되어 감염조절에 중요한 역할을 수행한다. Immunoglobulin M은 보체 활성화, 바이러스 항원 오폐소닌화에 관여하고, IgG는 항체

의존성 세포독성, 바이러스 항원 중화에 관여한다[20]. 코로나19를 앓았던 환자에서 항-사스코로나바이러스-2 IgG를 측정하였을 때 감염 12개월 후에도 혈청양성률이 높게 확인되었다[21, 22]. 감염 후에 얻어진 체액성 면역반응 역시 코로나19 재감염 예방에 중요할 것으로 생각된다.

3. 코로나19 예방접종의 효능 및 유용성

mRNA 백신, 아데노바이러스 벡터 백신, 단백질 서브 유닛 백신 등 다양한 유형의 사스코로나바이러스-2 백신이 개발되었다. mRNA 백신 중 BNT162b2의 경우 코로나19 예방에 있어 95%의 효능을 보였고[23], mRNA-1273의 경우 중증 코로나19를 포함한 코로나19 예방에 있어 94.1%의 효능을 보고하였다[24]. 다른 유형인 아데노바이러스 벡터 백신 중에는 AZD1222가 74%의 백신 효능을 보였고[25], Ad26.COV2.S는 1회 접종만으로 14일 이후 66.9%, 28일 이후 66.1%의 효능을 보였다[26].

이후 세계 각국에서 예방접종이 이루어지며 백신 유용성도 여러 연구에서 보고되었다. 영국에서 시행된 연구에서는 사스코로나바이러스-2 델타 변이에 대한 백신 유용성을 BNT162b2에서 88.0%로, AZD1222에서 67.0%로 확인하였다[27]. 카타르에서 시행된 연구에서는 2회 접종 완료 후 BNT162b2는 51.9%, mRNA-1273는 73.1% 백신 유용성을 보였으나, 델타 변이 감염에 의한 중증 코로나19에 대한 유용성은 BNT162b2, mRNA-1273 각각

93.4%, 96.1%로 확인되었다[28].

4. 현재까지 연구의 문제점과 연구의 필요성

사스코로나바이러스-2 백신이 사스코로나바이러스-2 감염 및 중증 코로나19를 예방하는데 있어 높은 효능을 입증하였으나, 백신 접종 이후에도 사스코로나바이러스-2에 감염되는 환자들이 보고되었다[29]. 돌파감염의 경우 대다수가 경증, 중등증으로 알려졌으나, 일부 연구에서는 중증 돌파감염 및 사망 역시 보고하였다[30, 31]. 코로나19 돌파감염과 관련된 인자는 과학적으로나 임상적으로나 중요한 의미를 가지고, 예방접종이 활발히 이루어지며 임상 진료 환경에서도 코로나19 돌파감염 환자를 자주 접할 수 있기에 이러한 환자들의 임상특성에 대한 자료가 마련되어야 한다.

또한 코로나19 돌파감염의 면역반응에 대해서도 알려진 것이 부족하다. 한 연구에서는 감염 시점 항체 역가가 낮은 것이 코로나19 돌파감염과 상관관계가 있음을 보고하였으나[32], 다른 연구에서는 돌파감염 환자와 대조군 간에 백신 접종 후 중화항체 역가에 차이가 없음을 보여주었다[33]. 또한 이러한 선행연구들은 의료진을 대상으로 하였고, 경증 코로나19 돌파감염 사례들에 국한되어 있어 결과를 일반화하기에는 제한이 있다.

전세계적으로 사스코로나바이러스-2 백신 접종이 빠르게 이루어지며 백신 접종인구가 증가하였기에 백신 미접종자와 접종자에서 코로나19의 임상적 특징 및 중증 진행 위험인자에 대한 근거 자료는

실제 진료 환경에서 많은 도움이 될 것으로 예상된다. 특히 코로나19 돌파감염 비율이 증가하는 상황이기에 돌파감염 환자에서 체액성, 세포성 면역반응에 대한 자료가 뒷받침되어야 한다. 의료시스템과 임상 의사들에게 경증보다는 중증 코로나19가 가지는 의미가 크기에 중증 코로나19 돌파감염에서의 면역반응을 규명하는 것이 중요하겠다.

따라서 코로나19 예방접종이 상당히 이루어진 시기에 코로나19 환자의 임상경과 및 중증 진행의 위험인자를 분석하고, 코로나19 돌파감염 환자에서 중증도에 따른 체액성 및 세포성 면역반응의 차이를 평가하기 위하여 본 연구를 시행하였다.

5. 연구 가설 및 목적

본 연구에서는 백신 미접종 코로나19 환자와 코로나19 돌파감염 환자가 섞여 있는 실제 진료 환경에서 예방접종 상태에 따른 임상경과 차이 및 중증 진행의 위험인자를 분석하고자 하였다. 여러 코로나19 백신 3상 연구에서 백신 접종이 중증 코로나19를 예방하는 효능이 보고되었기 때문에 미접종 코로나19 환자와 코로나19 돌파감염 환자간에 임상상이 차이를 보이고, 예방접종이 중증 진행의 보호인자가 될 것으로 예상하였다.

또한 코로나19 돌파감염 환자들에서 중증도에 따른 체액성 및 세포성 면역반응의 정도를 비교하고자 하였다. 예방접종 이후 감염 시 자연 감염에 의한 면역 강화가 짧은 시간에 이루어지기 때문에, 이러한 감염 후 초기 면역 강화의 정도가 낮은 것이 중증 코로나19 돌파감염과

연관될 것으로 예상하였다. 추가적으로 예방접종 후 감염이 되지 않은 대상자를 대조군으로 설정하고 비교하여 코로나19 돌파감염에서 체액성, 세포성 면역반응의 차이를 확인하고자 하였다.

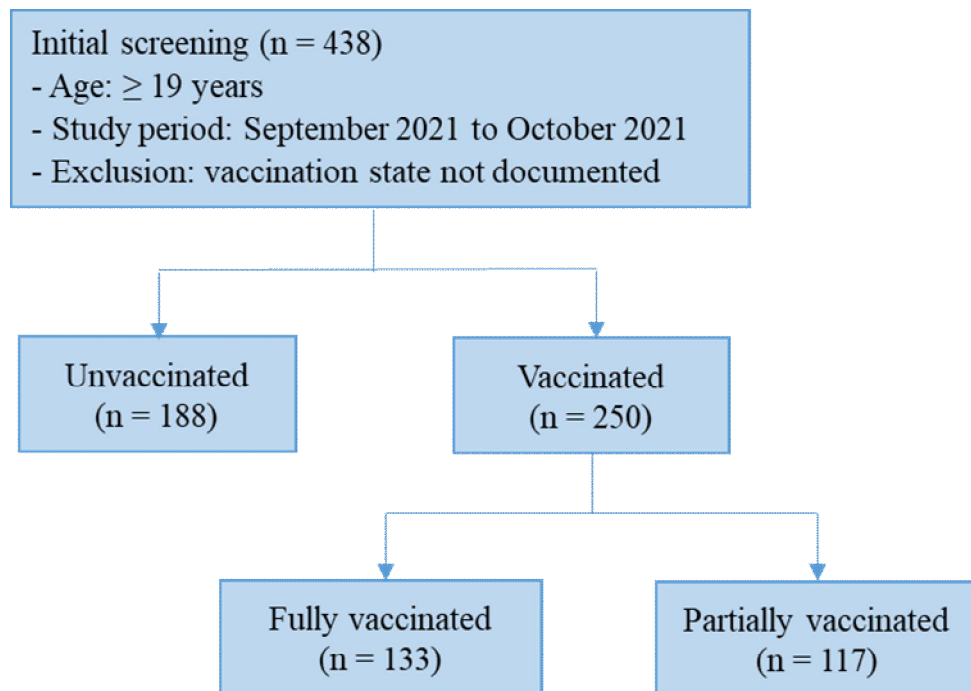
II. 연구 방법

1. 코로나19 환자의 임상상과 예방접종의 의미: 후향연구

1) 연구 대상자 및 설계

2021년 9월부터 2021년 10월까지 역전사 중합효소연쇄반응 (reverse transcription polymerase chain reaction, RT-PCR) 을 통해 코로나19가 확진되어 보라매병원에 입원한 19세 이상의 환자를 대상으로 하였다. 코로나19 예방접종 여부에 대한 기록이 확인되지 않는 경우는 분석에서 제외하였다 (그림 1).

그림 1. 연구 설계



연구 기간 동안 입원한 환자를 백신미접종군과 백신접종군으로 분류하였고, 백신접종군은 백신완전접종군과 백신부분접종군으로 분류하였다. 중증 진행의 예측 인자 분석에서는 백신완전접종군을 대상으로 하위그룹 분석을 시행하였다. 백신완전접종군은 권장되는 백신 접종을 완료하고 14일 이상 경과하여 코로나19 관련 증상이 발생하거나 진단된 경우로 정의하였고, 해당 기준을 만족시키지 못한 접종자는 백신부분접종군으로 분류하였다.

2) 연구 대상자 임상자료 수집

후향적 의무기록 분석은 인구학적 인자, 예방접종 상태, 초기 임상 변수(중증도, 증상 및 징후, 혈액검사 결과, 역학조사서에 기록된 확진 시 Ct 값, 흉부 X선 결과), 코로나19 특이 치료, 임상 결과에 대한 정보를 수집하였다. 코로나19 특이 치료의 경우 렘데시비르, 단클론항체, 스테로이드 투약 여부를 확인하였고, 3일 이상의 항균제 사용여부도 수집하였다. 임상 결과는 산소요구량, 원내 사망, 입원 기간으로 잡았다.

초기 중증도는 National Early Warning Score (NEWS)-2 점수, Sequential Organ Failure Assessment (SOFA) 점수로 평가하였고[34], 기저질환의 중증도는 Charlson Comorbidity Index (CCI)로 평가하였다[35]. 면역억제제 사용은 30일 내 항암치료 또는 스테로이드 포함 기타 다른 면역억제제의 투약으로 정의하였다. 체온과 혈액검사, 흉부 X선 결과는 입원일 24시간 내의 값을 수집하였다.

중증 진행은 입원 기간 중 코로나19 진행으로 인한 산소요구량

발생으로 정의하였고, 산소요구량은 24시간 이상 연속으로 산소치료를 요하는 상태로 잡았다. 흉부 X선 이상은 영상의학과 의사의 공식적인 판독에 기반하여 폐렴을 시사하는 폐 침윤으로 정의하였다.

3) 통계분석 방법

연속형 변수는 스튜던트의 T 검정 또는 Mann-Whitney U 검정으로 두 군 간 차이의 유의성을 평가하였다. 범주형 변수는 비율을 제시하였고, Chi-squared test 또는 Fisher의 정확한 검정을 이용하였다.

중증 진행의 위험인자를 분석하기 위해 로지스틱 회귀분석을 시행하였고, 단변량 분석에서 P 값이 0.10 미만이었던 변수를 다변량 분석에 포함하였다. 다중공선성을 피하기 위해 CCI, 기저질환 없음, 무증상의 경우 같은 다변량 모델에 포함시키지 않았고, SOFA 점수도 NEWS-2 점수, 혈소판감소와의 공선성을 피하기 위해 다변량 모델에서 제외하였다. 로지스틱 회귀 모델의 적합도 검정을 위해 Hosmer-Lemeshow 검정을 이용하였다.

P 값이 0.05 미만인 경우 통계적으로 유의한 차이가 있다고 판정하였으며 통계 분석은 SPSS statistics, version 26.0 (IBM Corp., Armonk, NY, USA)를 이용하였다.

2. 코로나19 돌파감염에서 면역반응 분석: 전향연구

1) 연구 대상자 및 설계

2021년 5월부터 2022년 1월까지 서울대학교병원과 보라매병원 코로나19 격리병상에 입원했던 만 18세 이상의 성인 환자를 전향적으로 모집하여 동의 취득 후 면역반응을 평가하기 위한 혈액을 채취하였다. 입원하지 않은 일반인 중 코로나19 확진 여부에 대한 병력 확인을 통해 예방접종 후 감염이 되지 않은 대상자를 대조군으로 모집하였다.

코로나19 돌파감염은 1회라도 사스코로나바이러스-2 예방접종을 받은 뒤 14일 이상 경과하여 증상이 발생하고 역전사 중합효소연쇄반응(reverse transcription polymerase chain reaction, RT-PCR)을 통해 코로나19가 확진된 것으로 정의하였다. 코로나19 돌파감염으로 격리입원 기간 중 산소치료를 요했던 환자를 돌파감염 중증군으로, 산소치료를 요하지 않았던 환자를 돌파감염 비중증군으로 분류하였다[36].

코로나19 돌파감염 환자에서 증상 발생 7일 이내 혈액을 채취하고, 연속적인 채혈에 동의된 일부 코로나19 환자에서는 연속적으로 혈액을 채취하였다. 사스코로나바이러스-2 예방접종을 받지 않은 중증 코로나19 환자 및 예방접종 후 감염이 되지 않은 대조군에서도 혈액을 채취하였다.

본 연구는 서울대학교병원과 서울특별시 보라매병원의 의학연구 윤리심의위원회의 승인 후 진행하였고(각각 IRB no. 2104-182-1215,

20-2021-54) 헬싱키 선언에 따라 혈액 채취가 이루어진 모든 연구 대상자에서는 서면 동의서를 취득하였다.

2) 연구 대상자 임상자료 수집

혈액 검체 수집을 위해 전향적으로 모집한 환자에서는 전자 의무기록 및 문진을 통해 연령, 성별, 체질량지수, 접종한 사스코로나바이러스-2 백신 종류 및 접종 상태(완전 접종 또는 부분 접종 여부), 마지막 사스코로나바이러스-2 백신 접종일부터 증상 발생일까지의 기간, 증상 발생일부터 첫 채혈일까지의 기간, CCI, 기저질환(고형암, 혈액암, 면역억제제 사용 여부), 임상 결과(원내 사망, 입원 일수)를 수집하였다.

사스코로나바이러스-2 예방접종 후 감염되지 않은 대조군에서는 연령, 성별, 백신 종류 및 접종 상태(완전 접종 또는 부분 접종 여부), 마지막 사스코로나바이러스-2 백신 접종일부터 채혈일까지의 기간을 수집하였다.

3) 체액성 면역반응 분석

가. 실험 방법

사스코로나바이러스-2에 대한 체액성 면역반응을 평가하기 위해 효소면역분석 키트(Euroimmune, Lübeck, Germany)를 이용하여 항S1-IgG 역가를 측정하였고, 그 과정은 다음과 같다.

보정물질, 양성 대조군, 음성 대조군, 희석한 혈청을 100 μL 씩 각각 microplate well에 분주하고 $37^\circ\text{C} \pm 1^\circ\text{C}$ 에 60분간 보관하였다. 분주 후 보관 시에는 보호 호일로 plate를 덮어 차광하였다. 보호 호일을 제거한 뒤 well을 비우고, wash buffer 300 μL 를 이용하여 3회씩 세척하였다. 세척 시 마다 wash buffer를 well에 분주하여 30-60초간 기다린 뒤 well을 비웠다. 마지막 세척 후에는 흡수지에 microplate를 두드려서 wash buffer가 남지 않도록 제거하였다.

각 microplate well에 100 μL 의 enzyme conjugate를 분주하고 보호 호일로 plate를 덮어 차광한 뒤 $37^\circ\text{C} \pm 1^\circ\text{C}$ 에 30분간 보관하였다. 보호 호일을 제거한 뒤 well을 비우고, wash buffer 300 μL 를 이용하여 3회씩 세척하였다. 세척 시 마다 이전 과정과 같이 wash buffer를 well에 분주하여 30-60초간 기다린 뒤 well을 비우고 마지막 세척 후에는 흡수지에 microplate를 두드려서 wash buffer가 남지 않도록 제거하였다.

각 microplate well에 100 μL 의 chromogen/substrate solution을 분주하고 $18-25^\circ\text{C}$ 의 실온에 30분간 두었다. 이후 100 μL 의 stop solution을 분주하고 30분이 경과한 뒤 450nm에서 흡광도를 측정하였다. 측정 전에는 microplate를 가볍게 흔들어줌으로써 용액이 균질하게 분포하도록 하였다.

나. 실험값 평가 및 해석

측정한 흡광도는 연구 대상자 혈청의 값을 보정물질의 값으로 나누어 비율을 계산하였다. 비율이 1.1 이상인 경우 양성, 0.8이상 1.1 미만인 경우 경계, 0.8 미만인 경우 음성으로 해석하였다.

4) 세포성 면역반응 분석

연구 대상자의 혈액에서 분리한 말초혈액 단핵구를 이용해 CD4⁺ T 림프구와 CD8⁺ T 림프구에서 활성화 지표인 CD69과 CD137이 모두 양성인 세포의 분율(Activation-induced marker, AIM⁺, CD69⁺CD137⁺) 및 CD137과 사이토카인이 양성인 세포의 분율로 사스코로나바이러스-2에 특이적인 림프구 반응을 확인하였다[37].

