

「2022년도 코로나19백신안전성및평가연구센터운영」  
**길랑-바레증후군, 밀러휘셔증후군**  
**분석 결과보고서**

2023.01.31.



**코로나19백신안전성연구센터**

COVID-19 Vaccine Safety Research Center



**대한민국 의학한림원**

National Academy of Medicine of Korea

## ■ abstract(요약)

- ▶ COVID-19 백신 접종과 길랭-바레증후군과 밀러휘셔증후군의 역학적 관련성을 찾기 위해 자기대조설계를 통한 선행연구를 실시하였으나, 명확한 결론을 내리기 어려웠다. 따라서 대상질환에 대해 대상 임상시험 모사 (Target trial emulation)을 통해 백신 접종군과 미접종군을 가상의 임상시험 대상군으로 설정하여 접종 후 42일 이내의 길랭바레증후군 발생건수를 비교하였다.
- ▶ 총 4가지 대상 임상시험 모사가 실시되었다. 화이자, 모더나 백신의 18-59세 접종자를 대상으로 한 2가지 임상시험모사(Trial 1, 2)와 아스트라제네카 백신의 60-74세 접종자를 대상으로 한 1가지 임상시험모사(Trial 3), 75세 이상 화이자 백신 접종자를 대상으로 한 임상시험 모사(Trial 4)가 실시되었다.
- ▶ 각 대상임상시험모사는 화이자 240만명, 모더나 83만명, 아스트라제네카 44만명, 고연령층 화이자 13만명의 군별 규모를 보였으며, 건강보험 청구자료상에서 산출가능한 공변량은 모두 접종군과 대조군이 일치하였다.
- ▶ 각 대상임상시험모사 중 접종군에서 길랭-바레 및 밀러휘셔 증후군의 발생건수가 높은 경우는 발견되지 않았다.

*Keywords:*

## 1. 연관성분석

### 1) 연구방법

#### (1) Study design: Target trial emulation(TTE)

- 1차 년도에는 자기대조환자군(Self controlled case series, SCCS) 연구를 통해 COVID-19백신 접종에 따른 길랭-바레증후군과 밀러휘셔증후군의 대조기간 대비 접종후위험기간의 발생률비를 산출하였다.
- 본 분석(재분석)에서는 질병관리청의 COVID-19 백신 접종이력과 건강보험공단 청구자료를 연계한 빅데이터를 이용한 관찰연구에, 임상시험 설계(Randomized control trial, RCT)와 유사하게 적용이 가능하도록 고안된 연구방법론인 Target trial emulation(TTE)를 적용함으로써 COVID-19백신 접종에 따른 길랭-바레증후군과 밀러휘셔증후군의 발생위험을 산출하였다.

#### (2) Intervention

- COVID-19 vaccination

#### (3) Subject

- **(Case)** COVID-19 백신 1차 투여일 기준, 2021년 4월 1일 - 2021년 9월 30일 접종자.
- **(Control)** Case의 Index date를 기준으로, 과거 5년 이내 진료내역이 있는 자 중, 관찰 기간 내 COVID-19 백신접종 이력이 없는 자.

Trial group 1 (18-59y)	Trial group 2 (60-74y)	Trial group 3 (75-84y)
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Arm 1: Unvaccinated</li> <li>• Arm 2: Pfizer 1회 접종</li> <li>• Arm 3: Moderna 1회 접종</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Arm 1: Unvaccinated</li> <li>• Arm 2: Az 1회 접종</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Arm 1: Unvaccinated</li> <li>• Arm 2: Pfizer 1회 접종</li> </ul>

#### (4) Index date

- (Case) 2021년 4월 1일 - 2021년 9월 30일(1차 접종일 기준)
- (Control) Case의 Index date(2021년 4월 1일 - 2021년 9월 30일)를 random 배정

#### (5) Eligible Criteria

- ① Index date 기준 과거 6개월간 입원력이 없음
- ② Index date 기준 -7 - -90일 사이 응급실 내원력 없음
- ③ 모든 대상자는 산정특례 코드(VXXX)를 Index date - 1 ~ - 365일 기준 보유하지 않아야 함
- ④ HBV(B16), HCV(B17, B18) 감염자는 제외(Index date -1 ~ ALL)
- ⑤ Index date 5년 이내 Anaphylactic shock 코드 index date 이전 보유자 전체 제외 (T78.2, T88.6, T78.0, T80.5)(Index date -1 ~ -1825)

