

코로나바이러스 (코로나 19)  
백신과 관련된 위험

코로나 리서치

[contact@kolona-research.org](mailto:contact@kolona-research.org)

# 목적

본 프레젠테이션의 목적은 코로나바이러스 (코로나 19) 백신과 관련된 잠재적 위험에 대해 일반인들에게 알리고 일반인들이 예방접종을 받을지 여부에 대하여 정보에 근거한 합리적 결정을 내릴 수 있도록 하는 것이다.

본 프레젠테이션의 내용은 다음과 같다:

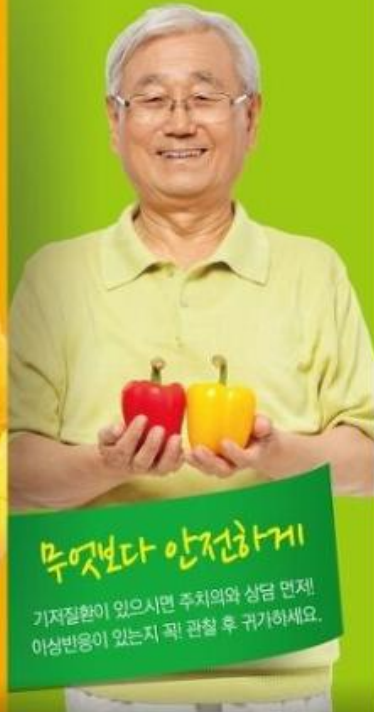
1. 폐렴은 코로나 19의 합병증이므로 폐렴구균 예방접종의 효과와 안전성 검사하기.
2. 신속개발 후보로서의 지위를 포함하여 코로나 19 백신의 개발 환경에 대해 논의하기.
3. 신속처리 진통제 바이옥스 (Vioxx)를 따라다닌 안전 문제에 대해 알아보기.
4. 코로나 19 백신 개발을 둘러싼 안전 문제에 대해 논의하기.
5. 사스 코로나바이러스 (SARS-CoV) 및 메르스 코로나바이러스(MERS-CoV)용 코로나 바이러스 유형의 백신을 둘러싼 효과 및 안전성 문제에 대해 알아보기.
6. 위의 내용 요약하기.
7. 백신접종 여부에 대한 결정을 내리는 방법에 대한 의견 제공하기.

# 면책

코로나 리서치에서 제공하는 정보 및 자료는 정보 제공의 목적으로만 사용되며 의학적 조언이나 권장 또는 전문적인 의학적 조언의 대체물로 해석되어서는 안됩니다. 코로나 리서치는 의학학술지, 정부 연구 기관, 그리고 권위 있는 연구자들의 연구 및 자료를 사용하여 정확한 정보를 제공하려고 노력하고 있습니다. 그러나 정보 및 자료의 정확성, 완전성 또는 적절성에 대해 어떠한 주장, 약속 또는 보증도 하지 않으며 오류 및 누락에 대한 책임을 명시적으로 부인합니다.

# 건강 100세의 시작! 폐렴구균 예방접종

75세 이상 어르신은 5월에 먼저, 65세 이상은 11월부터



## 어르신 폐렴구균 예방접종사업 안내

**접종일정** 5 ~ 6월 : 만 75세 이상 연령 (1938년 12월 31일 이전 출생자)

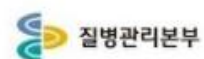
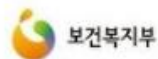
11월부터 : 만 65세 이상 전체 연령 (1948년 12월 31일 이전 출생자)

※ 후반기 접종 준비와 인플루엔자 예방접종으로 7~10월은 폐렴구균 예방접종이 잠시 중단됩니다.

※ 접종일정은 보건소 상황에 따라 변경될 수 있으니, 관할보건소 안내를 참고하시기 바랍니다.

**접종기관** 주민등록상 주소지 관할 보건소

**접종백신** 폐렴구균 23가 '다당질 백신'(PPSV23) 1회



백신은 종종 전염병을 예방하는 효과적인 방법으로 시판된다. 그 결과, 코로나바이러스 (코로나 19) 백신에 대한 많은 기대감이 있다. 그러나 잠재적 코로나 19 백신의 효과와 안전성을 추정하려면 폐렴, 사스(SARS) 및 메르스(MERS)와 같은 다른 호흡기 질환에 대해 이미 개발된 백신을 검토해야 한다. 본 프레젠테이션에서는 이 일을 할 것이다.