사스코로나바이러스-2 spike 펩티드로 말초혈액 단핵구를 자극하고 CD3, CD4, CD8, CD69, CD137 등의 표면항원과 사이토카인을 형광 단클론 항체를 이용하여 염색하였다. 항원 자극을 하지 않은 균을 음성대조군으로 사용하였다. 실험에 사용한 형광 단클론 항체의 목록은 표 1에 제시하였고, 자세한 실험 단계는 다음과 같았다.

표 1. 연구에 사용한 형광 단클론 항체들

| Target | Clone | Conjugate | Catalog number |
|---------------|-----------------|-----------------------|----------------|
| CD3 | Mouse, UCHT1 | BV510 | 563109 |
| CD4 | Mouse, RPA-T4 | BB515 | 564419 |
| CD8 | Mouse, SK1 | PerCP | 347314 |
| CD69 | Mouse, FN50 | BV605 | 562989 |
| CD137 | Mouse, 4B4-1 | BV711 | 740798 |
| IFN- γ | Mouse, B27 | PE-Cy TM 7 | 557643 |
| IL-2 | Mouse, 5344.111 | APC | 341116 |
| TNF- α | Mouse, Mab11 | PE | 557068 |
| IL-4 | Rat, MP4-25D2 | BV421 | 566274 |

가. 말초혈액 단핵구 분리

Heparin vacutainer (Becton Dickinson, NJ, USA) 에 채혈한 혈액을 가지고 다음과 같은 단계로 말초혈액 단핵구를 분리하였다.

먼저 50 mL tube에 혈액과 complete medium(RPMI 1640, 10% fetal bovine serum, 10 mM HEPES, 2 mM L-glutamine, 100 U/L penicillin/streptomycin, 50 μ M 99% β -mercaptoethanol 혼합)을 1:1로 섞었다. Ficoll tube에 희석한 혈액을 한 tube당 최대 20 mL씩 흘려 넣었다. 이후 1800 rpm에서 20분간 20°C에서 break off한 상태로 원심분리를 하였다.

혈장을 7 mL 가량 버리고 단핵구층을 분리하여 50 mL tube에

넣고, complete medium을 30 mL까지 채웠다. 이후 1500 rpm에서 5분간 break on하고 실온에서 원심분리를 하였다. 상층액을 버리고 complete medium 10 mL을 넣고 600 rpm에서 5분간 break on한 상태로 실온에서 원심분리를 하였다. 다시 상층액을 버리고 complete medium 1 mL로 세포를 풀었다.

말초혈액 단핵구 10 μ L, phosphate buffered saline 80 μ L, trypan blue 10 μ L를 섞은 뒤, 이 중 10 μ L를 hemocytometer에 옮겨 세포 수를 세었다. 세포 수를 세는 동안 1500 rpm에서 5분간 break on한 상태로 실온에서 원심분리를 하였다. 세포 수 세는 과정이 끝나면 5×10^6 cells/mL가 되도록 freezing medium(CellBanker2, Zenoaq, Fukushima, Japan)을 넣고 1 mL씩 각 cryotube에 분주하여 -70°C 의 질소탱크에 보관하였다.

나. 항원 자극

질소탱크에 보관해둔 말초혈액 단핵구를 꺼내어 빠르게 녹이고, 15 mL tube에 complete medium 10 mL를 넣고 1 mL 피펫을 이용하여 녹인 말초혈액 단핵구를 옮겼다. 이후 1500 rpm에서 5분간 원심분리를 한 뒤, 상층액을 버리고 하층액은 풀어 complete medium 1 mL를 넣었다.

말초혈액 단핵구 10 μ L, phosphate buffered saline 80 μ L, trypan blue 10 μ L를 섞은 뒤, 이 중 10 μ L를 hemocytometer에 옮겨 세포

수를 세었다. 이후 1500 rpm에서 5분간 상온에서 원심분리를 하고, culture medium (5% fetal bovine serum + 1% penicillin/streptomycin)을 추가하여 10^6 cells/mL가 되도록 희석하였다.

검체를 FACS tube로 옮기고 다음과 같은 각 네 가지 조건에서 24시간 동안 배양하였다.

- i. 항원 추가 없음
- ii. 야생형 사스코로나바이러스-2 whole spike 항원인 PepTivator[®] SARS-CoV-2 Prot_S Complete (Miltenyi Biotec, Bergisch Gladbach, Germany) (이후 whole spike Ag으로 표기)를 2 μ L/mL 농도로 추가
- iii. 야생형 사스코로나바이러스-2 항원인 PepTivator[®] SARS-CoV-2 Prot_S B.1.617.2 wild-type reference (Miltenyi Biotec) (이후 WT Ag으로 표기)를 2 μ L/mL 농도로 추가
- iv. 델타 변이 사스코로나바이러스-2 항원인 PepTivator[®] SARS-CoV-2 Prot_S B.1.617.2 Mutation Pool (Miltenyi Biotec) (이후 Delta Ag으로 표기)를 2 μ L/mL 농도로 추가

항원 추가 시, Brilliant Blue 515-anti-human CD4 (clone RPA-T4) 항체 (BD Biosciences, San Jose, CA, USA) 5 μ L/mL와 anti-human CD28/CD49d 항체 (clone L293/L25, BD Biosciences) 5

$\mu\text{L}/\text{mL}$ 를 함께 넣었고, 항원 추가를 하지 않은 음성대조군에는 처음부터 Brilliant Blue 515-anti-human CD4 (clone RPA-T4) 항체 (BD Biosciences) $5 \mu\text{L}/\text{mL}$ 를 추가하였다. 각 tube에 마지막 4시간 동안은 BD GolgiPlug® (brefeldin A) $1 \mu\text{L}/\text{mL}$, BD GolgiStop® (monensin) $0.67 \mu\text{L}/\text{mL}$ (모두 BD Bioscience)를 첨가하였다.

다. 세포 내 사이토카인 염색

배양한 FACS tube의 세포액을 1500 rpm 으로 5분동안 상온에서 원심분리 하였다. 상층액을 버린 뒤 하층액을 가볍게 풀어주고 phosphate buffered saline 1 mL 를 넣어 1500 rpm 으로 5분 동안 상온에서 원심분리 하였다. 다시 상층액을 버린 뒤 하층액을 가볍게 풀어주고 phosphate buffered saline을 넣어 $10^6 \text{ cells}/\text{mL}$ 가 되도록 희석하였다.

각각의 tube에 $1/20$ 으로 phosphate buffered saline에 희석한 LIVE/DEAD (Thermo Fisher Scientific, Waltham, MA, USA) $2 \mu\text{L}/\text{mL}$ 를 추가하고 차광하여 상온에서 30분간 두었다. 다시 1500 rpm 으로 5분 동안 상온에서 원심분리하고 상층액을 버린 뒤, 고정용액 (BD cytofix/Cytoperm™, BD Bioscience) $250 \mu\text{L}$ 를 추가하고 차광하여 4°C 에 20분간 두었다.

이후 상온에서 1500 rpm 으로 5분간 원심분리하고 상층액을 버린

뒤, 1X 세척용액(BD Perm/WashTM, BD Bioscience) 2 mL를 추가하고 1500 rpm으로 상온에서 5분간 원심분리하는 과정을 2회 반복하였다. 다시 상층액을 버린 뒤 하층액을 가볍게 풀어주고 1X 세척용액 50 μ L을 넣었다.

다음과 같이 형광 단클론항체들을 추가하고 차광하여 4°C에 30분간 두었다.

- i. Brilliant Violet (BV) 510-anti-human CD3 (clone CHT1) 항체, BV605-anti-human CD69 (clone FN50) 항체, Brilliant Ultra Violet (BUV) 395-anti-human CD137 (clone 4B4-1) 항체, phycoerythrin-indotricarbocyanine (Cy7)-anti-human interferon(IFN) - γ (clone B27) 항체, allophycocyanin-anti-human interleukin(IL)-2 (clone 5344.111) 항체, phycoerythrin-anti-human tumor necrosis factor(TNF) - α (clone Mab11) 항체(모두 BD Biosciences)는 1 μ L씩 추가하고, BV421-anti-human IL-4 (clone MP4-25D2) 항체(BD Biosciences)는 0.5 μ L씩 peridinin chlorophyll protein complex-anti-human CD8 (clone SK1) 항체(BD Biosciences)는 10 μ L씩 추가하였다.
- ii. BV로 표지된 항체 간의 간섭을 줄이기 위해 각 tube에 Brilliant Stain Buffer(BD Biosciences)를 50 μ L씩

추가하였다.

이후 1X 세척용액 2 mL를 추가한 뒤 1500 rpm으로 5분동안 상온에서 원심분리 하였고, 상층액을 버리고 하층액을 풀어준 후 staining buffer(1X phosphate buffered saline, 1% fetal bovine serum, 0.09% sodium azide)를 100 μ L씩 넣어 다음 날 유세포분석을 시행하였다.

실험마다 compensation을 위해 compensation tube를 만들었다. 각 형광에 대한 tube는 compensation beads(UltraComp eBeads, Thermo Fisher Scientific)을 한 방울씩 넣고, 각각의 형광 단클론항체를 하나씩 추가하였다. 실험군과 동일하게 BV510-anti-human CD3 (clone CHT1) 항체, BV605-anti-human CD69 (clone FN50) 항체, BUV395-anti-human CD137 (clone 4B4-1) 항체, Cy7-anti-human IFN- γ (clone B27) 항체, allophycocyanin-anti-human IL-2 (clone 5344.111) 항체, phycoerythrin-anti-human TNF- α (clone Mab11) 항체(모두 BD Biosciences)는 5 μ L씩, BV421-anti-human IL-4 (clone MP4-25D2) 항체(BD Biosciences)는 2 μ L, peridinin chlorophyll protein complex-anti-human CD8 (clone SK1) 항체(BD Biosciences)는 20 μ L를 사용했다. Unstained tube는 항원을 추가하지 않은 tube에서 1/10을 덜어서 만들었다.

유세포분석은 FACSymphony system(BD Biosciences)를

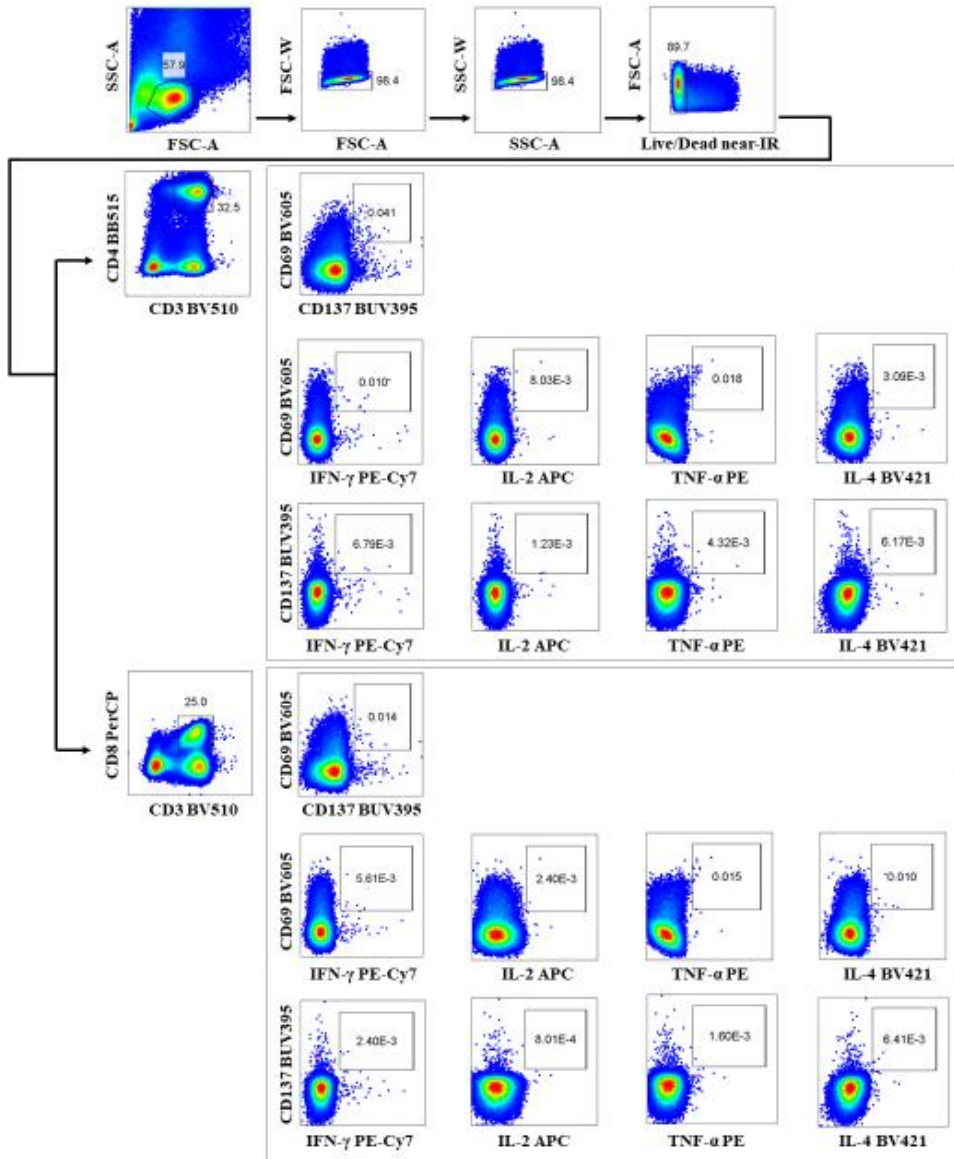
이용하였고, 얻은 결과는 Flowjo software(version 10.7.1; TreeStar, Ashland, OR, USA)를 이용해서 분석하였다.

라. 세포성 면역반응 평가

Forward scatter 대 side scatter의 분포를 확인하여 림프구 영역을 gating하였고, 이후 살아 있는 세포를 추려서 분석에 이용하였다. 살아 있는 세포 중 CD3⁺, CD4⁺ T 림프구와 CD3⁺, CD8⁺ T 림프구를 측정하고 각각에서 다시 CD69⁺CD137⁺인 CD4⁺ T 림프구와 CD8⁺ T 림프구를 측정하였다. CD69, CD137에 대한 양성 기준은 한 환자에서 동일하게 잡았다. 설정한 gating strategy의 대표적인 경우를 그림 2에 제시하였다.

비특이적인 반응을 보정하기 위해 항원 자극을 한 검체의 AIM⁺CD4⁺ T 림프구와 AIM⁺CD8⁺ T 림프구, 사이토카인 생성 CD137⁺CD4⁺ T 림프구와 CD137⁺CD8⁺ T 림프구 분율에서 항원 자극을 하지 않은 검체의 해당 림프구 분율을 빼서 계산하였다[38]. 해당 값이 음수인 경우 결과값을 0으로 설정하였다. 얻어진 사스코로나바이러스-2에 특이적인 림프구 반응의 빈도를 코로나19 돌파감염 비중증군과 중증군 사이에서 비교하였다.

그림 2. 사스코로나바이러스-2 반응 T 림프구 및 사이토카인 생성 T 림프구 확인을 위한 유세포분석 gating strategy



5) 통계분석 방법

연속형 변수는 Mann-Whitney U 검정으로 두 군 간 차이의 유의성을 평가하고 범주형 변수는 Chi-squared test 또는 Fisher의

정확한 검정으로 두 군 간 차이의 유의성을 평가하였다.

중증 코로나19 돌파감염의 위험인자를 분석하기 위해 로지스틱 회귀분석을 시행하였고, 단변량 분석에서 P 값이 0.10 미만이었던 변수를 다변량 분석에 포함하였다. P 값이 0.05 미만인 경우 통계적으로 유의한 차이가 있다고 판정하였으며 통계 분석은 SPSS statistics, version 26.0 (IBM Corp.)를 이용하였다.

III. 연구 결과

1. 코로나19 환자의 임상상과 예방접종의 의미

1) 백신미접종군과 백신접종군에서 코로나19 임상경과

2021년 9월부터 2021년 10월까지 총 438명의 코로나19 환자가 분석에 포함되었다. 백신미접종군 188례(42.9%), 백신접종군이 250례(57.1%) 였으며, 백신접종군 중 백신부분접종군이 117례(46.8%), 백신완전접종군이 133례(53.2%) 였다(그림 1).

백신미접종군과 백신접종군 간의 임상 특성 비교에서 백신접종군이 백신미접종군보다 더 고령이었고, 진단 시점부터 입원까지 기간이나 증상 발생부터 입원까지 기간이 더 짧았다(표 2). 백신접종군에서 초기 NEWS-2 점수는 더 낮았지만(백신접종군 대 백신미접종군, 중위수 [사분범위], 1.0 [0.0—2.0] 대 2.0 [1.0—3.0], $P = 0.002$), CCI는 더 높았고(백신접종군 대 백신미접종군, 중위수 [사분범위], 2.0 [0.0—3.0] 대 0.0 [0.0—1.5], $P < 0.001$) 다른 기저질환(고혈압, 당뇨, 만성신질환)도 백신미접종군보다 높은 빈도로 확인되었다. 기저질환이 없는 환자의 비율은 백신미접종군에서 더 높았다(백신미접종군 대 백신접종군, 52.7% 대 32.0%, $P < 0.001$). 백신미접종군에서 백신접종군보다 입원 시 호흡곤란과 38℃를 넘는 발열이 더 흔했고, 백혈구와 혈소판 수치는 더 낮았으며, 젓산탈수소효소는 더 높았다. 흉부 X선 이상도 백신미접종군에서 더 높은 빈도로

확인되었다(백신미접종군 대 백신접종군, 70.7% 대 47.2%, $P < 0.001$).