#### - Exclusion criteria

- Known COVID-19 infection (Index date -1 ~ ALL)
- 의료 급여
- 백신 접종 이력이 2차만 있는 경우
- 외국인
- 동일차수 중복

#### (6) Follow-up period

- Index date 기준 0-42일

#### (7) Case-control Matching variables(Nearest greedy, greedy 0.2)

: 모든 변수에 대하여 case/control exact matching

- ① Age
- ② Sex
- ③ Coexisting condition
  - Index date 기준 과거 1년간 해당 코드 보유(주진단, 부진단 포함, 외래, 입원)
  - 대분류(bold) 기준으로 추출
  - Table 1. Definition of coexisting disease 참조
- ④ Medical utilization
  - 과거 1년간 외래 총횟수 (0, 1-5, 6-10, 11-15, 16회 이상)

- 과거 1년간 입원 횟수(의과 에피소드 구축)
  - 과거 1년간 응급실 내원 횟수
- ⑤ Number of concurrent drugs
- 주성분코드 4자리(동일 성분)로 grouping
  - Index date 기준 현재 투여 중인 경구 약제 개수
  - Unit; 0,1,3,5 이상

Table 1 Definition of coexisting disease

Disease category	Code
<b>Endocrinopathy</b>	<b>4개 중분류, 세분류포함 8개</b>
Diabetes	E10-14
<i>IDDM</i>	<i>E10</i>
<i>NIDDM without complication</i>	<i>E11.9, E12.9, E13.9, E14.9</i>
<i>NIDDM with complication</i>	<i>E11.0-8, E12.0-8, E13.0-8, E14.0-8</i>
Thyroid disease	E00-03, E05-06
<i>Hypothyroidism</i>	<i>E00-03</i>
<i>Hyperthyroidism</i>	<i>E05</i>
<i>Thyroiditis</i>	<i>E06</i>
Cushing syndrome	E24
Osteoporosis	M80-82
<b>Cardiac disease</b>	<b>5개 중분류</b>
Isolated Hypertension without end organ damage	I10-13, I15 (I11.0, I12. I13 제외) R03.0
Ischemic heart disease	I20-25
Heart failure and cardiomyopathy	I11.0, I13.0, I13.2, I13.9, I42, I43, I50
Valvular heart disease	I05-09, I34-37
Cardiac arrhythmia	I44-45, I47-49, R00.0, R00.1, R00.3, R00.8
<b>Chronic respiratory disease</b>	<b>6개 중분류</b>
Chronic upper respiratory disease	J30-31 Chronic rhinitis J32 Chronic sinusitis J33 Nasal polyp J34.2 J34.3 Nasal septum deviation J35 Chronic tonsillar disease
COPD, Asthma, Bronchiectasis	J40-47, J98.2, J98.3
Environmental lung disease	J60-70, J92
Interstitial lung disease	J84, J99
Chronic respiratory failure and Diaphragm palsy	J96.1 만성호흡부전 J98.6 횡경막장애
Pulmonary vascular disease	I26 (PTE) I27.0, I27.2 (Pul HTN)
<b>Renal disease and ESRD</b>	<b>6개 중분류</b>
Hypertensive renal disease	I12, I13.1, I13.9
Glomerular disease	N00-08
Renal tubule-interstitial disease	N11-16
Acute Renal failure	N17
Chronic renal failure and ESRD	N18-19, N25, Z49
Urolithiasis	N20-23
<b>Viral hepatitis and Chronic liver disease</b>	<b>5개 중분류</b>
HBV, acute and chronic	B16, B17.0, B18.0, B18.1
HCV, acute and chronic	B17.1, B18.2
Non-B, non-C hepatitis	B18.8, B18.9, B19 K70.0, K70.1, K70.9, K71.0-6 K71.8, K73 K75.2-4, K75.8-9, K76.0
Liver cirrhosis	K70.2, K70.3, K71.7, K74, K76.6, K76.7 I85.0, I85.9, I98.2, I98.3