## 폐렴구균 백신은 폐렴을 예방하지 못한다

### Efficacy of pneumococcal vaccination in adults: a meta-analysis

Anke Huss, Pippa Scott, Andreas E. Stuck, Caroline Trotter and Matthias Egger  
CMAJ January 06, 2009 180 (1) 48-58; DOI: <https://doi.org/10.1503/cmaj.080734>

Interpretation: **Pneumococcal vaccination does not appear to be effective** in preventing pneumonia, even in populations for whom the vaccine is currently recommended.



<https://www.cmaj.ca/content/180/1/48>

폐렴은 신종 코로나바이러스 (코로나 19)의 심각한 합병증이므로 폐렴구균 예방접종의 안전성과 효과를 살펴보자.

캐나다 의학협회 저널 (CMAJ)은 폐렴구균 백신접종이 한국과 같이 이 백신이 현재 권장되는 지역에서도 폐렴 예방에 효과적이지 않은 것으로 보인다고 결론지었다. 마찬가지로, 존스 홉킨스 메디컬 (Johns Hopkins Medical)은 “백신 접종이 폐렴을 감소시키지 않는다는 점에 주목해야 한다”고 말한다

([https://www.hopkinsmedicine.org/gec/series/pneumococcal\\_vaccination.html](https://www.hopkinsmedicine.org/gec/series/pneumococcal_vaccination.html) 참조). 미국 국립 생명공학정보센터 (NCBI)는 한국 정부가 권장하는 예방접종인 PPSV23에 관한, “지역 사회감염 폐렴 (CAP) 입원의 예방에 PPSV23의 효과는 15.2% (95% 신뢰구간 - 3.1~30.3)였으며, 어떤 경우에도 유의한 결과는 없었다”고 보고했다 (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5302444/> 참조).

## 폐렴구균 백신의 부작용 적어도 25,168명, 66명 사망

### Post-licensure safety surveillance of 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine in the Vaccine Adverse Event Reporting System (VAERS), 1990–2013

Elaine R. Miller, Pedro L. Moro, Maria Cano, Paige Lewis, Marthe Bryant-Genevier, and Tom T. Shimabukuro  
Published online 2016 Apr 15. doi: 10.1016/j.vaccine.2016.04.021

Results: During the study period, **VAERS received 25,168 PPSV23 reports**; Of serious reports (2129, 8% of total), fever was most commonly reported in both children (69%) and adults (39%). There were **66 reports of death**



<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6546117/>

안전성에 관한한, 폐렴구균 백신 PPSV23 은 23 년 동안 발열, 주사부위 홍반 및 주사부위 통증과 같은 25,168 건의 부작용을 일으켰다. 이 중에는 중증 부작용 2,129 건, 사망 66 건이 있었다. 그러나 이는 보고되거나 알려진 사고의 수에 불과하다. 미국 보건복지부 산하 보건의료연구원 (AHRQ)에 따르면 “백신 부작용이 보고되는 경우는 1 % 미만이다” (<https://digital.ahrq.gov/sites/default/files/docs/publication/r18hs017045-lazarus-final-report-2011.pdf> 의 6 면 참조). 이 정보에 따르면 부작용 발생 건수는 6,600 건 이상의 사망을 포함하여 270 만 건을 초과했을 수도 있다.

이상에서 볼 때, 일반인은 백신의 효과와 안전성에 대해 먼저 알아보지 않고 예방접종을 받는 것에 대해 매우 신중해야 한다.

## Fast-Track (신속 개발)



<https://www.cnbc.com/2020/01/28/us-fast-tracks-coronavirus-vaccine-hopes-to-start-trial-in-three-months.html>

이러한 배경에서, 개발 중인 신종 코로나바이러스 (코로나 19) 백신에 대한 몇 가지 주요 문제점을 언급할 필요가 있다. 이미 널리 알려져 있듯이 과학자들은 코로나 19 백신을 가능한 빨리 생산하기 위해 노력을 경주하고 있다. 이를 위해 백신 개발이 신속개발로 진행되고 있는데, 이는 개발이 평소보다 훨씬 빠르게 진행되고 있음을 의미한다.