백신접종군에서 백신부분접종군과 백신완전접종군을 비교하였다. 백신완전접종군이 백신부분접종군보다 고령이었고, 진단 시점부터 입원까지 기간이나 증상 발생부터 입원까지 기간이 더 짧았다(표 3). 백신부분접종군에서 70.9%가 BNT162b2 접종자였다. 백신완전접종군에서 CCI는 더 높고(백신완전접종군 대 백신부분접종군, 중위수 [사분범위], 3.0 [2.0—4.0] 대 1.0 [0.0—2.0], $P < 0.001$), 기저질환 중 고혈압과 만성신질환의 비율도 백신부분접종군보다 더 높았다. 백신부분접종군에서 백신완전접종군보다 초기증상으로 기침이 더 흔했고(백신부분접종군 대 백신완전접종군, 56.4% 대 41.4%, $P = 0.017$), 젓산탈수소효소 수치가 더 높았다(백신부분접종군 대 백신완전접종군, 중위수 [사분범위], 219 [171—309] 대 204 [178—240], $P = 0.004$).

표 2. 백신 접종여부에 따른 코로나19 환자의 기본 특성

| 변수 | 백신미접종군 (n = 188) | 백신접종군 (n = 250) | P |
|-------------------------|---------------------|--------------------|---------|
| 나이 | 44 (36-56) | 61 (45-71) | < 0.001 |
| 남성 | 90 (47.9) | 116 (46.4) | 0.760 |
| 체질량지수 | 23.5 (21.0-26.0) | 24.2 (21.5-26.8) | 0.014 |
| 진단일부터 입원일까지 기간(일) | 3.0 (0.0-5.0) | 1.0 (0.0-2.0) | < 0.001 |
| 증상발생일부터 입원일 까지 기간(일) | 5.5 (3.0-7.0) | 4.0 (2.0-7.0) | 0.007 |
| 초기 NIH 분류 | | | |
| 무증상, 경증 | 52 (27.7) | 129 (51.6) | |
| 중등증 | 101 (53.7) | 92 (36.8) | |
| 중증, 위중 | 35 (54.5) | 29 (11.6) | |
| 초기 중증도 | | | |
| NEWS-2 | 2.0 (1.0-3.0) | 1.0 (0.0-2.0) | 0.002 |
| SOFA score | 1.0 (0.0-1.0) | 0.0 (0.0-1.0) | 0.123 |
| 기저 질환 | | | |
| CCI | 0.0 (0.0-1.5) | 2.0 (0.0-3.0) | < 0.001 |
| 고혈압 | 33 (17.6) | 84 (33.6) | < 0.001 |
| 당뇨 | 23 (12.2) | 52 (20.8) | 0.018 |
| 만성심질환 | 1 (0.5) | 8 (3.2) | 0.085 |
| 뇌혈관질환 | 3 (1.6) | 10 (4.0) | 0.142 |
| 만성폐쇄성폐질환 | 1 (0.5) | 3 (1.2) | 0.638 |
| 천식 | 11 (5.9) | 7 (2.8) | 0.111 |

| | | | |
|-----------------------------------|------------------------|------------------------|---------|
| 만성간질환 | 3 (1.6) | 9 (3.6) | 0.203 |
| 만성신질환 | 3 (1.6) | 15 (6.0) | 0.022 |
| 투석 | 0 (0.0) | 3 (1.2) | 0.263 |
| 고형암 | 13 (6.9) | 25 (10.0) | 0.256 |
| 혈액암 | 2 (1.1) | 2 (0.8) | > 0.999 |
| 면역억제제 사용 | 12 (6.4) | 11 (4.4) | 0.357 |
| 기저질환 없음 | 99 (52.7) | 80 (32.0) | < 0.001 |
| 초기 증상 | | | |
| 후각 저하 | 12 (6.4) | 11 (4.4) | 0.357 |
| 미각 저하 | 13 (6.9) | 11 (4.4) | 0.252 |
| 기침 | 107 (56.9) | 121 (48.4) | 0.077 |
| 호흡곤란 | 20 (10.6) | 10 (4.0) | 0.006 |
| 증상 없음 | 16 (8.5) | 34 (13.6) | 0.097 |
| 초기 체온 $\geq 38.0^{\circ}\text{C}$ | 47 (25.0) | 31 (12.4) | 0.001 |
| 초기 혈액검사 | | | |
| 백혈구, /mm ³ | 4,175 (3,138-5,285) | 4,990 (3,730-6,250) | 0.002 |
| 림프구, % | 28.0 (19.0-36.4) | 25.5 (17.6-34.5) | 0.110 |
| 헤모글로빈, g/dL | 13.6 (12.8-14.6) | 13.3 (12.4-14.3) | 0.120 |
| 혈소판, $\times 10^3/\text{mm}^3$ | 172 (140-233) | 200 (144-245) | 0.021 |
| 총 빌리루빈, mg/dL | 0.4 (0.3-0.5) | 0.4 (0.3-0.6) | 0.010 |
| 젖산 탈수소효소, U/L | 251 (197-328) | 210 (173-270) | < 0.001 |
| 크레아티닌 키나아제, U/L | 77 (55-138) | 72 (53-110) | 0.630 |
| C반응단백, mg/dL | 2.28 (0.61-4.94) | 1.53 (0.34-4.97) | 0.996 |

| | | | |
|----------------------|------------------|------------------|---------|
| 크레아티닌, mg/dL | 0.72 (0.58-0.91) | 0.77 (0.63-0.91) | 0.063 |
| Ct 값 (RdRp gene)* | 18.6 (14.7-23.8) | 18.5 (14.8-23.6) | 0.862 |
| 흉부 X-ray 이상 | 133 (70.7) | 118 (47.2) | < 0.001 |

표의 값들은 n (%) 또는 중위수 (사분범위)로 표기함.

* Ct 값의 경우 역학조사서에 기록된 확진 시의 값으로 검사 기관에 따라 다른 RT-PCR kit로 시행됨.

NIH, National Institutes of Health; NEWS, National Early Warning Score; SOFA, Sequential Organ Failure Assessment; CCI, Charlson Comorbidity Index; Ct, cyclic threshold; RdRp, RNA dependent RNA polymerase.

표 3. 백신부분접종군과 백신완전접종군에서 코로나19 환자의 기본 특성

| 변수 | 백신부분접종군 (n = 117) | 백신완전접종군 (n = 133) | P |
|-------------------------|----------------------|----------------------|---------|
| 나이 | 53 (42-60) | 69 (58-76) | < 0.001 |
| 남성 | 54 (46.2) | 62 (46.6) | 0.942 |
| 체질량지수 | 23.8 (21.1-26.6) | 24.4 (22.0-27.2) | 0.412 |
| 진단일부터 입원일까지 기간(일) | 1.0 (0.0-5.0) | 0.0 (0.0-1.0) | < 0.001 |
| 증상발생일부터 입원일 까지 기간(일) | 5.0 (3.0-8.0) | 3.0 (1.0-5.0) | < 0.001 |
| 초기 NIH 분류 | | | |
| 무증상, 경증 | 53 (45.3) | 76 (57.1) | |
| 중등증 | 48 (41.0) | 44 (33.1) | |
| 중증, 위중 | 16 (13.7) | 13 (9.8) | |
| 초기 중증도 | | | |
| NEWS-2 | 1.0 (0.0-2.0) | 1.0 (0.0-2.0) | 0.300 |
| SOFA score | 0.0 (0.0-1.0) | 0.0 (0.0-1.0) | 0.462 |
| 백신 종류 | | | |
| BNT162b2 | 83 (70.9) | 52 (39.1) | |
| AZD1222 | 25 (21.4) | 66 (49.6) | |
| Ad26.COV2.S | 2 (1.7) | 8 (6.0) | |
| mRNA-1273 | 7 (6.0) | 2 (1.5) | |
| 교차접종, 기타 | 0 (0.0) | 5 (3.8) | |
| 기저 질환 | | | |
| CCI | 1.0 (0.0-2.0) | 3.0 (2.0-4.0) | < 0.001 |
| 고혈압 | 26 (22.2) | 58 (43.6) | < 0.001 |

| | | | |
|-----------------------------------|------------------------|------------------------|---------|
| 당뇨 | 21 (17.9) | 31 (23.3) | 0.298 |
| 만성심질환 | 3 (2.6) | 5 (3.8) | 0.727 |
| 뇌혈관질환 | 2 (1.7) | 8 (6.0) | 0.110 |
| 만성폐쇄성폐질환 | 1 (0.9) | 2 (1.5) | > 0.999 |
| 천식 | 2 (1.7) | 5 (3.8) | 0.453 |
| 만성간질환 | 6 (5.1) | 3 (2.3) | 0.312 |
| 만성신질환 | 1 (0.9) | 14 (10.5) | 0.001 |
| 투석 | 0 (0.0) | 3 (2.3) | 0.250 |
| 고형암 | 11 (9.4) | 14 (10.5) | 0.835 |
| 혈액암 | 0 (0.0) | 2 (1.5) | 0.500 |
| 면역억제제 사용 | 3 (2.6) | 8 (6.0) | 0.184 |
| 기저질환 없음 | 51 (43.6) | 29 (21.8) | < 0.001 |
| 초기 증상 | | | |
| 후각 저하 | 6 (5.1) | 5 (3.8) | 0.599 |
| 미각 저하 | 5 (4.3) | 6 (4.5) | 0.927 |
| 기침 | 66 (56.4) | 55 (41.4) | 0.017 |
| 호흡곤란 | 6 (5.1) | 4 (3.0) | 0.522 |
| 증상 없음 | 11 (9.4) | 23 (17.3) | 0.069 |
| 초기 체온 $\geq 38.0^{\circ}\text{C}$ | 17 (14.5) | 14 (10.5) | 0.338 |
| 초기 혈액검사 | | | |
| 백혈구, /mm ³ | 4,650 (3,480-6,075) | 5,180 (4,110-6,618) | 0.066 |
| 림프구, % | 24.4 (17.5-34.5) | 25.7 (17.7-35.1) | 0.994 |
| 헤모글로빈, g/dL | 13.3 (12.5-14.2) | 13.3 (12.2-14.2) | 0.197 |
| 혈소판, $\times 10^3/\text{mm}^3$ | 203 (148-253) | 197 (157-245) | 0.967 |
| 총 빌리루빈, mg/dL | 0.4 (0.3-0.6) | 0.5 (0.3-0.6) | 0.252 |

| | | | |
|----------------------|----------------------|------------------|-------|
| 젖산 U/L | 탈수소효소, 219 (171-309) | 204 (178-240) | 0.004 |
| 크레아티닌 U/L | 키나아제, 71 (53-110) | 74 (55-110) | 0.274 |
| C반응단백, mg/dL | 1.84 (0.33-5.70) | 1.24 (0.35-4.08) | 0.076 |
| 크레아티닌, mg/dL | 0.70 (0.60-0.86) | 0.81 (0.68-0.97) | 0.016 |
| Ct 값 (RdRp gene)* | 19.3 (14.7-24.7) | 18.3 (15.0-23.2) | 0.257 |
| 흉부 X-ray 이상 | 61 (52.1) | 57 (42.9) | 0.143 |

표의 값들은 n (%) 또는 중위수 (사분범위)로 표기함.

* Ct 값의 경우 역학조사서에 기록된 확진 시의 값으로 검사 기관에 따라 다른 RT-PCR kit로 시행됨.

NIH, National Institutes of Health; NEWS, National Early Warning Score; SOFA, Sequential Organ Failure Assessment; CCI, Charlson Comorbidity Index; Ct, cyclic threshold; RdRp, RNA dependent RNA polymerase.

백신미접종군에서 백신접종군보다 산소치료를 요하는 환자가 더 많았다(표 4, nasal prong, 30.8% 대 16.8%; facial mask, 0.0% 대 0.4%; high flow, 2.7% 대 2.8%; mechanical ventilator, 1.6% 대 1.2%; $P = 0.008$). 입원일에 백신미접종군에서 35명이 산소치료를 요하는 상태였고, 입원 시점 산소치료를 요하지 않던 153명 중에서는 31명(20.3%)이 산소치료를 요하는 중증으로 진행하였다(그림 3). 백신완전접종군에서는 입원 시점 13명이 산소치료를 요하는 상태였고, 입원 시 산소요구량이 없던 120명 중에서는 13명(10.8%)이 산소치료를 요하는 상태로 진행하였다.

표 4. 백신접종여부에 따른 코로나19 환자의 치료 및 임상결과

| 변수 | 백신미접종군 (n = 188) | 백신접종군 (n = 250) | P |
|-----------------------|---------------------|--------------------|---------|
| 특이치료 | | | |
| 렘데시비르 | 66 (35.1) | 54 (21.6) | 0.002 |
| 텍사메타손 | 76 (40.4) | 58 (23.2) | < 0.001 |
| 단클론항체 | 20 (10.6) | 16 (6.4) | 0.110 |
| 항균제 | 72 (38.3) | 53 (21.2) | < 0.001 |
| 임상 경과(최대 산소요구량) | | | 0.008 |
| 산소치료 필요 없음 | 122 (64.9) | 197 (78.8) | |
| Nasal prong | 58 (30.8) | 42 (16.8) | |
| Facial mask | 0 (0.0) | 1 (0.4) | |
| High flow | 5 (2.7) | 7 (2.8) | |
| Mechanical ventilator | 3 (1.6) | 3 (1.2) | |
| 원내 사망 | 0 (0.0) | 1 (0.4) | > 0.999 |
| 입원 기간(일) | 8.0 (7.0–10.0) | 9.0 (7.0–11.0) | 0.676 |

표의 값들은 n (%) 또는 중위수 (사분범위)로 표기함. Regdanvimab (CT-P59; Celltrion Inc., Incheon, Korea)이 한국에서 사용된 유일한 단클론항체였음.

백신미접종군에서 산소치료를 요하는 환자가 더 많았던 것과 일치하는 결과로 백신미접종군에서 백신접종군보다 렘데시비르와 텍사메타손을 투약받은 환자가 더 많았다. 항균제를 투약 받은 환자도

백신미접종군에서 백신접종군보다 많았다(백신미접종군 대 백신접종군, 38.3% 대 21.2%, $P < 0.001$). 백신완전접종군에서는 백신부분접종군보다 입원기간이 더 길었으나(백신완전접종군 대 백신부분접종군, 중위수 [사분범위], 10.0 [8.0—11.0] 대 8.0 [6.0—10.0], $P < 0.001$), 산소 치료를 요하는 환자 비율은 양 군 간의 차이가 없었다(표 5). 치료제 사용에 있어서도 양 군 간 유의한 차이를 보이지 않았다.

그림 3. 백신미접종군과 백신완전접종군에서 입원 시점 및 입원 중 산소 요구량

Number of patients according to oxygen requirement at admission

| | Ambient air (UV / FV) | Low-flow (UV / FV) | High-flow (UV / FV) | Invasive (UV / FV) |
|-------------|--------------------------|-----------------------|------------------------|-----------------------|
| Ambient air | 122 / 107 | | | |
| Low-flow | 27 / 10 | 31 / 10 | | |
| High-flow | 3 / 1 | 1 / 2 | 2 / 0 | |
| Invasive | 1 / 1 | | 0 / 1 | 1 / 0 |
| Death | 0 / 1 | | | |

UV, unvaccinated, 백신미접종군; FV, fully vaccinated, 백신완전접종군.

표 5. 백신부분접종군과 백신완전접종군에서 코로나19 환자의 치료 및 임상결과

| 변수 | 백신부분접종군 (n = 117) | 백신완전접종군 (n = 133) | P |
|-----------------------|----------------------|----------------------|---------|
| 특이치료 | | | |
| 렘데시비르 | 27 (23.1) | 27 (20.3) | 0.595 |
| 텍사메타손 | 29 (24.8) | 29 (21.8) | 0.577 |
| 단클론항체 | 4 (3.4) | 12 (9.0) | 0.071 |
| 항균제 | 25 (21.4) | 28 (21.1) | 0.952 |
| 임상 경과(최대 산소요구량) | | | 0.797 |
| 산소치료 필요 없음 | 90 (76.9) | 107 (80.5) | |
| Nasal prong | 22 (18.8) | 20 (15.0) | |
| Facial mask | 1 (0.9) | 0 (0.0) | |
| High flow | 3 (2.6) | 4 (3.0) | |
| Mechanical ventilator | 1 (0.9) | 2 (1.5) | |
| 원내 사망 | 0 (0.0) | 1 (0.8) | > 0.999 |
| 입원 기간(일) | 8.0 (6.0-10.0) | 10.0 (8.0-11.0) | < 0.001 |

표의 값들은 n (%) 또는 중위수 (사분범위)로 표기함. Regdanvimab (CT-P59; Celltrion Inc., Incheon, Korea)이 한국에서 사용된 유일한 단클론항체였음.