Disease category	Code
Hepatic failure	K70.4, K72
<b>Chronic neurologic disease</b>	<b>7개 중분류</b>
Systemic atrophy	G10-14
Parkinsonism and movement disorder	G20-26
Alzheimer and degenerative disease	G30-32
Multiple sclerosis	G35-37
Epilepsy	G40-41
Transient cerebral ischemia	G45-46
Stroke, Cerebral hemorrhage	I60-69, I61, I64
Dementia	F00-03
<b>Malignancy</b>	<b>4개 중분류</b>
Solid organ, except respiratory and thyroid	C00-26, C37-38, C40-72, C74-80, C97
Respiratory tract	C30-34, C39
Thyroid cancer	C73
Hematologic	C81-96
<b>Musculoskeletal and Rheumatologic disease</b>	<b>3개 중분류</b>
Rheumatic arthritis	M05-06
SLE	M32
Systemic connective tissue disease	M31, M32-36, M45
<b>Hematologic disease</b>	<b>3개 중분류</b>
Coagulopathy	D65-69 Coagulopathy
Bone marrow dysfunction	D70-77
<b>Mental and Behavioral disorders</b>	<b>6개 중분류</b>
Mental disorder of Substance use	F10-19
Schizophrenia	F20-29
Mood disorder	F30-39
Neurosis	F40-48
Personality disorder	F60-69
Mental retardation	F70-79
Development disorder	F80-89
<b>Immune deficiency, HIV infection</b>	D80-89 Immune deficiency B20-24 HIV

(8) 길랭-바레증후군, 밀러휘셔증후군 사례정의

○ 아래 주상병으로 진단받았으며, 산정특례 내역이 있는 환자

Index	Definition
Guillain-Barre syndrome, Miller Fisher syndrome	(ICD-10) G61.0
산정특례 코드	(코드) V126

2) 분석결과

(1) TTE digsign 기반 data set 구축 결과

Table 2 Baseline characteristics of Age at 18 to 59 (Moderna vs. None)

		Age at 18 to 59 (Moderna vs. None)											
		Before PSM						After PSM(1:1 exact matching)					
		Case(Moderna)		Control(None)		P-value	SMD	Case(Moderna)		Control(None)		P-value	SMD
		N	%	N	%			N	%	N	%		
Total		4,395,774	100.00	3,300,464	100.00			833,976	100.00	833,976	100.00		
SEX	Male	2,293,113	52.17	1,785,523	54.1	<.0001	0.0387	506,267	60.71	506,267	60.71	1.0000	0.0000
	Female	2,102,661	47.83	1,514,941	45.9			327,709	39.29	327,709	39.29	1.0000	0.0000
AGE (Mean,SD)		40.84	12.00	36.94	10.44	<.0001	0.3467	37.59	10.11	37.59	10.11	1.0000	0.0000
Co-morbidity	Endocrinopathy	495,929	11.28	211,146	6.4	<.0001	0.1727	44,598	5.35	44,598	5.35	1.0000	0.0000
	Cardiac disease	532,926	12.12	191,330	5.8	<.0001	0.2229	47,338	5.68	47,338	5.68	1.0000	0.0000
	Chronic respiratory disease	1,209,125	27.51	628,963	19.06	<.0001	0.2009	141,917	17.02	141,917	17.02	1.0000	0.0000
	Renal disease and ESRD	84,376	1.92	44,035	1.33	<.0001	0.0463	8,522	1.02	8,522	1.02	1.0000	0.0000
	Viral hepatitis and Chronic liver disease	213,121	4.85	86,803	2.63	<.0001	0.1171	18,798	2.25	18,798	2.25	1.0000	0.0000
	Chronic neurologic disease	116,859	2.66	70,086	2.12	<.0001	0.035	14,514	1.74	14,514	1.74	1.0000	0.0000
	Malignancy	74,510	1.7	35,742	1.08	<.0001	0.0523	6,887	0.83	6,887	0.83	1.0000	0.0000
	Musculoskeletal and Rheumatologic disease	71,323	1.62	33,694	1.02	<.0001	0.0527	6,862	0.82	6,862	0.82	1.0000	0.0000
	Hematologic disease	18,334	0.42	13,760	0.42	0.9709	0.0000	1,781	0.21	1,781	0.21	1.0000	0.0000
	Mental and Behavioral disorders	353,132	8.03	228,668	6.93	<.0001	0.042	54,514	6.54	54,514	6.54	1.0000	0.0000
Immune deficiency, HIV infection		2,099	0.05	1,647	0.05	0.1804	-0.001	136	0.02	136	0.02	1.0000	0.0000
No. of Outpatient	0	723,354	16.46	1,277,909	38.72	<.0001	0.3929	306,619	36.77	306,619	36.77	1.0000	0.0000
	1-5	1,775,489	40.39	1,077,363	32.64			329,959	39.56	329,959	39.56		
	6-10	871,081	19.82	435,676	13.2			94,576	11.34	94,576	11.34		
	11-15	464,172	10.56	224,835	6.81			46,472	5.57	46,472	5.57		
	over 16	561,678	12.78	284,681	8.63			56,350	6.76	56,350	6.76		
No. of drugs	0	3,286,789	74.77	2,882,812	87.35	<.0001	0.2791	741,400	88.9	741,400	88.9	1.0000	0.0000
	1-2	513,318	11.68	181,496	5.5			39,154	4.69	39,154	4.69		
	3-4	348,461	7.93	133,920	4.06			30,238	3.63	30,238	3.63		
	over 5	247,206	5.62	102,236	3.1			23,184	2.78	23,184	2.78		
No. of Hospitalization(Mean, SD)		0.05	0.26	0.04	0.24	<.0001	0.0417	0.03	0.19	0.03	0.19	1.0000	0.0000
No. of ER(Mean, SD)		0.02	0.18	0.03	0.19	<.0001	-0.0215	0.02	0.14	0.02	0.14	1.0000	0.0000