## Fast-Track (신속 개발)

FDA의 허가 심사 제도 중 '패스트 트랙(Fast track)'은 미국에서 의약품을 출시하는 가장 빠른 방법 중 하나로 손꼽히고 있습니다.

예 ) Vioxx ( 바이옥스 )



[http://www.dt.co.kr/contents.html?article\\_no=2018030502103476029001](http://www.dt.co.kr/contents.html?article_no=2018030502103476029001)

<https://www.nature.com/articles/nm1104-1143>

백신의 유효성과 안전성에 대한 잠재적인 문제 외에도 신속개발 제품에는 추가적인 위험이 있다. 예를 들어, FDA가 가속화된 일정으로 승인한 신속개발 진통제인 바이옥스(Vioxx)를 살펴 보겠다.



## The Vioxx Story

**November 1998:** Merck asks the FDA for approval of Vioxx

**May 1999:** The FDA approves Vioxx, making the drug available by prescription in the US

May 2000: Merck submits paper to NEJM including 17 of the 20 heart attacks due to Vioxx.

Oct. 13, 2000: Merck tells the FDA about heart attacks 18, 19 and 20.

**January 2002 to August 2004:** Numerous epidemiological studies point to Vioxx's increased risk of cardiovascular problems.

**September 2004:** Merck withdraws Vioxx



<https://www.npr.org/2007/11/10/5470430/timeline-the-rise-and-fall-of-vioxx>

Merck 사는 1998 년 여덟 건의 연구에서 5,400 명의 피험자를 대상으로 바이옥스를 실험한 후에 FDA 에 승인을 요청했다. 1999 년 5 월, FDA 는 바이옥스를 승인하여 이 약을 미국에서 사용할 수 있게 했다. 2004 년 9 월, Merck 사는 심장마비의 위험을 높이는 것으로 나타났기 때문에 바이옥스를 시장에서 철수시켰다. 특히 Lancet 의학 저널은 FDA 가 처음에는 차단했던 보고서에서 “시판 5 년 동안 진통제 바이옥스에 의해 미국에서 140,000 건의 심장병 사례와 56,000 명의 사망자가 발생했다고 추정했다.” 또한 "140 만 명의 환자를 대상으로 한 연구에 따르면 저용량의 바이옥스를 복용하면 심장 질환의 위험이 약 50 % 증가하고 고용량으로 복용하면 358 % 증가한다" (<https://www.latimes.com/archives/la-xpm-2005-jan-25-sci-vioxx25-story.html>). 전체적으로, 바이옥스로 인한 부작용 건수는 미국의료연구원 (AHRQ)의 연구에 따르면 훨씬 더 높을 수 있는데, 그 연구에 따르면 모든 부작용의 0.3% 미만과 중증 부작용의 1~13%만이 FDA 에 보고되었다." (<https://digital.ahrq.gov/sites/default/files/docs/publication/r18hs017045-lazarus-final-report-2011.pdf> 의 6 면 참조).

## 동물실험 없이 코로나바이러스 백신 임상시험



<https://www.livescience.com/coronavirus-vaccine-trial-no-animal-testing.html>

일반적으로 백신과 신속개발 제품을 둘러싼 위험성에도 불구하고, 많은 회사와 연구소에서는 신종 코로나바이러스 (코로나 19) 백신 개발에 박차를 가하고 있다. 국제에이즈백신 개발 (International AIDS Vaccine Initiative)의 대표이사인 마크 파인버그 (Mark Feinberg)에 따르면, “전통적인 백신 개발일정은 15 ~ 20 년이다.” 그러나 코로나 19 백신의 경우 단 1 ~ 2 년 내에 백신을 출시하도록 서두르고 있다. 그는 “백신을 얻는 데는 아무리 빨라도 1 ~ 1.5 년이 걸린다는 예측을 여러분이 들으면 새로운 접근방식을 취하지 않는 한 이러한 일정에 근접할 방법이 없다”고 말했다. (<https://www.statnews.com/2020/03/11/researchers-rush-to-start-moderna-coronavirus-vaccine-trial-without-usual-animal-testing/>). 이러한 “새로운 접근방식”은 일반적으로 백신 개발에서 중요한 단계를 구성하는 동물실험을 생략한다. 특히 이렇게 하면 예방접종을 받은 사람이 감염되는 경우 예방접종을 받지 않은 사람보다 더 심각한 형태의 질병으로 발전하는 현상인 질병증강의 위험을 높일 수도 있다. 이것은 후술하는 바와 같이 코로나바이러스 유형의 사스 코로나바이러스(SARS-CoV) 및 메르스 코로나바이러스(MERS-CoV) 백신의 문제점이기도 했다. 이와 관련하여 베일러 의과대학 (Baylor College of Medicine)의 백신학자 피터 호테즈 (Peter Hotez)는 질병증강을 배제하기 위해서도 잠재적인 백신에 대해 인체실험으로 넘어가기 전에 동물실험을 실시해야 한다고 생각한다. 그는 사스 코로나바이러스-2(SARS-CoV-2) (코로나 19를 유발하는 바이러스 균주) 백신에 대해 인체실험을 신속하게 추진하는 이유는 이해하지만, 백신이 질병을 증강할 수도 있다는 가능성 때문에 과연 사스 코로나바이러스-2(SARS-CoV-2) 백신을 신속개발하는 것이 현명한지는 미지수라고 덧붙였다 (<https://www.nature.com/articles/d41586-020-00798-8>).