2) 코로나19 중증 진행의 위험인자 및 예방접종의 의미

입원 시점 산소치료를 요하지 않았던 환자에서 중증 진행의

위험인자를 확인하기 위한 다변량 분석을 시행한 결과 표 6과 같았다. 고령(조정된 승산비 1.04, 95% 신뢰구간 1.02—1.07, $P = 0.003$), 당뇨병(조정된 승산비 2.31, 95% 신뢰구간 1.00—5.33, $P = 0.049$), 고형암(조정된 승산비 3.18, 95% 신뢰구간 1.14—8.85, $P = 0.027$), 젖산탈수소효소 수치 상승(조정된 승산비 2.99, 95% 신뢰구간 1.34—6.65, $P = 0.007$), 흉부 X선 이상(조정된 승산비 3.41, 95% 신뢰구간 1.31—8.89, $P = 0.012$)이 중증 진행과 유의미한 연관이 있었다. 1회 이상의 백신접종은 중증 진행의 위험 감소와 유의미한 연관이 있었다(조정된 승산비 0.35, 95% 신뢰구간 0.15—0.79, $P = 0.011$).

동일한 방식의 분석을 백신완전접종군 중 입원 시점 산소치료를 요하지 않았던 환자에서 시행하였다(표 7). C반응단백 상승의 경우 다변량 모델에 포함 시 Hosmer-Lemeshow 검정에서 $P < 0.05$ 로 확인되어 다변량 모델에서 제외하였다. 다변량 분석에서 흉부 X선 이상(조정된 승산비 20.16, 95% 신뢰구간 2.43—167.66, $P = 0.005$)이 중증 진행의 독립적인 위험인자로 확인되었다.

표 6. 백신접종 및 미접종 코로나19 환자에서 중증 진행의 위험인자

| 변수 | Severe progression (n = 55) | Non-progression (n = 319) | 단변량 분석 | | 다변량 분석 | |
|------------------------|--------------------------------|------------------------------|------------------|-------|------------------|-------|
| | | | OR (95% CI) | P | aOR (95% CI) | P |
| 나이 | 61 (47-71) | 50 (38-64) | 1.03 (1.01-1.05) | 0.002 | 1.04 (1.02-1.07) | 0.003 |
| 남성 | 28 (50.9) | 143 (44.8) | 1.28 (0.72-2.26) | 0.404 | | |
| 체질량 지수 | 23.9 (21.0-26.2) | 24.0 (21.3-26.6) | 0.98 (0.92-1.06) | 0.655 | | |
| 진단일부터 입원일까지 기간 (일) | 1.0 (0.0-4.0) | 1.0 (0.0-4.0) | 0.96 (0.86-1.08) | 0.491 | | |
| 증상발생일부터 입원일까지 기간(일) | 4.0 (2.0-6.0) | 4.0 (2.0-7.0) | 0.97 (0.89-1.06) | 0.520 | | |
| 초기 중증도 | | | | | | |
| NEWS-2 | 1.0 (1.0-2.0) | 1.0 (0.0-2.0) | 1.34 (1.09-1.63) | 0.005 | 1.11 (0.86-1.43) | 0.428 |
| SOFA 점수 | 0.0 (0.0-1.0) | 0.0 (0.0-1.0) | 1.60 (1.18-2.19) | 0.003 | | |
| 백신 접종 상태 | | | | | | |
| 1 회 이상의 백신 접종 | 24 (43.6) | 197 (61.8) | 0.48 (0.27-0.86) | 0.013 | 0.35 (0.15-0.79) | 0.011 |
| 완전 접종 | 13 (23.6) | 107 (33.5) | 0.61 (0.32-1.19) | 0.149 | | |
| 기저 질환 | | | | | | |

| | | | | | | |
|----------|---------------|---------------|-------------------|---------|------------------|-------|
| CCI | 2.0 (1.0-4.0) | 1.0 (0.0-3.0) | 1.26 (1.11-1.44) | < 0.001 | | |
| 고혈압 | 15 (27.3) | 80 (25.1) | 1.12 (0.59-2.14) | 0.730 | | |
| 당뇨 | 14 (25.5) | 42 (13.2) | 2.25 (1.13-4.48) | 0.021 | 2.31 (1.00-5.33) | 0.049 |
| 만성심질환 | 0 (0.0) | 8 (2.5) | - | 0.999 | | |
| 뇌혈관질환 | 0 (0.0) | 12 (3.8) | - | 0.999 | | |
| 만성폐쇄성폐질환 | 1 (1.8) | 3 (0.9) | 1.95 (0.20-19.10) | 0.566 | | |
| 천식 | 3 (5.5) | 13 (4.1) | 1.36 (0.37-4.93) | 0.642 | | |
| 만성간질환 | 3 (5.5) | 7 (2.2) | 2.57 (0.64-10.26) | 0.181 | | |
| 만성신질환 | 5 (9.1) | 10 (3.1) | 3.09 (1.01-9.42) | 0.047 | 2.17 (0.51-9.24) | 0.294 |
| 투석 | 0 (0.0) | 3 (0.9) | - | 0.999 | | |
| 고형암 | 11 (20.0) | 26 (8.2) | 2.82 (1.30-6.10) | 0.009 | 3.18 (1.14-8.85) | 0.027 |
| 혈액암 | 1 (1.8) | 3 (0.9) | 1.95 (0.20-19.10) | 0.566 | | |
| 면역억제제 사용 | 6 (10.9) | 15 (4.7) | 2.48 (0.92-6.70) | 0.073 | 0.75 (0.18-3.07) | 0.688 |
| 기저질환 없음 | 16 (29.1) | 140 (43.9) | 0.53 (0.28-0.98) | 0.042 | | |
| 초기 증상 | | | | | | |
| 후각 저하 | 3 (5.5) | 17 (5.3) | 1.03 (0.29-3.62) | 0.970 | | |
| 미각 저하 | 2 (3.6) | 19 (6.0) | 0.60 (0.14-2.63) | 0.495 | | |
| 기침 | 35 (63.6) | 153 (48.0) | 1.90 (1.05-3.43) | 0.034 | 1.60 (0.79-3.23) | 0.188 |

| | | | | | | |
|---|------------------|------------------|-------------------|-----------|------------------|-------|
| 호흡곤란 | 4 (7.3) | 16 (5.0) | 1.49 (0.48–4.62) | 0.495 | | |
| 증상 없음 | 2 (3.6) | 45 (14.1) | 0.23 (0.05–0.98) | 0.046 | | |
| 초기 체온 $\geq 38.0^{\circ}\text{C}$ | 15 (27.3) | 45 (14.1) | 2.28 (1.17–4.47) | 0.016 | 2.10 (0.86–5.13) | 0.103 |
| 초기 혈액검사 | | | | | | |
| 백혈구증다 (백혈구 $> 10,000/\text{mm}^3$) | 2 (1.9) | 6 (1.9) | 1.97 (0.39–10.01) | 0.414 | | |
| 혈소판감소 (혈소판 $< 130,000/\text{mm}^3$) | 13 (23.6) | 37 (11.6) | 2.36 (1.16–4.80) | 0.018 | 1.08 (0.44–2.67) | 0.864 |
| LDH 상승 ($> 300 \text{ U/L}$) | 21 (38.2) | 41 (12.9) | 4.19 (2.22–7.90) | < 0.001 | 2.99 (1.34–6.65) | 0.007 |
| C반응단백 ($> 1 \text{ mg/dL}$) | 47 (85.5) | 167 (52.4) | 5.35 (2.45–11.68) | < 0.001 | 2.07 (0.82–5.22) | 0.123 |
| Ct 값 (RdRp gene) | 18.4 (14.2–21.4) | 18.5 (14.7–23.6) | 0.98 (0.93–1.02) | 0.316 | | |
| 흉부 X-ray 이상 | 48 (87.3) | 141 (44.2) | 8.66 (3.80–19.72) | < 0.001 | 3.41 (1.31–8.89) | 0.012 |

OR, odds ratio; CI, confidence interval; aOR, adjusted odds ratio; NEWS, National Early Warning Score; SOFA, Sequential Organ Failure Assessment; CCI, Charlson Comorbidity Index; LDH, lactate dehydrogenase; Ct, cyclic threshold; RdRp, RNA dependent RNA polymerase.

표 7. 백신완전접종 코로나19 환자에서 중증 진행의 위험인자

| 변수 | Severe progression (n = 13) | Non-progression (n = 107) | 단변량 분석 | | 다변량 분석 | |
|--------------------------|--------------------------------|------------------------------|------------------|-------|------------------|-------|
| | | | OR (95% CI) | P | aOR (95% CI) | P |
| 나이 | 74 (72-80) | 67 (51-75) | 1.07 (1.01-1.14) | 0.015 | 1.05 (0.98-1.11) | 0.163 |
| 남성 | 8 (61.5) | 45 (42.1) | 2.20 (0.68-7.18) | 0.190 | | |
| 체질량 지수 | 23.1 (22.6-25.5) | 24.5 (22.0-27.2) | 0.90 (0.76-1.07) | 0.236 | | |
| 진단일부터 입원일까지 기간(일) | 1.0 (0.0-1.5) | 0.0 (0.0-1.0) | 0.98 (0.67-1.43) | 0.925 | | |
| 증상발생일부터 입원일까지 기간(일) | 2.0 (1.0-5.0) | 2.0 (1.0-4.0) | 0.99 (0.81-1.23) | 0.954 | | |
| 초기 중증도 | | | | | | |
| NEWS-2 | 1.0 (0.5-2.0) | 1.0 (0.0-1.0) | 1.25 (0.84-1.87) | 0.272 | | |
| SOFA 점수 | 0.0 (0.0-2.0) | 0.0 (0.0-1.0) | 1.50 (0.93-2.42) | 0.100 | | |
| 백신 접종 상태 | | | | | | |
| 백신 접종일부터 증상발생까지 기간(일) | 71 (62-122) | 66 (43-119) | 1.01 (0.99-1.02) | 0.416 | | |
| 기저 질환 | | | | | | |

| | | | | |
|----------|---------------|---------------|--------------------|-------|
| CCI | 4.0 (3.0–5.0) | 3.0 (1.0–4.0) | 1.34 (1.00–1.81) | 0.051 |
| 고혈압 | 7 (53.8) | 44 (41.1) | 1.67 (0.53–5.31) | 0.385 |
| 당뇨 | 4 (30.8) | 24 (22.4) | 1.54 (0.44–5.43) | 0.505 |
| 만성심질환 | 0 (0.0) | 5 (4.7) | – | 0.999 |
| 뇌혈관질환 | 0 (0.0) | 8 (7.5) | – | 0.999 |
| 만성폐쇄성폐질환 | 1 (7.7) | 1 (0.9) | 8.83 (0.52–150.49) | 0.132 |
| 천식 | 0 (0.0) | 4 (3.7) | – | 0.999 |
| 만성간질환 | 0 (0.0) | 2 (1.9) | – | 0.999 |
| 만성신질환 | 3 (23.1) | 9 (8.4) | 3.27 (0.76–14.06) | 0.112 |
| 투석 | 0 (0.0) | 3 (2.8) | – | 0.999 |
| 고형암 | 2 (15.4) | 12 (11.2) | 1.44 (0.28–7.29) | 0.660 |
| 혈액암 | 0 (0.0) | 2 (1.9) | – | 0.999 |
| 면역억제제 사용 | 1 (7.7) | 7 (6.5) | 1.19 (0.14–10.52) | 0.875 |
| 기저질환 없음 | 1 (7.7) | 25 (23.4) | 0.27 (0.03–2.21) | 0.224 |
| 초기 증상 | | | | |
| 후각 저하 | 0 (0.0) | 5 (4.7) | – | 0.999 |
| 미각 저하 | 0 (0.0) | 6 (5.6) | – | 0.999 |
| 기침 | 8 (61.5) | 41 (38.3) | 2.58 (0.79–8.41) | 0.117 |

| | | | | | | |
|---|------------------|------------------|---------------------|-------|---------------------|-------|
| 호흡곤란 | 0 (0.0) | 2 (1.9) | — | 0.999 | | |
| 증상 없음 | 1 (7.7) | 2 (19.6) | 0.34 (0.04–2.77) | 0.315 | | |
| 초기 체온 $\geq 38.0^{\circ}\text{C}$ | 2 (15.4) | 9 (8.4) | 1.98 (0.38–10.35) | 0.418 | | |
| 초기 혈액검사 | | | | | | |
| 백혈구증다 (백혈구 $> 10,000/\text{mm}^3$) | 1 (7.7) | 6 (5.6) | 1.40 (0.16–12.66) | 0.763 | | |
| 혈소판감소 (혈소판 $< 130,000/\text{mm}^3$) | 3 (23.1) | 6 (5.6) | 5.05 (1.09–23.34) | 0.038 | 3.34 (0.54–20.75) | 0.195 |
| LDH 상승 ($> 300 \text{ U/L}$) | 2 (15.4) | 5 (4.7) | 3.71 (0.64–21.43) | 0.143 | | |
| C반응단백 ($> 1 \text{ mg/dL}$) | 12 (92.3) | 52 (48.6) | 12.69 (1.59–101.08) | 0.016 | | |
| Ct 값 (RdRp gene) | 18.4 (13.2–21.1) | 18.3 (15.0–23.4) | 0.96 (0.87–1.06) | 0.422 | | |
| 흉부 X-ray 이상 | 12 (92.3) | 32 (29.9) | 28.13 (3.51–225.48) | 0.002 | 20.16 (2.43–167.66) | 0.005 |

OR, odds ratio; CI, confidence interval; aOR, adjusted odds ratio; NEWS, National Early Warning Score; SOFA, Sequential Organ Failure Assessment; CCI, Charlson Comorbidity Index; LDH, lactate dehydrogenase; Ct, cyclic threshold; RdRp, RNA dependent RNA polymerase.

2. 코로나19 돌파감염에서 면역반응 분석

1) 연구 대상자 임상특성

2021년 5월부터 2022년 1월까지 기간 동안 총 108명의 코로나19 돌파감염 환자에서 증상 발생 1주 이내에 혈액을 채취하였다. 그 중 79명(73.1%)이 돌파감염 비중증군, 29명(26.9%)이 돌파감염 중증군으로 분류되었다. 사스코로나바이러스-2 백신 접종을 하였으나 감염되지 않은 22명은 대조군으로 포함되었다(표 8).

돌파감염 중증군에서 비중증군보다 연령과 CCI가 유의미하게 높았다(돌파감염 중증군 대 돌파감염 비중증군, 중위수 [사분범위], 71 [63—78] 대 61 [47—68], $P < 0.001$; 4.0 [3.0—5.0] 대 2.0 [0.0—4.0], $P < 0.001$). 입원 기간은 돌파감염 중증군에서 비중증군보다 유의미하게 길었다(돌파감염 중증군 대 돌파감염 비중증군, 중위수 [사분범위], 9 [8—12] 대 9 [7—10], $P = 0.035$). 백신 종류와 백신 접종 상태는 돌파감염 중증군과 비중증군 간의 유의미한 차이가 없었다. 기저질환 비율도 돌파감염 중증군과 비중증군 간에 유의미한 차이가 없었다.

대조군은 돌파감염 중증군에 비해 연령이 유의미하게 낮았고(대조군 대 돌파감염 중증군, 중위수 [사분범위], 62 [47—73] 대 71 [63—78], $P = 0.006$), 백신 접종일부터 채혈일까지 기간은 돌파감염 중증군과 비중증군에 비해 짧았다.