Table 3 Baseline characteristics of Age at 18 to 59 (Pfizer vs. None)

		Age at 18 to 59 (Pfizer vs. None)											
		Before PSM					After PSM(1:1 exact matching)						
		Case(Pfizer)		Control(None)		P-value	SMD	Case(Pfizer)		Control(None)		P-value	SMD
		N	%	N	%			N	%	N	%		
Total		13813564	100.00	3300464	100.00	<.0001	0.10	2421814	100.00	2421814	100.00		
SEX	Male	6,801,173	49.24	1,785,523	54.1			1,258,450	51.96	1,258,450	51.96	1.0000	0.0000
	Female	7,012,391	50.76	1,514,941	45.9		0.1783	1,163,364	48.04	1,163,364	48.04	1.0000	0.0000
AGE (Mean,SD)		39.00	12.58	36.94	10.44	<.0001		36.69	10.55	36.69	10.55	1.0000	0.0000
Co-morbidity	Endocrinopathy	1459,746	10.57	211,146	6.4	<.0001	0.1501	144,802	2.99	144,802	2.99	1.0000	0.0000
	Cardiac disease	1,525,332	11.04	191,330	5.8	<.0001	0.1897	129,788	5.36	129,788	5.36	1.0000	0.0000
	Chronic respiratory disease	4,032,564	29.19	628,963	19.06	<.0001	0.2386	468,963	19.36	468,963	19.36	1.0000	0.0000
	Renal disease and ESRD	262,175	1.9	44,035	1.33	<.0001	0.0447	26,348	1.09	26,348	1.09	1.0000	0.0000
	Viral hepatitis and Chronic liver disease	625,403	4.53	86,803	2.63	<.0001	0.1023	56,091	1.16	56,091	1.16	1.0000	0.0000
	Chronic neurologic disease	341,146	2.47	70,086	2.12	<.0001	0.0231	44,213	1.83	44,213	1.83	1.0000	0.0000
	Malignancy	221,463	1.6	35,742	1.08	<.0001	0.0452	22,125	0.91	22,125	0.91	1.0000	0.0000
	Musculoskeletal and Rheumatologic disease	201,470	1.46	33,694	1.02	<.0001	0.0396	19,538	0.81	19,538	0.81	1.0000	0.0000
	Hematologic disease	58,943	0.43	13,760	0.42	0.014	0.0015	5,928	0.24	5,928	0.24	1.0000	0.0000
	Mental and Behavioral disorders	1,060,358	7.68	228,668	6.93	<.0001	0.0287	156,695	6.47	156,695	6.47	1.0000	0.0000
Immune deficiency, HIV infection	7,050	0.05	1,647	0.05	0.4112	0.0005	506	0.02	506	0.02	1.0000	0.0000	
No. of Outpatient	0	2,224,953	16.11	1,277,909	38.72	<.0001	0.3926	968,297	39.98	968,297	39.98	1.0000	0.0000
	1-5	5,635,089	40.79	1,077,363	32.64			741,976	30.64	741,976	30.64		
	6-10	2,773,184	20.08	435,676	13.2			333,044	13.75	333,044	13.75		
	11-15	1,440,097	10.43	224,835	6.81			169,789	7.01	169,789	7.01		
	over 16	1,740,241	12.6	284,681	8.63			208,708	8.62	208,708	8.62		
No. of d rugs	0	10,580,000	76.62	2,882,812	87.35	<.0001	0.2346	2,122,547	87.64	2,122,547	87.64	1.0000	0.0000
	1-2	1,535,216	11.11	181,496	5.5			133,491	5.51	133,491	5.51		
	3-4	1,024,341	7.42	133,920	4.06			96,350	3.98	96,350	3.98		
	over 5	669,760	4.85	102,236	3.1			69,426	2.87	69,426	2.87		
No. of Hospitalization(Mean, SD)		0.05	0.24	0.04	0.24	<.0001	0.0167	0.03	0.19	0.03	0.19	1.0000	0.0000
No. of ER(Mean, SD)		0.02		0.03	0.19	<.0001	-0.0341	0.02	0.02	0.02	0.02	1.0000	0.0000