플라시보 없이  
코로나바이러스 백신 임상시험

## Seattle gets first go at coronavirus vaccine testing

MAR 04, 2020 at 5:13 PM

The initial trial will need 45 healthy adults. Jackson said that **no research participants will be given a placebo.**



<https://kuow.org/stories/seattle-gets-first-coronavirus-vaccine-testing>

이러한 “새로운 접근방식”에는 위약 대조군을 사용하지 않고 연구 참가자만 실험하는 것도 포함된다. 미국 보건복지부 산하 국립노화연구소 (NIA)에 따르면, 사람들에게 약물을 실험하기 위한 “최고의 표준”은 “무작위, 위약 대조” 임상실험인데, 두 집단 (즉, 실험 중인 약물을 받는 집단과 위약을 받는 집단)으로부터의 결과는 실험 집단의 변화가 치료 결과인지 우연에 의한 것인지를 알려주기 때문이다. (<https://www.nia.nih.gov/health/placebos-clinical-trials>). 비교할 위약군이 없으면 치료 자체에 효과가 있는지 여부를 알 수가 없다 ([https://en.wikipedia.org/wiki/Placebo-controlled\\_study](https://en.wikipedia.org/wiki/Placebo-controlled_study)).

## 4가지의 문제

신속 개발 (Fast-Track)

동물실험 없음

플라시보 없음

코로나바이러스 백신의 문제



지금까지 우리는 신종 코로나바이러스 백신 개발과 관련된 세 가지 문제에 대해 논의했다. 요약하면, 이 백신은 일반적인 15 ~ 20 년 대신 1 ~ 2 년 내에 시장에 출시하기 위해 신속개발 되고 있다. 이를 위해 동물실험 및 위약군 실험을 생략하는 “새로운 접근방식”이 사용되고 있다. 또한 폐렴구균 백신 PPSV23 과 같은 일부 오래된 백신조차도 효능과 안전성에 관한 문제로 어려움을 겪고 있다고 언급했다. 간단히 말해서 이러한 모든 요소의 조합으로 인해 신종 코로나바이러스 백신 개발을 둘러싼 위험이 증가하고 있다.

이외에도, 코로나바이러스 유형의 백신은 질병증강을 초래할 위험이 있다. 다시 말해, 코로나바이러스-백신 관련 질병증강에 대한 선례가 있으며, 이는 코로나바이러스 백신의 개발에서 큰 걸림돌이 되고 있다 (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4550498/> 및 <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0264410X08015053>). 이전에 개발된 두 가지 코로나바이러스 백신은 사스 코로나바이러스(SARS-CoV) 및 메르스 코로나바이러스(MERS-CoV) 백신이다.

## SARS-CoV 백신의 문제 늙은 주: 한정된 예방 & 면역 장애

### Vaccine Efficacy in Senescent Mice Challenged with Recombinant SARS-CoV Bearing Epidemic and Zoonotic Spike Variants

D. Deming et al.

Published online 2006 Dec 26. doi: 10.1371/journal.pmed.0030525

Methods and Findings: ...only limited protection was seen in vaccinated senescent animals. VRP-N vaccines not only failed to protect...but resulted in enhanced immunopathology...