표 8. 대조군과 코로나19 돌파감염 환자의 임상 특성

| 변수 | 대조군 (n = 22) | 코로나 19 돌파감염 | | P ^a | P ^b | P ^c |
|---------------------------------------|--------------|------------------|------------------|----------------|----------------|----------------|
| | | 비중중군 (n = 79) | 중중군 (n = 29) | | | |
| 나이, 중위수 (사분범위) | 62 (47-73) | 61 (47-68) | 71 (63-78) | 0.616 | 0.006 | <0.001 |
| 남성, n (%) | 19 (86.4) | 41 (51.9) | 19 (65.5) | 0.004 | 0.091 | 0.207 |
| 체질량지수, 중위수 (사분범위) | | 24.1 (22.3-26.3) | 24.0 (21.5-26.2) | | | 0.886 |
| 백신 종류, n (%) | | | | | | |
| 아데노바이러스 벡터 백신 | 10 (45.5) | 39 (49.4) | 14 (48.3) | 0.745 | 0.842 | 0.920 |
| mRNA 백신 | 12 (54.5) | 40 (50.6) | 15 (51.7)* | | | |
| 백신 접종 상태, n (%) | | | | | | |
| 완전 접종 | 22 (100.0) | 72 (91.1) | 24 (82.8) | 0.342 | 0.062 | 0.298 |
| 부분 접종 | 0 (0.0) | 7 (8.9) | 5 (17.2) | | | |
| 백신 접종일부터 증상발생일까지 기간(일), 중위수 (사분범위) | 55 (48-73)** | 89 (54-120) | 103 (58-157) | 0.041 | 0.054 | 0.443 |
| 증상발생일부터 첫 채혈일까지 기간(일), 중위수 (사분범위) | | 4 (3-5) | 5 (3-6) | | | 0.072 |

| | | | |
|--------------------------------|------------------|-------------------|--------------------------|
| CCI, 중위수 (사분범위) | 2.0 (0.0-4.0) | 4.0 (3.0-5.0) | <0.001 |
| 기저질환, n (%) | | | |
| 고형암 | 7 (8.9) | 4 (13.8) | 0.481 |
| 혈액암 | 2 (2.5) | 0 (0.0) | >0.999 |
| 면역억제제 사용 | 9 (11.4) | 6 (20.7) | 0.223 |
| 초기 항 S1-IgG 항체가, 중위수 (사분범위) | 4.22 (2.46-6.13) | 8.28 (5.17-10.25) | 4.99 (1.38-9.02) < 0.001 |
| 0.591 | | | 0.007 |
| 임상 결과 | | | |
| 원내 사망, n (%) | 0 (0.0) | 2 (6.9) | 0.070 |
| 입원 기간 (일), 중위수 (사분범위) | 9 (7-10) | 9 (8-12) | 0.035 |

^a대조군과 돌파감염 비중중군 간의 *P* 값

^b대조군과 돌파감염 중중군 간의 *P* 값

^c돌파감염 비중중군과 중중군 간의 *P* 값

* 교차접종이 1례에서 확인됨. 첫 번째 접종은 아데노바이러스 벡터 백신, 두 번째 접종은 mRNA 백신으로 시행하였음.

** 백신 접종일부터 채혈일까지 기간

CCI, Charlson Comorbidity Index;

2) 체액성 면역 반응

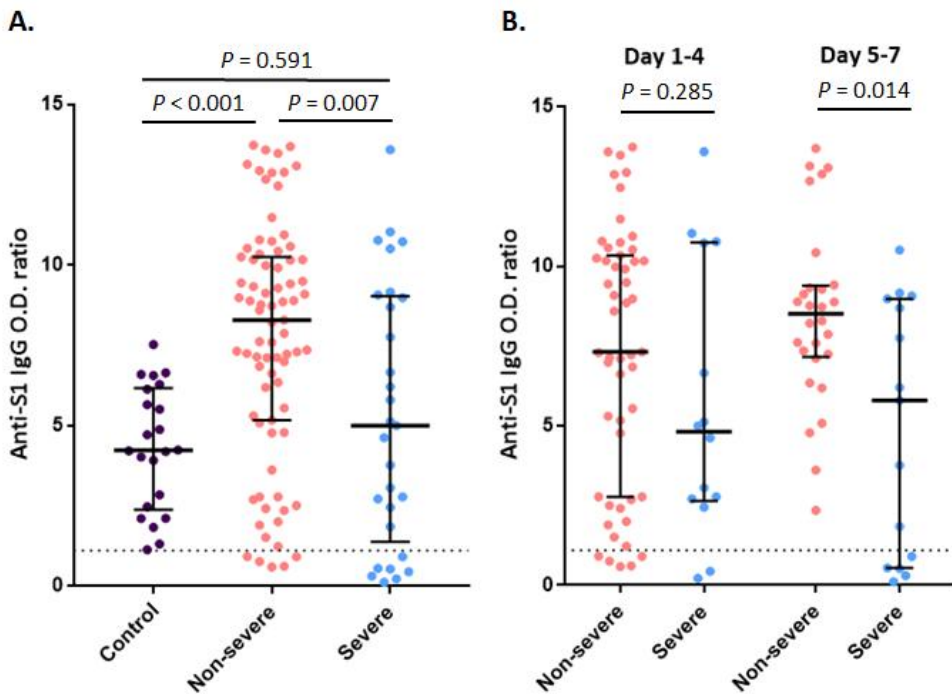
대조군, 코로나19 돌파감염 중증군, 비중증군에서의 항S1-IgG 역가를 그림 4에 제시하였다. 코로나19 돌파감염 환자에서 증상 발생 1주 이내의 항S1-IgG 역가가 중증군에서 비중증군보다 유의하게 낮았다(그림 4A, 돌파감염 중증군 대 돌파감염 비중증군, 중위수 [사분범위], 4.99 [1.38—9.02] 대 8.28 [5.17—10.25], $P = 0.007$). 대조군과 비교하였을 때, 항S1-IgG 역가가 돌파감염 비중증군에서는 유의미하게 높았으나(대조군 대 돌파감염 비중증군, 중위수 [사분범위], 4.22 [2.46—6.13] 대 8.28 [5.17—10.25], $P < 0.001$) 돌파감염 중증군과는 비슷한 경향을 보였다(대조군 대 돌파감염 중증군, 중위수 [사분범위], 4.22 [2.46—6.13] 대 4.99 [1.38—9.02], $P = 0.591$).

항S1-IgG 역가를 증상 발생일에 따라 나누어 보았을 때, 증상 발생 5-7일째의 항S1-IgG 역가가 돌파감염 비중증군에서 중증군보다 유의미하게 높았다(그림 4B, 돌파감염 비중증군 대 돌파감염 중증군, 중위수 [사분범위], 8.50 [7.15—9.39] 대 5.80 [0.55—8.98], $P = 0.014$). 증상 발생 1-4일째의 항S1-IgG 역가는 돌파감염 비중증군에서 더 높은 경향을 보였지만 통계적으로 유의한 차이를 보이지는 않았다(돌파감염 비중증군 대 돌파감염 중증군, 중위수 [사분범위], 7.31 [2.77—10.33] 대 4.81 [2.64—10.73], $P = 0.285$).

코로나19 돌파감염 환자의 중증도를 WHO ordinal scale로 분류해보았을 때 항S1-IgG 역가가 WHO ordinal scale 3군에서 4군(그림 5, WHO ordinal scale 3군 대 WHO ordinal scale 4군,

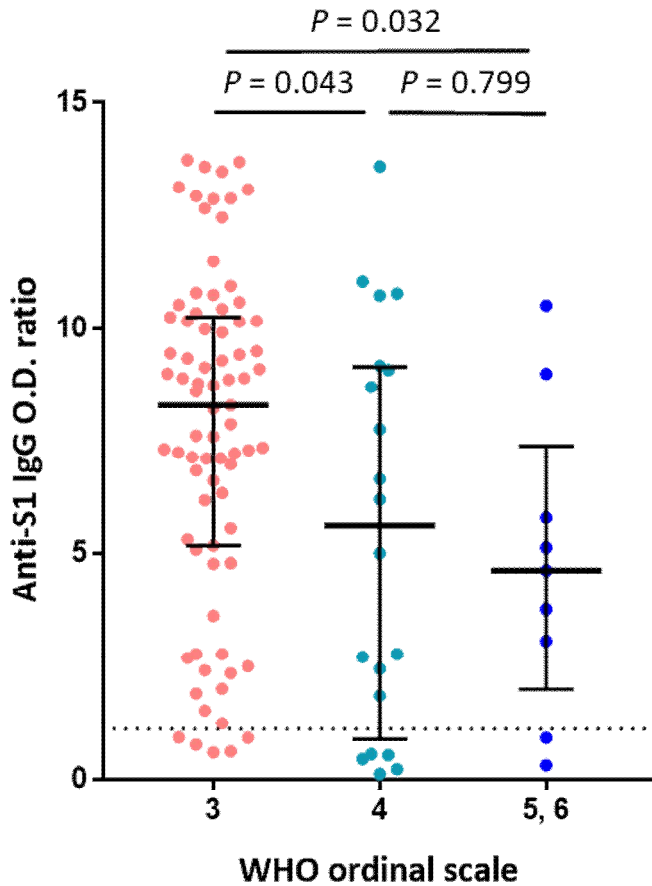
중위수 [사분범위], 8.28 [5.17—10.25] 대 6.00 [0.88—9.13], $P = 0.043$) 및 5, 6군(WHO ordinal scale 3군 대 WHO ordinal scale 5, 6군, 중위수 [사분범위], 8.28 [5.17—10.25] 대 4.62 [1.99—7.39], $P = 0.032$)에 비해 유의미하게 높았다.

그림 4. 코로나19 돌파감염 환자에서 증상 발생 1주 이내의 항S1-IgG 역가



A. 대조군, 돌파감염 비중증군, 돌파감염 중증군에서의 항S1-IgG 역가.
 B. 증상 발생일에 따라 분류한 항S1-IgG 역가. 점선의 경우 항S1-IgG O.D. ratio의 양성 기준값을 표기함. 실선은 중위값과 사분범위를 나타냄.

그림 5. 코로나19 돌파감염 환자에서 WHO ordinal scale에 따른 증상 발생 1주 이내의 항S1-IgG 역가



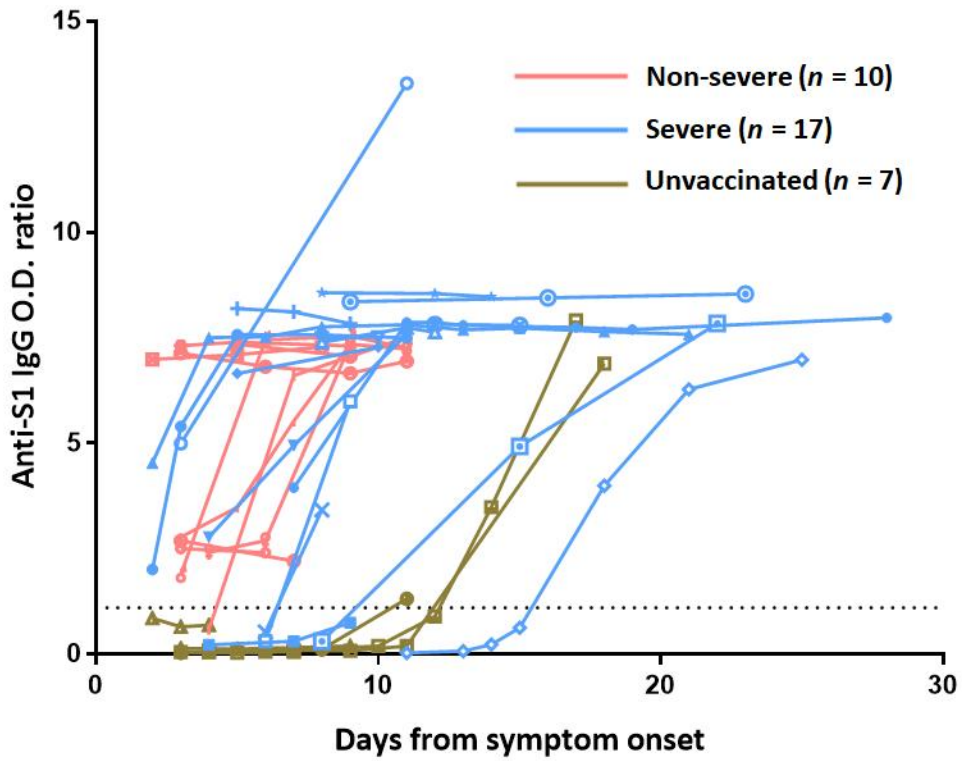
WHO ordinal scale 3군 ($n = 79$), scale 4군 ($n = 20$), scale 5, 6군 ($n = 9$)에서 항S1-IgG 역가. WHO ordinal scale은 다음과 같음. 3: 입원, 산소치료 필요 없음; 4: 입원, nasal prong 또는 마스크 산소치료; 5: 입원, 고유량 산소치료 또는 비침습적 기계호흡; 6: 입원, 침습적 기계호흡. 점선의 경우 항S1-IgG O.D. ratio의 양성 기준값을 표기함. 실선은 중위값과 사분범위를 나타냄.

일부 코로나19 돌파감염 환자와 백신 미접종 코로나19 환자에서 연속으로 얻은 혈액검체를 이용하여 확인한 항S1-IgG 역가 변화를

그림 6에 나타내었다. 17명의 중증 코로나19 돌파감염 환자, 10명의 비중증 코로나19 돌파감염 환자, 7명의 백신 미접종 코로나19 환자에서 항체 역가 변화를 보았을 때, 비중증 돌파감염 환자에서는 증상 발생 초기부터 항S1-IgG 역가가 높거나 증상 발생 초기에 빠르게 상승하는 것을 볼 수 있었다. 중증 돌파감염 환자의 경우는 항S1-IgG 역가가 비중증 환자보다 더 늦게 증가하는 경향을 보였다. 특히 중증 돌파감염 환자 중 2례에서는 백신 미접종 코로나19 환자와 유사하게 증상 발생 2주 이후에 항체 역가 상승을 보였다.

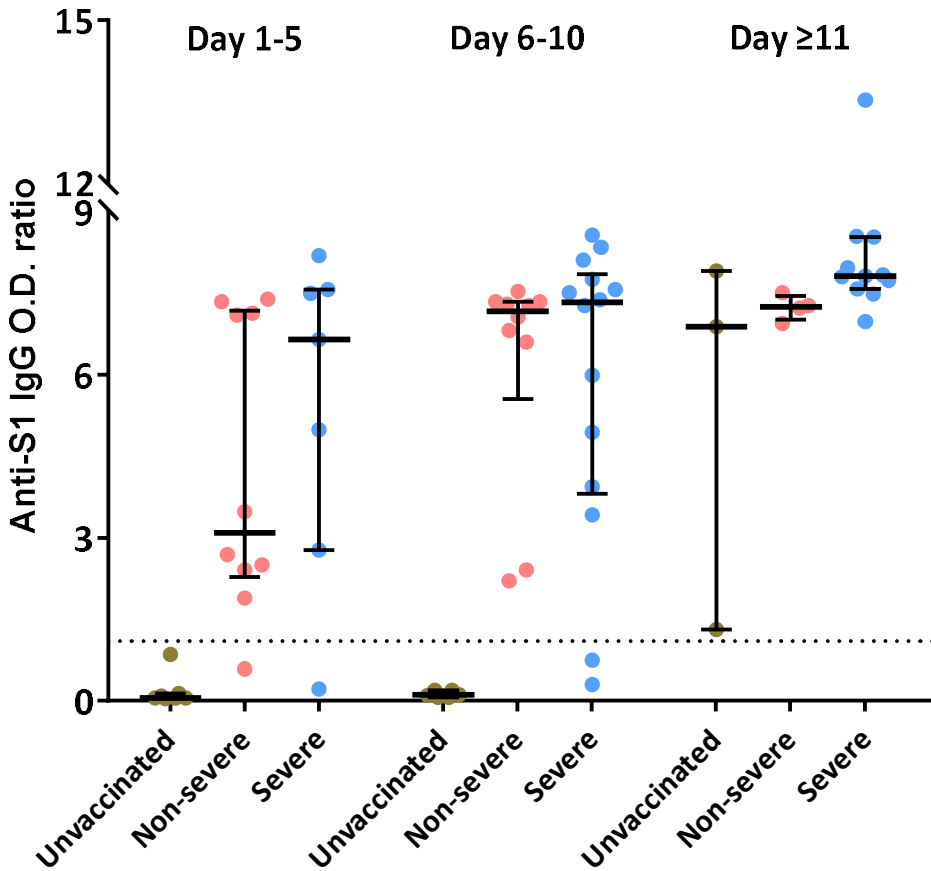
확보한 연속 검체로 확인된 항S1-IgG 역가를 증상 발생 1-5일째, 6-10일째, 11일 이상으로 나누어 보았다 (그림 7). 각 기간에 한 환자에서 다수의 검체가 확보된 경우는 최대 항체 역가만 표기하였다. 그림 6의 2례(■, ◇로 표기)에서 확인된 바와 같이 중증 돌파감염 환자 2례에서는 증상 발생 6-10일째까지도 항체가 생성되지 않다가 증상 발생 11일 이상 경과한 뒤 상승한 것을 볼 수 있었다.

그림 6. 코로나19 돌파감염 환자와 백신 미접종 코로나19 환자에서의 항S1-IgG 변화



점선의 경우 항S1-IgG O.D. ratio의 양성 기준값을 표기함.

그림 7. 코로나19 돌파감염 환자와 백신 미접종 코로나19 환자에서 증상발생일에 따른 항S1-IgG 변화



점선의 경우 항S1-IgG O.D. ratio의 양성 기준값을 표기함. 실선은 중위값과 사분범위를 나타냄.

3) 세포성 면역반응

비중증 코로나19 돌파감염 환자 10명, 중증 코로나19 돌파감염 환자 5명, 대조군인 사스코로나바이러스-2 예방접종을 받은 비감염자 10명에서 사스코로나바이러스-2 야생형 및 델타 변이에 대한 세포성 면역반응을 비교하였다. 세포성 면역반응 분석에 포함된 환자 및

대조군의 임상 특성은 표 9에 제시하였다.