Table 4 Baseline characteristics of Age at 60 to 74 (Astrazenaca vs. None)

		Age at 60 to 74 (Astrazenaca vs. None)											
		Before PSM					After PSM(1:1 exact matching)						
		Case(Astrazenaca)		Control(None)		P-value	SMD	Case(Astrazenaca)		Control(None)		P-value	SMD
		N	%	N	%			N	%	N	%		
Total		5257,464	100.00	450,658	100.00			438,737	100.00	438,737	100.00		
SEX	Male	2,610,879	49.66	219,053	48.61	<.0001	-0.0211	213,659	48.7	213,659	48.7	1.0000	0.0000
	Female	2,646,585	50.34	231,605	51.39			225,078	51.3	225,078	51.3	1.0000	0.0000
AGE (Mean,SD)		65.79	4.22	65.51	4.14	<.0001	0.0669	65.48	4.13	65.48	4.13	1.0000	0.0000
Co-morbidity	Endocrinopathy	2,113,137	40.19	114,148	25.33	<.0001	0.3207	108,025	24.62	108,025	24.62	1.0000	0.0000
	Cardiac disease	2,564,923	48.79	146,789	32.57	<.0001	0.3347	139,860	31.88	139,860	31.88	1.0000	0.0000
	Chronic respiratory disease	1,797,116	34.18	88,802	19.7	<.0001	0.3307	83,816	19.1	83,816	19.1	1.0000	0.0000
	Renal disease and ESRD	277,873	5.29	17,064	3.79	<.0001	0.0721	14,146	3.22	14,146	3.22	1.0000	0.0000
	Viral hepatitis and Chronic liver disease	594,607	11.31	27,363	6.07	<.0001	0.1868	24,239	5.52	24,239	5.52	1.0000	0.0000
	Chronic neurologic disease	747,522	13.1	53,685	11.91	<.0001	0.0685	48,859	11.14	48,859	11.14	1.0000	0.0000
	Malignancy	243,814	4.64	18,484	4.1	<.0001	0.0262	14,947	3.41	14,947	3.41	1.0000	0.0000
	Musculoskeletal and Rheumatologic disease	175,160	3.33	9,947	2.21	<.0001	0.0686	8,035	1.83	8,035	1.83	1.0000	0.0000
	Hematologic disease	43,351	0.82	3,598	0.8	0.0619	0.0029	1,695	0.39	1,695	0.39	1.0000	0.0000
	Mental and Behavioral disorders	849,402	16.16	59,588	13.22	<.0001	0.0829	54,724	12.47	54,724	12.47	1.0000	0.0000
Immune deficiency, HIV infection		3,112	0.06	281	0.06	0.4034	-0.0013	35	0.00	35	0.00	1.0000	0.0000
No. of Outpatient	0	323,119	6.15	148,917	33.04	<.0001	0.7043	147,924	33.72	147,924	33.72	1.0000	0.0000
	1-5	948,278	18.04	95,555	21.2			93,963	21.42	93,963	21.42		
	6-10	1,054,716	20.06	67,523	14.98			65,515	14.93	65,515	14.93		
	11-15	915,367	17.41	47,764	10.6			45,689	10.41	45,689	10.41		
	over 16	2,015,984	38.35	90,899	20.17			85,646	19.52	85,646	19.52		
No. of d rugs	0	1,673,054	31.82	269,642	59.83	<.0001	0.4494	265,607	60.54	265,607	60.54	1.0000	0.0000
	1-2	1,237,430	23.54	54,685	12.13			52,952	12.07	52,952	12.07		
	3-4	1,004,985	19.12	48,189	10.69			46,149	10.52	46,149	10.52		
	over 5	1,341,995	25.53	78,142	17.34			74,029	16.87	74,029	16.87		
No. of Hospitalization(Mean, SD)		0.09	0.35	0.07	0.37	<.0001	0.0395	0.02	0.15	0.02	0.15	1.0000	0.0000
No. of ER(Mean, SD)		0.04	0.22	0.04	0.24	<.0001	0.0018	0.02	0.02	0.02	0.02	1.0000	0.0000