<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1716185/>

미국 국립생명공학정보센터 (NCBI)는 어린 그리고 늙은 생쥐에서 사스(SARS) 백신의 효능을 검사한 결과, 개발된 백신 중 하나 (즉, VRP-N)가 백신을 접종한 쥐의 보호에 실패했을뿐 아니라 면역병리가 증강되어 사스 코로나바이러스(SARS-CoV) 성분에 과민증이 있음을 발견했다 (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1716185/>). 이러한 유형의 연구에 근거하여, 감염병 저널 (Journal of Infectious Diseases)은 사스 코로나바이러스에의 재노출 후 질병증강과 관련된 문제가 해결될 때까지 사스 백신의 허가가 나올 수 없을 것이라고 암시했다 (<https://academic.oup.com/jid/article/193/5/685/877553>).

사스 코로나바이러스 백신은 사스 코로나바이러스-2 (코로나 19) 백신 개발에서 무시할 수 없는 중요한 선례가 되고 있다. 위의 결론은 2002 년 SARS 가 발생한지 거의 4 년이 지난 2006 년에 나온 것이다. 4 년 간의 개발 후에도 사스 코로나바이러스 백신의 효과와 안전성을 보장할 수 없다면, 신속개발 코로나 19 백신에는 더 각별한 주의를 기울여야 한다.

## MERS-CoV 백신의 문제 면역 장애 & 면역체의 과잉반응

**Immunization with inactivated Middle East Respiratory Syndrome coronavirus vaccine leads to lung immunopathology on challenge with live virus**

A. S. Agrawal, et al.

Published online 2016 Jun 7. doi: 10.1080/21645515.2016.1177688

Abstract: ...vaccine groups. Inactivated MERS-CoV vaccine **appears to carry a hypersensitive-type lung pathology risk from MERS-CoV infection** that is similar to that found with inactivated SARS-CoV vaccines from SARS-CoV infection.



<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5027702/>

메르스 코로나바이러스(MERS-CoV) 백신의 연구도 사스 코로나바이러스(SARS-CoV) 백신의 결과와 유사한 결과를 나타냈다. 미국 국립생명공학정보센터 (NCBI)의 한 연구에 따르면 예방접종에 대한 과민 반응으로 인해 폐병의 위험이 증가한 것으로 나타났다 (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5027702/>). 마찬가지로 또 다른 연구에서 이전에 메르스 코로나바이러스로 예방접종을 받은 개인들의 경우 폐암 병리를 포함한 증강된 질병의 발병 위험이 있으며 다른 코로나바이러스와 마찬가지로 백신으로 인해 유발된 질병 증강은 메르스 코로나바이러스 백신 개발에도 문제점이 되고 있다 (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6290032/>).

# 요약

1. 백신은 효과가 보장되지 않으며 이는 독감, 폐렴, 사스 및 메르스를 포함한 코로나바이러스 유형의 질병과 같은 호흡기 질환에 특히 그러하다. 공공 및 민간 의료 종사자 사이에서는 인기가 있지만, 백신은 의학 연구에서 종종 효과가 없고 안전하지 않은 것으로 나타났다.

2. 먼저 우리는 폐렴이 코로나 19의 합병증이기 때문에 폐렴구균 예방접종을 살펴 보았다. 존스 홉킨스 메디컬 (Johns Hopkins Medical)에 따르면, “백신 접종으로 폐렴을 줄이지는 못한다”. 특히 현재 한국 정부에서 권장하고 있는 폐렴구균 예방접종 PPSV23은 지역사회 감염 폐렴 예방에 15.2%의 효과 밖에 없는 것으로 나타났다. 또한 사망을 포함한 부작용이 만만치 않다.

3. 다음으로 우리는 코로나바이러스 (코로나 19) 백신의 신속개발을 검토했다. 일반적으로 백신을 개발하는 데는 15 ~ 20년이 걸리지만, 동물실험과 위약 대조군 실험을 생략하는 등의 새로운 접근 방식을 사용하여 1 ~ 2년 안에 코로나 19 백신을 출시하려는 노력이 진행되고 있다. 신속개발 제품은 바이옥스의 경우와 같이 질병위험이 오히려 증가하고 때로는 파국적일 수도 있다.