대조군과 비교하였을 때, whole spike Ag에 대한 AIM⁺ CD4⁺ T 세포 분율이 돌파감염 비중중군(그림 8A, 대조군 대 돌파감염 비중중군, 중위수 [사분범위], 0.27% [0.12-0.36%] vs. 0.06% [0.03-0.19%], $P = 0.036$), 중중군에서 모두 유의미하게 낮았다(대조군 대 돌파감염 중중군, 중위수 [사분범위], 0.27% [0.12-0.36%] vs. 0.02% [0.02-0.18%], $P = 0.019$).

표 9. T 세포 반응 분석에 포함된 대조군과 코로나19 돌파감염 환자의 임상 특성

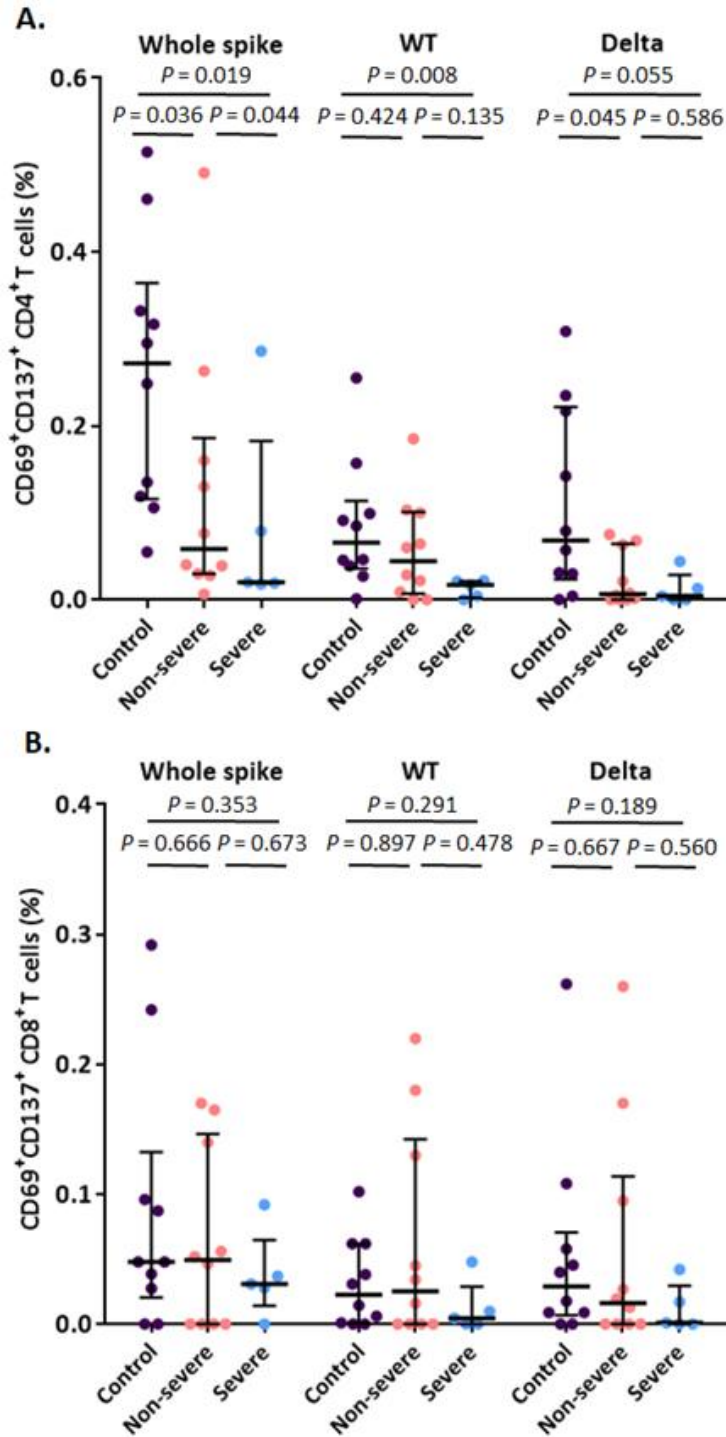
| 변수 | 대조군 ($n = 10$) | 돌파감염 비중증군 ($n = 10$) | 돌파감염 중증군 ($n = 5$) |
|-------------------------------------|------------------|---------------------------|-------------------------|
| 나이, 중위수 (사분범위) | 70 (53-76) | 68 (61-76) | 64 (60-68) |
| 남성, n (%) | 8 (80) | 8 (80) | 3 (60) |
| 백신 종류, n (%) | | | |
| 아데노바이러스 벡터 백신 | 2 (20) | 6 (60) | 1 (20) |
| mRNA 백신 | 8 (80) | 4 (40) | 4 (80)* |
| 백신 접종 상태, n (%) | | | |
| 완전 접종 | 10 (100) | 9 (90) | 4 (80) |
| 부분 접종 | 0 (0) | 1 (10) | 1 (20) |
| 백신 접종일부터 진단일까지 기간(일), 중위수 (사분범위) | 88 (54-140)** | 85 (46-93) | 103 (78-106) |

* 교차접종이 1례에서 확인됨. 첫 번째 접종은 아데노바이러스 벡터 백신, 두 번째 접종은 mRNA 백신으로 시행하였음.

** 백신 접종일부터 채혈일까지 기간

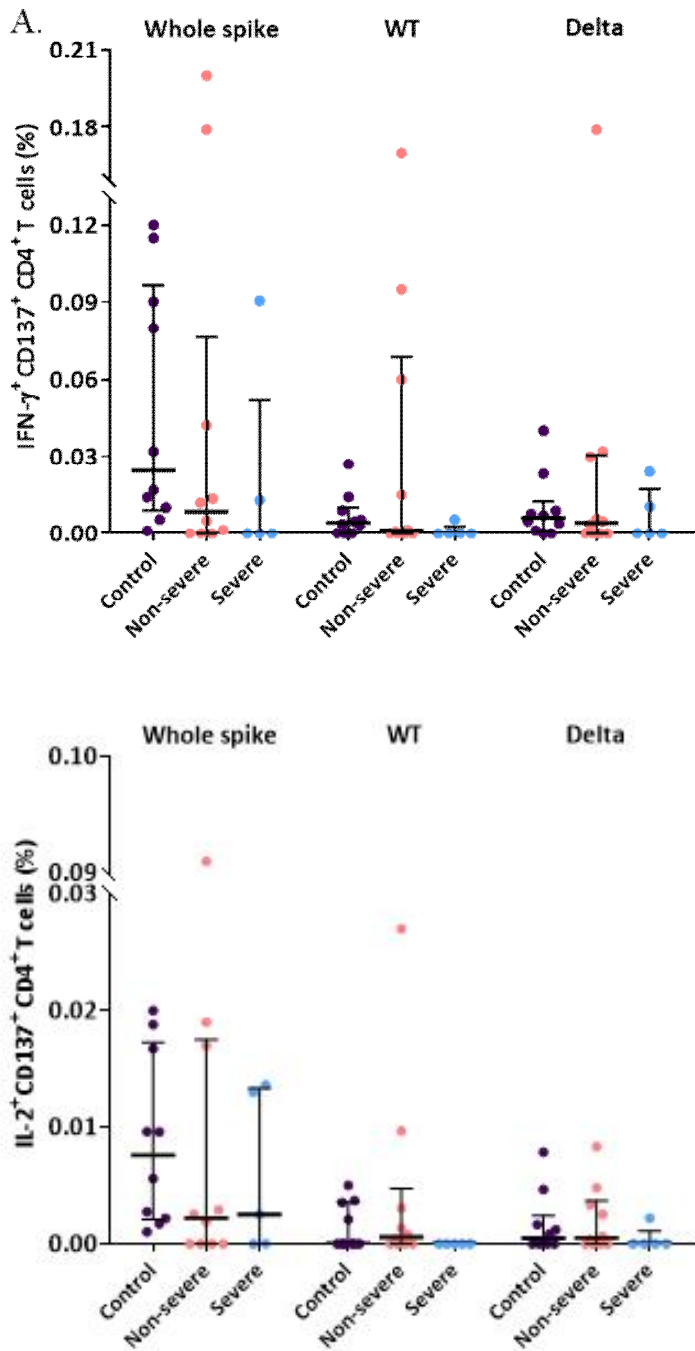
Whole spike Ag에 대한 AIM⁺ CD4⁺ T 세포 분율이 돌파감염 중증군에서 비중증군보다 유의미하게 낮았다(돌파감염 중증군 대 돌파감염 비중증군, 중위수 [사분범위], 0.02% [0.02-0.18%] vs. 0.06% [0.03-0.19%], $P = 0.044$). 유의미한 차이를 보이지는 않았으나 WT Ag, Delta Ag에 대한 AIM⁺ CD4⁺ T 세포 분율도 돌파감염 비중증군보다 중증군에서 더 낮았다. 마찬가지로 통계적으로 유의미한 차이를 보이지는 않았으나 Whole spike Ag, WT Ag, Delta Ag에 대한 AIM⁺ CD8⁺ T 세포 분율도 돌파감염 비중증군보다 중증군에서 더 낮았다 (그림 8B). 사이토카인 생성 CD4⁺ T 세포와 CD8⁺ T 세포 분율도 돌파감염 중증군에서 비중증군보다 낮은 경향을 보였다 (그림 9).

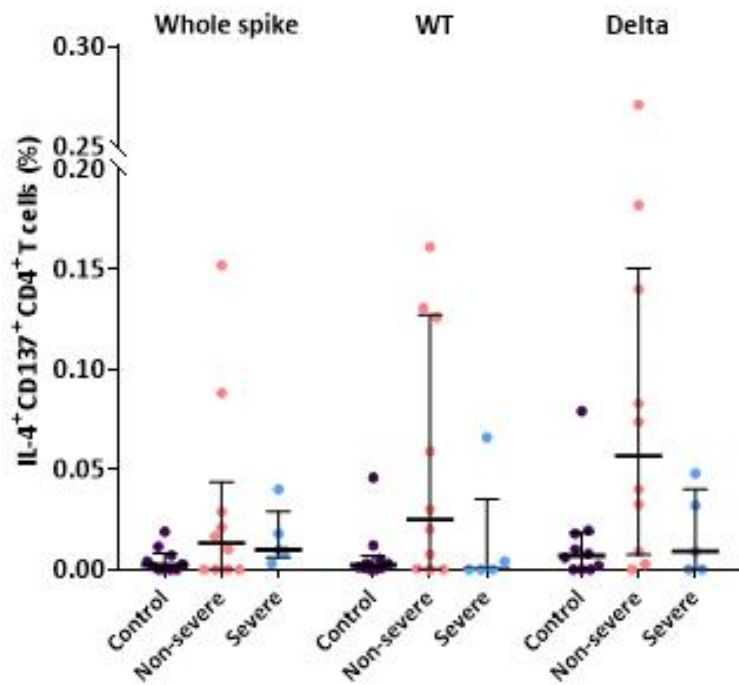
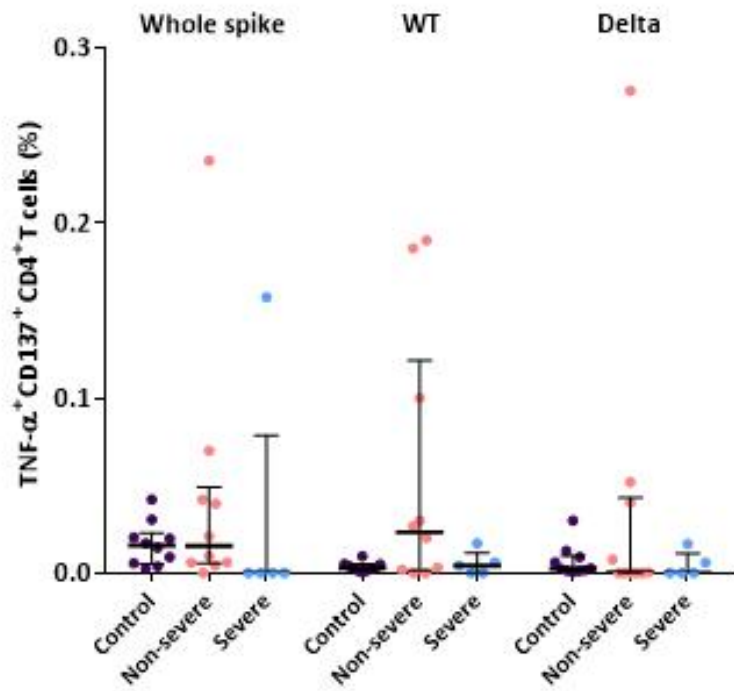
그림 8. 코로나19 돌파감염 환자에서 진단 1주 이내의 T 세포 반응

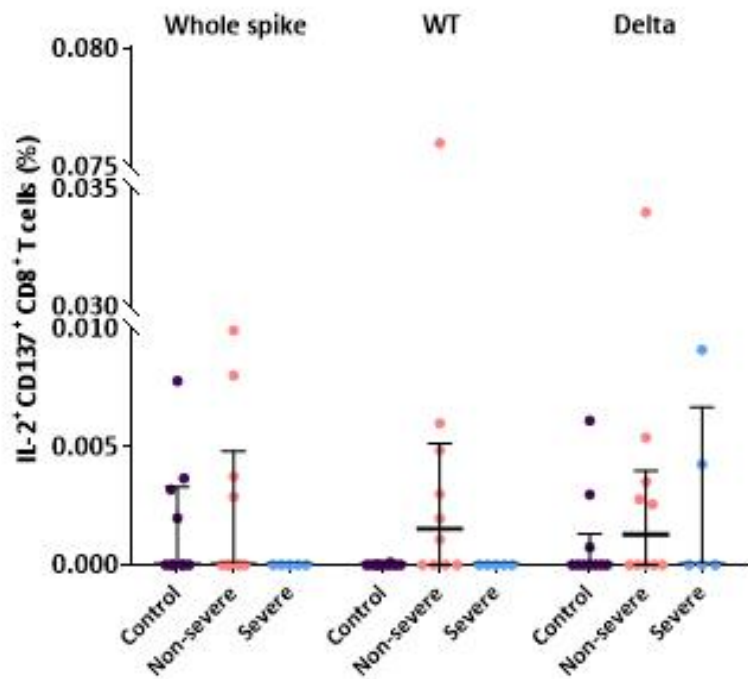
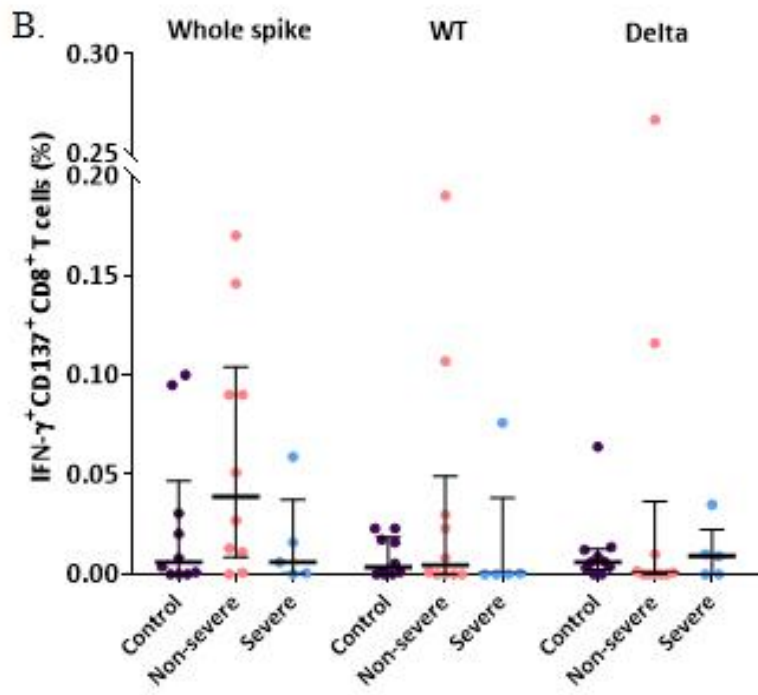


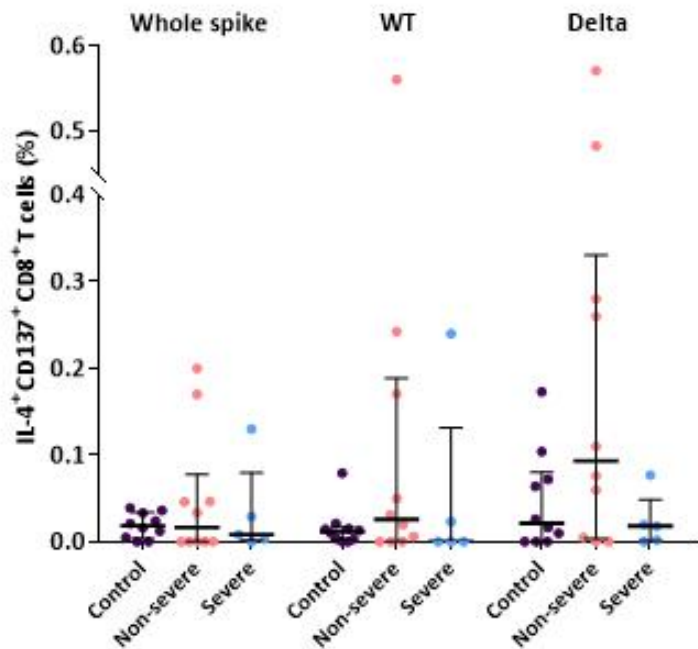
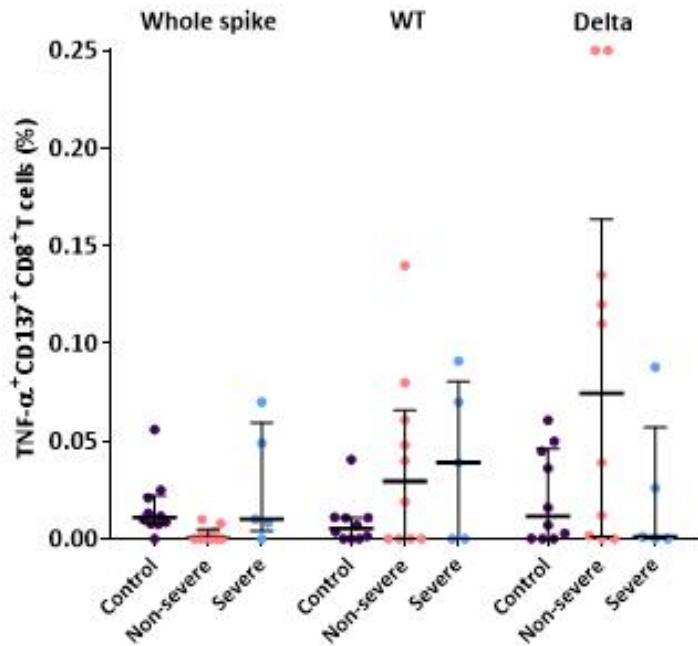
A. Whole spike Ag, WT Ag, Delta Ag으로 자극된 AIM⁺ CD4⁺ T 세포 반응. B. Whole spike Ag, WT Ag, Delta Ag으로 자극된 AIM⁺ CD8⁺ T 세포 반응. 실선은 중위값과 사분범위를 나타냄.

그림 9. 코로나19 돌파감염 환자에서 진단 1주 이내의 사이토카인 생성 T 세포 반응









A. 사이토카인 생성 CD4⁺ T 세포 반응. B. 사이토카인 생성 CD8⁺ T 세포 반응. IFN- γ , interferon- γ ; IL, interleukin; TNF- α , tumor necrosis factor- α . 실선은 중위값과 사분범위를 나타냄.

4) 중증 코로나19 돌파감염의 위험인자

중증 코로나19 돌파감염과 연관된 요인을 확인하기 위한 단변량 분석에서 고령(승산비 1.07, 95% 신뢰구간 1.03-1.12, $P = 0.001$), 높은 CCI(승산비 1.34, 95% 신뢰구간 1.11-1.63, $P = 0.003$), 낮은 항S1-IgG 역가(승산비 0.85, 95% 신뢰구간 0.76-0.95, $P = 0.006$)가 중증 코로나19 돌파감염의 위험인자로 확인되었다(표 10).

단변량 분석에서 $P < 0.10$ 인 변수를 포함하여 다변량 분석을 시행한 결과 고령(조정된 승산비 1.07, 95% 신뢰구간 1.01-1.12, $P = 0.014$)과 낮은 초기 항S1-IgG 역가(조정된 승산비 0.88, 95% 신뢰구간 0.77-0.99, $P = 0.037$)가 중증 코로나19 돌파감염의 독립적인 위험인자로 확인되었다.

표 10. 중증 코로나19 돌파감염의 위험인자

| 변수 | 단변량 분석 | | 다변량 분석 | |
|---------------------------|------------------|----------|------------------|----------|
| | OR (95% CI) | <i>P</i> | aOR (95% CI) | <i>P</i> |
| 나이 | 1.07 (1.03–1.12) | 0.001 | 1.07 (1.01–1.12) | 0.014 |
| 성별 | | | | |
| 여성 | 1.00 | | | |
| 남성 | 1.76 (0.73–4.26) | 0.210 | | |
| 체질량지수 | 1.03 (0.92–1.15) | 0.603 | | |
| 백신 종류 | | | | |
| 아데노바이러스 | 1.00 | | | |
| 백터 백신 | | | | |
| mRNA 백신 | 1.05 (0.45–2.45) | 0.920 | | |
| 백신 접종 상태 | | | | |
| 부분 접종 | 1.00 | | | |
| 완전 접종 | 0.47 (0.14–1.61) | 0.227 | | |
| 백신 접종일부터 증상발생일까지 기간 | | | | |
| CCI | 1.34 (1.11–1.63) | 0.003 | 1.01 (0.77–1.34) | 0.923 |
| 기저질환 | | | | |
| 고형암 | 1.65 (0.44–6.10) | 0.456 | | |
| 혈액암 | – | 0.999 | | |
| 면역억제제 사용 | 2.03 (0.65–6.32) | 0.222 | | |
| 초기 항 S1-IgG 역가 | 0.85 (0.76–0.95) | 0.006 | 0.88 (0.77–0.99) | 0.037 |

OR, odds ratio; CI, confidence interval; aOR, adjusted odds ratio; CCI, Charlson Comorbidity Index;

IV. 고찰

본 연구에서는 먼저 백신 미접종 코로나19 환자와 코로나19 돌파감염 환자가 섞여 있는 실제 진료 환경에서 예방접종 상태에 따른 임상상의 차이 및 중증 진행의 위험인자를 분석하고자 하였다. 이어서 전향적으로 코로나19 돌파감염 환자를 모집하여 중증도에 따른 체액성, 세포성 면역반응을 비교하였다.

한국에서 코로나19 예방접종은 고위험군인 고령층에서 먼저 시행되었다. 연구기간이었던 2021년 9월 28일 기준으로 한국의 18세 이상 성인에서 예방접종 완료자의 비율은 54.2% 였으나 80세 이상, 70-79세, 60-69세에서는 각각 79.8%, 89.6%, 87.6%로 확인되었고, 그에 반해 50-59세, 40-49세, 30-39세, 18-29세의 경우 각각 58.4%, 32.2%, 36.1%, 32.5%로 확인되었다.

본 연구 결과는 이러한 예방접종 정책과도 일치하였다. 백신접종군이 더 고령이었고, 기저질환이 많았으며, 이러한 환자 요인으로 인해 더 빨리 입원하는 경향을 보였다. 반면 백신미접종군은 더 어리고, 기저질환이 적었으며 증상 발생 등으로 인해 좀 더 늦게 입원하는 경향을 보였다. 백신접종자와 백신미접종자를 직접적으로 비교하고자 하지는 않았으나 이러한 결과는 비슷한 예방접종 정책을 가지고 있는 다른 나라에서도 앞으로의 코로나19 상황을 예측하는데

도움이 될 수 있겠다.

산소치료를 요했던 환자의 비율은 백신접종군보다 백신미접종군에서 더 높았다. 백신접종군의 경우 백신미접종군보다 고령이고 기저질환이 많았음에도 산소치료를 요하는 환자의 비율이 적었던 것은 예방접종의 효과로 추정할 수 있겠다. 초기 산소치료를 요하지 않은 백신미접종자와 백신접종완료자를 비교하였을 때도 중증으로 진행한 환자의 비율이 각각 20.3% (31/153), 10.8% (13/120)로 확인되었다.

코로나19 대유행 초기에 한국에서 시행된 선행연구에서 백신미접종자에서 임상 경과 중 산소치료를 요하는 중증으로 진행하는 비율을 11.7% (16/136)으로 보고하였다[39]. 본 연구 기간인 2021년 9월부터 2021년 10월까지의 델타 변이가 우세한 기간이었기 때문에, 백신미접종자에서 중증 진행 비율이 더 높은 것은 델타 변이주 자체의 독성 때문일 수 있겠다. 본 연구에서 백신접종완료자와 비교하여 백신미접종자에서 중증 진행비율이 더 높게 확인되었는데, 이전 연구에서도 코로나19 예방접종이 중증 경과를 유의하게 줄이고 입원 기간을 단축시킴을 보고한 바 있다[40, 41]. 백신미접종자에서 중증 진행 비율이 상당했던 것은 기저질환이 적은 젊은 코로나19 환자에서도 충분히 중증 진행의 위험성이 있음을 보여준다.

치료에 있어서는 램데시비르와 스테로이드의 경우 예상하였던 것과 같이 중증 환자가 많은 군에서 사용 비율이 높게 나타났으나, 항균제 사용은 예상과 달랐다. 기저질환 및 고령 등의 이유로 입원 중 감염

합병증 발생 위험이 높아 백신접종군에서 더 많이 투약될 것으로 예상한 것과 다르게, 백신미접종군에서 항균제 사용 비율이 더 높았다. 백신미접종군에서 중증 코로나19 비율이 더 높았던 것을 감안한다면 코로나19로 인한 고열, 호흡곤란, 흉부 X선 이상 등의 심각한 증상, 징후만으로 세균감염 합병증의 근거 없이 불필요한 경험적 항균제가 사용되는 경향이 있을 것으로 추정해볼 수 있겠다[42, 43].

혈액검사 결과로는 젖산 탈수소효소 상승이 중증 진행 위험인자로 확인되었는데, 증상 발생 6-10일째 젖산 탈수소효소 상승이 임상적 악화와 관련이 있다는 것을 보인 선행연구와 일치하는 결과였다[39]. 이전 연구에서 초기 흉부 X선 이상이 산소 요구량의 위험인자임을 보고하였는데[44], 본 연구에서는 초기 흉부 X선 이상 소견이 전체 코로나19 입원환자뿐 아니라 접종완료자에서도 중증 진행의 위험인자임을 보였다. 일부 연구에서 코로나19 예방접종 이후 돌파감염에 대한 보고를 하였으나, 백신미접종자와 체계적으로 비교한 연구는 드물었다. 본 연구에서는 백신미접종 코로나19 환자와 코로나19 돌파감염 환자가 섞여 있는 입원 환경에서 예방접종이 유일한 중증진행의 보호인자임을 제시하였다. 이러한 점에서 예방접종 여부가 입원환자 진료에 있어 중증 진행 예측에 중요한 요소로 이용될 수 있겠다. 초기 흉부 X선 이상은 예방접종을 완료한 코로나19 환자에서 유일한 중증 진행의 위험 인자로 확인되었기에, 예방접종을 완료한 경증 코로나19 환자이더라도 입원 시 초기에 흉부 X선 검사를 시행하고 중증

진행 여부에 대한 면밀한 감시가 필요할 수 있음을 보여준다.

코로나19 돌파감염 환자를 대상으로 면역반응을 분석하였을 때 중증 코로나19 돌파감염 환자에서 비중증 코로나19 돌파감염 환자보다 감염 초기 체액성 면역반응이 유의미하게 낮았고 세포성 면역반응도 낮은 경향을 보였다. 뿐만 아니라 감염 초기 낮은 항S1-IgG 역가가 중증 코로나19 돌파감염의 독립적인 위험인자임을 확인하였다. 선행 연구에서는 코로나19 돌파감염의 발생과 관련된 면역학적 인자를 확인하였다면[32, 45], 본 연구에서는 코로나19 돌파감염 환자에서 중증도에 영향을 미치는 면역학적 요인을 분석하였다는 점에서 차이가 있다.

추가적으로 면역학적 요인뿐만 아니라 다른 임상인자가 코로나19 돌파감염의 중증도에 미치는 영향도 분석하였고, 고령 역시 중증 코로나19 돌파감염의 독립적인 위험인자임을 확인하였다. 이전 연구에서도 고령, 심혈관계 질환 및 면역억제 등의 기저 상태가 코로나19 돌파감염에서 입원의 위험인자임을 보고한 바 있다[46]. 사스코로나바이러스-2 백신 접종 시작 이전에 시행된 연구에서도 고령 및 여러 기저 질환이 불량한 예후의 위험인자라는 보고가 있었다[9, 47]. 이러한 점에서 비추어 볼 때 백신 접종 시행 이전에 확인된 중증 코로나19의 위험인자가 대규모 백신 접종 이후에도 여전히 중증 코로나19 예측에 중요한 인자로 이용될 수 있음을 시사한다.

본 연구에서 백신 접종을 한 비감염 대조군과 코로나19 돌파감염 환자간에 항S1-IgG 역가의 차이가 있음을 보였다. 오히려 백신 접종일과 혈액 검체 채취일간의 기간이 비감염 대조군에서 돌파감염 중증군, 비중증군 보다 짧았음에도 불구하고, 돌파감염군에서 증상 발생 1주 이내 항S1-IgG 역가가 대조군보다 더 높았다. 이러한 결과는 코로나19 돌파감염 환자에서 사스코로나바이러스-2 감염에 대한 기억 B 세포 반응이 증상 발생 수일 이내에 나타났음을 시사한다. 이전 연구에서 코로나19 감염 이후 항S1-IgG 역가가 비감염군이나 무증상 감염군보다 경증 유증상 감염군에서 더 높다는 것을 발견하였는데[48], 이러한 결과 역시 유증상 돌파감염에 의한 초기 면역 강화를 보여준다.

감염 초기에 돌파감염 중증군에서 비중증군에 비해 항S1-IgG 역가가 유의하게 낮은 것은 사스코로나바이러스-2 감염에 대한 기억 B 세포반응의 저하가 중증 코로나19로의 진행과 연관될 수 있음을 시사한다. 입원한 코로나19 돌파감염 환자를 대상으로 이루어진 이전 연구에서 불량한 예후를 보인 군에서 좋은 예후를 보인 군보다 Anti-spike IgG 역가가 더 낮음을 보였으나 통계적 유의성을 보이지는 못했다[49]. 하지만 본 연구에서는 돌파감염 중증군과 비중증군 간에 항S1-IgG 역가의 유의미한 차이를 보였으며, 이러한 항체 역가 차이는 증상 발생 5-7일에 더 두드러졌다.

뿐만 아니라, 연속 채혈 검체로 시간에 따른 항체 역가의 변화를 보았을 때 기억 B 세포 반응이 돌파감염 중증군에서 더 느리게 나타남을 예상할 수 있었다. 중증 코로나19 돌파감염 2례에서는 증상

발생 2주 가까운 시점까지 항체가 오르지 않는 미접종 감염자와 유사한 항체 역가 변화를 보였고[20], 기억 B 세포 반응의 지연이 이러한 항체 역가 변화에 영향을 미쳤을 것으로 판단하였다. 이러한 결과는 코로나19 돌파감염의 초기에 적절한 기억 B세포 반응이 중증 코로나19로의 진행을 예방하는데 중요함을 보이는 근거가 될 수 있을 것이다.

세포성 면역반응 역시 코로나19의 중증도를 결정짓는 중요한 인자 중 하나로 초기 T 세포의 수 및 기능의 저하가 중증 코로나19와 연관될 것으로 알려진 바 있다[50]. 본 연구에서도 돌파감염 중증군에서 비중증군보다 초기에 더 낮은 세포성 면역반응을 보이는 경향을 확인하였다. 통계적으로 유의한 차이를 보이지는 못하였으나 이러한 결과는 감염 초기에 낮은 세포성 면역반응이 중증 코로나19 돌파감염으로의 진행과 연관될 수 있음을 보여준다.

사스코로나바이러스-2 알파 변이에 의한 돌파감염 환자에서 시행된 한 연구에서는 백신 접종 후 비감염 대조군과 비교하였을 때 중등증-중증의 돌파감염 환자에서 CD4+ T 세포 및 CD8+ T세포 반응이 발병 시점에 미미한 정도임을 보고하였다[51]. 알파 변이에 의한 돌파감염이고 8명의 돌파감염 환자에서 면역반응을 분석한 소규모 연구이지만, 본 연구에서도 유사하게 돌파감염 환자에서 백신 접종 비감염 대조군에 비해 세포성 면역반응이 더 낮음을 보였다.

델타 변이 유행기간에 이루어진 한 연구에서는 돌파감염 환자와

비감염자를 비교하여 돌파감염 환자에서 비감염자보다 사스코로나바이러스-2 수용체 결합 도메인에 대한 기억 B 세포 반응은 더 낮지만 T 세포 반응은 차이가 없었음을 보고하였다[52]. 다만 B 세포 반응은 25례의 돌파감염 환자에서, T 세포 반응은 15례의 돌파감염 환자에서 분석하여 해당 연구의 결과 역시 일반화하기는 어렵다는 한계가 있다. 또한 해당 연구에 포함된 돌파감염 환자는 모두 무증상 또는 경증이었고, 본 연구에서는 입원한 코로나19 돌파감염 환자를 대상으로 하여 중증 환자까지 포함되었기에 결과의 차이를 보였을 수 있겠다.