4. 마지막으로, 우리는 사스 코로나바이러스(SARS-CoV) 및 메르스 코로나바이러스(MERS-CoV)에 대한 백신을 포함하여 다른 코로나바이러스 유형의 백신이 백신으로 유발된 질병증강의 위험을 증가시키고 감염에 대한 보호는 제한적이거나 전혀 없기도 함을 보여주었다. 이러한 문제들로 인해 그것들은 아직도 제조허가를 받지 못하고 있다.



# 의견

코로나바이러스 (코로나 19) 백신의 개발을 둘러싼 많은 기대감이 있는 것은 사실이다. 그러나 본 프레젠테이션에서 제시된 결과에 비추어 볼 때, 일반 대중은 코로나 19 예방접종을 받기 전에 매우 신중해야 한다. 전세계적인 공황 때문에 많은 사람들이 자신과 타인을 감염으로부터 보호하기 위해 예방접종을 받으려고 하는 것은 어쩌면 당연할 것이다. 이러한 의도는 좋지만 예방접종은 감염 예방에 대한 어떠한 보장도 주지 못하며 때때로 증상의 심각성을 증폭시켜 악화시키기도 한다. 어떤 경우에는 예방접종으로 질병 감염 위험이 높아질 수도 있다 (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3404712/> 및 <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1383764/> 참조). 따라서 예방접종을 받기 위한 결정은 각 개인에게 맡겨야 한다. 각 개인은 예방접종을 받는 데 있어서 정부, 의사 또는 사회로부터 강요받지 않고 정보에 근거한 합리적 결정을 스스로 내려야 한다. 모든 사람은 자신의 신체의 복지에 관하여 강제가 없는 자유로운 상황에서 스스로 결정을 내릴 윤리적 권리가 있다.

예방접종에 대응하는 방법에 대한 의견:

1. 코로나 19 예방접종에 대해 마음이 편안하고 기꺼이 받기를 원한다면 언제든지 그렇게 하면 되지만, 이것은 본인의 개인적인 결정이며 누구도 당신을 대신하여 그 결정을 내릴 권리나 권한이 없음을 인식하라.

2. 코로나 19 예방접종을 받는 것이 불편하거나 주저하는 마음이 있음에도 여전히 받고자 하거나 그것을 받도록 강요되는 느낌이라면 부작용 발생시 자신을 보호하기 위해 "백신 접종자와 백신접종대상자 간 합의서" 라는 법적계약을 이용하라. 그러한 계약서는 다음에서 찾을 수 있다: [https://kolona-research.org/백신접종자와\\_백신접종대상자\\_간\\_합의서.pdf](https://kolona-research.org/백신접종자와_백신접종대상자_간_합의서.pdf)

3. 코로나 19 예방접종에 대해 불편하거나 꺼려하여 이를 받고 싶지 않다면 윤리적 권리와 안전 문제로 인해 “아니오” 라고 분명히 말하고 거부하라. 백신을 접종받는 것이 다른 사람을 보호하기 위한 사회적 의무라는 말을 들었다면, 당신은 다음과 같이 대답하면 된다, “백신이 100 % 효과적이고 100 % 안전하다면, 사회적 의무에 호소하는 것이 합리적일 수 있다. 그러나 백신은 100 % 효과적이지도 100 % 안전하지도 않다. 예를 들어, 전염병으로부터 집단을 보호하기 위해 집단면역을 달성하려면, 집단의 95 %가 100 % 효과적인 백신으로 면역되어야 한다. 그러나 페럼구균, 독감, 코로나바이러스 백신의 효과는 100 %에 훨씬 못 미친다. 실제로 최근의 페럼구균 및 독감 백신은 15 % 밖에 효과가 없는 것으로 나타났으며, 안전 문제로 인해 사스(SARS) 및 메르스(MERS)에 대한 코로나바이러스 유형 백신은 허가를 받을 수조차 없는 실정이다. 따라서 이러한 유형의 호흡기 질환에는 사회적 의무와 집단면역 주장이 유효하지 않다.”



백신 효과

폐렴구균백신: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5302444/>

독감백신:

<https://www.gov.uk/government/news/flu-vaccine-effectiveness-in-2017-to-2018-season>

코로나바이러스 유형 안전 문제 (질병증강):

사스백신: <https://academic.oup.com/jid/article/193/5/685/877553>

메르스백신: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6290032/>