본 연구의 제한점은 다음과 같다. 첫째로 코로나19 환자의 임상상과 예방접종의 의미를 본 것은 단일 기관에서 이루어진 후향연구로 일반화하는데 한계가 있다. 둘째로 본 연구에서는 여러 중증도의 코로나19 돌파감염 환자에서의 면역반응을 분석하였지만, 코로나19 감염 전의 혈액 검체를 얻지 못하였기에 감염 전 백신 접종만으로 얻어진 면역반응의 정도는 평가하지 못했다. 셋째로 세포성 면역반응 분석은 일부 제한된 환자에서만 시행되어 통계적 유의성을 보이기 어려웠다. 연구대상이 격리 입원치료를 받고 있는 코로나19 돌파감염 환자로 분석에 필요한 말초혈액 단핵구를 확보할 정도로 충분한 양의 혈액 검체를 얻기 어려웠고, 중증 환자의 경우 전신 컨디션 저하 등으로 인해 자발적 동의 취득의 어려움이 있었다. 마지막으로 감염된 바이러스에 대한 분석은 시행하지 못했다는 한계가 있다. 다만

연구 기간이 델타 변이 우세 기간이었던 점을 고려하면 대부분의 환자가 델타 변이에 감염된 환자였을 것으로 추정해 볼 수 있겠다.

V. 결론

입원한 코로나19 환자에서 백신접종군과 미접종군 간의 임상 양상과 중증 진행 비율에 있어 차이가 있었다. 예방접종이 중증 진행의 보호인자로 확인되어, 중증 진행 예측에 있어 예방접종력 확인이 중요할 수 있겠다. 백신 접종완료자에서도 초기 흉부 X선 이상이 중증 진행과 연관되어 돌파감염 환자에서도 초기 흉부 X선 이상여부를 확인하는 것이 중증 진행을 예측하는데 도움이 될 수 있겠다.

중증 코로나19 돌파감염에서 비중증 코로나19 돌파감염에 비해 감염 초기에 낮은 체액성, 세포성 면역반응을 보였다. 예방접종 후 코로나19 감염 시 기억 B 세포 및 T 세포 반응일 것으로 생각되는 체액성, 세포성 면역반응의 지연이 중증 돌파감염으로의 진행에 영향을 줄 수 있겠다.

참고문헌

1. Su, S., et al., *Epidemiology, Genetic Recombination, and Pathogenesis of Coronaviruses*. Trends Microbiol, 2016. 24(6): p. 490–502.
2. Kang, C.K., et al., *Clinical and Epidemiologic Characteristics of Spreaders of Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus during the 2015 Outbreak in Korea*. J Korean Med Sci, 2017. 32(5): p. 744–749.
3. Guan, W.J., et al., *Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China*. N Engl J Med, 2020. 382(18): p. 1708–1720.
4. Park, W.B., et al., *Virus Isolation from the First Patient with SARS-CoV-2 in Korea*. J Korean Med Sci, 2020. 35(7): p. e84.
5. Korean Society of Infectious, D., C. Korea Centers for Disease, and Prevention, *Analysis on 54 Mortality Cases of Coronavirus Disease 2019 in the Republic of Korea from January 19 to March 10, 2020*. J Korean Med Sci, 2020. 35(12): p. e132.
6. Huang, C., et al., *Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China*. Lancet, 2020.

395(10223): p. 497–506.

7. Chen, N., et al., *Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study*. *Lancet*, 2020. 395(10223): p. 507–513.
8. Zhou, F., et al., *Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study*. *Lancet*, 2020. 395(10229): p. 1054–1062.
9. Wu, C., et al., *Risk Factors Associated With Acute Respiratory Distress Syndrome and Death in Patients With Coronavirus Disease 2019 Pneumonia in Wuhan, China*. *JAMA Intern Med*, 2020. 180(7): p. 934–943.
10. Grasselli, G., et al., *Risk Factors Associated With Mortality Among Patients With COVID-19 in Intensive Care Units in Lombardy, Italy*. *JAMA Intern Med*, 2020. 180(10): p. 1345–1355.
11. Gao, Y.D., et al., *Risk factors for severe and critically ill COVID-19 patients: A review*. *Allergy*, 2021. 76(2): p. 428–455.
12. Kompaniyets, L., et al., *Body Mass Index and Risk for COVID-19-Related Hospitalization, Intensive Care Unit*

- Admission, Invasive Mechanical Ventilation, and Death – United States, March–December 2020.* MMWR Morb Mortal Wkly Rep, 2021. 70(10): p. 355–361.
13. Yang, X., et al., *Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS–CoV–2 pneumonia in Wuhan, China: a single–centered, retrospective, observational study.* Lancet Respir Med, 2020. 8(5): p. 475–481.
 14. Mehta, P., et al., *COVID–19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression.* Lancet, 2020. 395(10229): p. 1033–1034.
 15. Siddiqi, H.K. and M.R. Mehra, *COVID–19 illness in native and immunosuppressed states: A clinical–therapeutic staging proposal.* J Heart Lung Transplant, 2020. 39(5): p. 405–407.
 16. Kang, C.K., et al., *Aberrant hyperactivation of cytotoxic T–cell as a potential determinant of COVID–19 severity.* Int J Infect Dis, 2020. 97: p. 313–321.
 17. McMahan, K., et al., *Correlates of protection against SARS–CoV–2 in rhesus macaques.* Nature, 2021. 590(7847): p. 630–634.
 18. Swadling, L. and M.K. Maini, *T cells in COVID–19 – united in diversity.* Nat Immunol, 2020. 21(11): p. 1307–1308.
 19. Dan, J.M., et al., *Immunological memory to SARS–CoV–2*

- assessed for up to 8 months after infection.* Science, 2021. 371(6529).
20. Galipeau, Y., et al., *Humoral Responses and Serological Assays in SARS-CoV-2 Infections.* Front Immunol, 2020. 11: p. 610688.
 21. Wang, Z., et al., *Naturally enhanced neutralizing breadth against SARS-CoV-2 one year after infection.* Nature, 2021. 595(7867): p. 426–431.
 22. Choe, P.G., et al., *Antibody Responses One Year after Mild SARS-CoV-2 Infection.* J Korean Med Sci, 2021. 36(21): p. e157.
 23. Polack, F.P., et al., *Safety and Efficacy of the BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine.* N Engl J Med, 2020. 383(27): p. 2603–2615.
 24. Baden, L.R., et al., *Efficacy and Safety of the mRNA-1273 SARS-CoV-2 Vaccine.* N Engl J Med, 2021. 384(5): p. 403–416.
 25. Falsey, A.R., et al., *Phase 3 Safety and Efficacy of AZD1222 (ChAdOx1 nCoV-19) Covid-19 Vaccine.* N Engl J Med, 2021. 385(25): p. 2348–2360.
 26. Sadoff, J., et al., *Safety and Efficacy of Single-Dose Ad26.COV2.S Vaccine against Covid-19.* N Engl J Med, 2021.

- 384(23): p. 2187–2201.
27. Lopez Bernal, J., et al., *Effectiveness of Covid–19 Vaccines against the B.1.617.2 (Delta) Variant*. N Engl J Med, 2021. 385(7): p. 585–594.
 28. Tang, P., et al., *BNT162b2 and mRNA–1273 COVID–19 vaccine effectiveness against the SARS–CoV–2 Delta variant in Qatar*. Nat Med, 2021. 27(12): p. 2136–2143.
 29. Hacisuleyman, E., et al., *Vaccine Breakthrough Infections with SARS–CoV–2 Variants*. N Engl J Med, 2021. 384(23): p. 2212–2218.
 30. Rzymiski, P., et al., *Severe Breakthrough COVID–19 Cases during Six Months of Delta Variant (B.1.617.2) Domination in Poland*. Vaccines (Basel), 2022. 10(4).
 31. Wang, S.Y., et al., *Severe breakthrough COVID–19 cases in the SARS–CoV–2 delta (B.1.617.2) variant era*. Lancet Microbe, 2022. 3(1): p. e4–e5.
 32. Bergwerk, M., et al., *Covid–19 Breakthrough Infections in Vaccinated Health Care Workers*. N Engl J Med, 2021. 385(16): p. 1474–1484.
 33. Yamamoto, S., et al., *COVID–19 breakthrough infection and post–vaccination neutralizing antibody among healthcare workers in a referral hospital in Tokyo: a case–control*

- matching study*. Clin Infect Dis, 2021.
34. Lambden, S., et al., *The SOFA score—development, utility and challenges of accurate assessment in clinical trials*. Crit Care, 2019. 23(1): p. 374.
 35. Charlson, M.E., et al., *A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation*. J Chronic Dis, 1987. 40(5): p. 373–83.
 36. Wu, Z. and J.M. McGoogan, *Characteristics of and Important Lessons From the Coronavirus Disease 2019 (COVID–19) Outbreak in China: Summary of a Report of 72314 Cases From the Chinese Center for Disease Control and Prevention*. JAMA, 2020. 323(13): p. 1239–1242.
 37. Grifoni, A., et al., *Targets of T Cell Responses to SARS–CoV–2 Coronavirus in Humans with COVID–19 Disease and Unexposed Individuals*. Cell, 2020. 181(7): p. 1489–1501 e15.
 38. Kang, C.K., et al., *Cell–Mediated Immunogenicity of Influenza Vaccination in Patients With Cancer Receiving Immune Checkpoint Inhibitors*. J Infect Dis, 2020. 222(11): p. 1902–1909.
 39. Suh, H.J., et al., *Clinical Characteristics of COVID–19: Clinical Dynamics of Mild Severe Acute Respiratory*

- Syndrome Coronavirus 2 Infection Detected by Early Active Surveillance.* J Korean Med Sci, 2020. 35(32): p. e297.
40. Tenforde, M.W., et al., *Association Between mRNA Vaccination and COVID-19 Hospitalization and Disease Severity.* JAMA, 2021. 326(20): p. 2043–2054.
41. Sun, J., et al., *Association Between Immune Dysfunction and COVID-19 Breakthrough Infection After SARS-CoV-2 Vaccination in the US.* JAMA Intern Med, 2022. 182(2): p. 153–162.
42. Sieswerda, E., et al., *Recommendations for antibacterial therapy in adults with COVID-19 – an evidence based guideline.* Clin Microbiol Infect, 2021. 27(1): p. 61–66.
43. Shin, D.H., et al., *A call for antimicrobial stewardship in patients with COVID-19: a nationwide cohort study in Korea.* Clin Microbiol Infect, 2021. 27(4): p. 653–655.
44. Ong, S.W.X., et al., *High-risk chest radiographic features associated with COVID-19 disease severity.* PLoS One, 2021. 16(1): p. e0245518.
45. Duarte, L.F., et al., *Immune Profile and Clinical Outcome of Breakthrough Cases After Vaccination With an Inactivated SARS-CoV-2 Vaccine.* Front Immunol, 2021. 12: p. 742914.
46. Suleyman, G., et al., *Risk Factors Associated With*

- Hospitalization and Death in COVID-19 Breakthrough Infections*. Open Forum Infect Dis, 2022. 9(5): p. ofac116.
47. Petrilli, C.M., et al., *Factors associated with hospital admission and critical illness among 5279 people with coronavirus disease 2019 in New York City: prospective cohort study*. BMJ, 2020. 369: p. m1966.
48. Yang, S.L., et al., *COVID-19 breakthrough infections and humoral immune response among BNT162b2 vaccinated healthcare workers in Malaysia*. Emerg Microbes Infect, 2022. 11(1): p. 1262–1271.
49. Brosh-Nissimov, T., et al., *BNT162b2 vaccine breakthrough: clinical characteristics of 152 fully vaccinated hospitalized COVID-19 patients in Israel*. Clin Microbiol Infect, 2021. 27(11): p. 1652–1657.
50. Zhou, X. and Q. Ye, *Cellular Immune Response to COVID-19 and Potential Immune Modulators*. Front Immunol, 2021. 12: p. 646333.
51. Paniskaki, K., et al., *Immune Response in Moderate to Critical Breakthrough COVID-19 Infection After mRNA Vaccination*. Front Immunol, 2022. 13: p. 816220.
52. Tay, M.Z., et al., *Decreased memory B cell frequencies in COVID-19 delta variant vaccine breakthrough infection*.

EMBO Mol Med, 2022. 14(3): p. e15227.

Abstract

Delayed humoral and cellular immune responses associated with severe breakthrough COVID–19

Chan Mi Lee

Department of Medicine, Internal Medicine

The Graduate School

Seoul National University

Background: Since the coronavirus disease 2019 (COVID–19) pandemic was declared, various types of vaccines against severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS–CoV–2) have been developed and rapidly rolled out. Although there have been reports of breakthrough COVID–19 in individuals vaccinated against SARS–CoV–2, the clinical features of COVID–19 patients in the COVID–19 vaccination era are unclear and need to be clarified. Moreover, little is known about the immune determinants for breakthrough COVID–19 and risk factors for severe breakthrough COVID–19. We aimed to determine the clinical implications of vaccination status during the COVID–19 vaccination era and to

identify differences in humoral and cellular immune responses between patients with non-severe and severe breakthrough COVID-19.

Methods: To analyze clinical features of COVID-19 patients, we retrospectively collected and analyzed the clinical data of hospitalized COVID-19 patients during a Delta variant-dominant period 6 months after the national COVID-19 vaccination rollout. The clinical characteristics and risk factors for severe progression were assessed according to vaccination status.

To analyze immunologic features of breakthrough COVID-19, we prospectively enrolled hospitalized patients with breakthrough COVID-19 (severe and non-severe groups) who were admitted to Seoul National University Hospital or Boramae Medical Center from May 2021 to January 2022. Breakthrough COVID-19 was defined by the presence of symptoms and diagnosis of COVID-19 more than 14 days after at least one vaccine dose. The uninfected individuals who were vaccinated at a similar time were enrolled as controls. Severe cases were defined as those who required oxygen therapy while hospitalized. An enzyme-linked immunosorbent assay for anti-S1 subunit immunoglobulin G (IgG) was used to evaluate humoral immune response. Following stimulation by wild-

type and Delta variant antigens, the flow cytometry assessing SARS-CoV-2-reactive T cells and cytokine-producing T cells were performed to evaluate cellular immune response. The humoral and cellular immune responses were compared in controls and patients with breakthrough COVID-19 (severe and non-severe groups).

Results: For the retrospective study, a total of 438 COVID-19 patients were included; the numbers of patients in the unvaccinated, partially vaccinated and fully vaccinated groups were 188 (42.9%), 117 (26.7%) and 133 (30.4%), respectively. The vaccinated group was older, less symptomatic and had a higher Charlson Comorbidity Index at presentation. The proportions of patients who experienced severe progression in the unvaccinated and fully vaccinated groups were 20.3% (31/153) and 10.8% (13/120), respectively. Older age, diabetes mellitus, solid cancer, elevated levels of lactate dehydrogenase and chest X-ray abnormalities were associated with severe progression, and the vaccination at least once was the only protective factor for severe progression. Chest X-ray abnormalities were the only predictor for severe progression among fully vaccinated patients.

For the prospective study, a total of 108 breakthrough COVID-

19 cases admitted within 1 week of the onset of symptoms were enrolled. The non-severe group included 79 patients and the severe group included 29 patients. The control group included 22 uninfected individuals who were vaccinated.

Anti-S1 IgG titers were higher in both severe and non-severe groups than in the control group. The anti-S1 IgG titers within 1 week after symptom onset were significantly lower in the severe group than in the non-severe group (median [interquartile range], 4.99 [1.38–9.02] vs. 8.28 [5.17–10.25], $P = 0.007$). Antibody kinetics assessed with serial samples revealed that antibody responses were delayed in the severe group.

The cellular immune responses were assessed in 10 non-severe breakthrough cases, 5 severe breakthrough cases, and 10 uninfected vaccinated individuals. Compared with the control group, the cellular immune response was diminished in breakthrough cases, particularly in the severe group.

In multivariate analysis identifying risk factors for severe breakthrough COVID-19, old age (adjusted odds ratio [aOR] 1.07, 95% confidence interval [CI] 1.01–1.12, $P = 0.014$) and a low anti-S1 IgG titer in early phase (aOR 0.88, 95% CI 0.77–0.99, $P = 0.037$) were associated with severe breakthrough COVID-19.

Conclusions: Although significant proportions of both the vaccinated and unvaccinated groups progressed to severe COVID-19, there were significant differences in clinical features and proportions of severe progression depending on the vaccination. As the vaccination status is an important factor for predicting severe progression in COVID-19 patients, vaccination needs to be assessed as an initial checkpoint, and chest X-ray may be helpful for predicting severe progression in vaccinated patients.

Severe breakthrough COVID-19 was associated with low humoral and cellular immune responses in the early phase of infection. In the vaccinated population, delayed humoral and cellular immune responses may contribute to severe breakthrough COVID-19.

.....

Keywords : SARS-CoV-2, COVID-19, breakthrough infection, humoral immune response, cellular immune response, antibody, vaccination, severity

Student Number : 2021-32846