Table 5 Baseline characteristics of Age at 75 to 85 (Pfizer vs. None)

		Age at 75 to 85 (Pfizer vs. None)											
		Before PSM						After PSM(1:1 exact matching)					
		Case(Pfizer)		Control(None)		P-value	SMD	Case(Pfizer)		Control(None)		P-value	SMD
		N	%	N	%			N	%	N	%		
Total		1,595,434	100.00	136,409	100.00			128,789	100.00	128,789	100.00		
SEX	Male	671,186	42.07	52,887	38.77	<.0001	-0.0672	49,595	38.51	49,595	38.51	1.0000	0.0000
	Female	924,248	57.93	83,522	61.23			79,194	61.49	79,194	61.49	1.0000	0.0000
AGE (Mean,SD)		79.30	2.98	79.97	3.11	<.0001	-0.2200	79.93	3.10	79.93	3.10	1.0000	0.0000
Co-morbidity	Endocrinopathy	857,459	53.74	54,718	40.11	<.0001	0.2757	50,704	39.37	50,704	39.37	1.0000	0.0000
	Cardiac disease	1,154,036	72.33	80,340	58.90	<.0001	0.2858	75,385	58.53	75,385	58.53	1.0000	0.0000
	Chronic respiratory disease	676,838	42.42	39,221	28.75	<.0001	0.2885	35,789	27.79	35,789	27.79	1.0000	0.0000
	Renal disease and ESRD	124,264	7.79	9,505	6.97	<.0001	0.0314	7,547	5.86	7,547	5.86	1.0000	0.0000
	Viral hepatitis and Chronic liver disease	162,440	10.18	8,085	5.93	<.0001	0.1568	6,532	5.07	6,532	5.07	1.0000	0.0000
	Chronic neurologic disease	532,903	33.4	46,437	34.04	<.0001	-0.0136	42,466	32.97	42,466	32.97	1.0000	0.0000
	Malignancy	85,897	5.38	7,373	5.41	0.7399	-0.0009	5,386	4.18	5,386	4.18	1.0000	0.0000
	Musculoskeletal and Rheumatologic disease	63,212	3.96	4,026	2.95	<.0001	0.0553	2,987	2.32	2,987	2.32	1.0000	0.0000
	Hematologic disease	18,420	1.15	1,535	1.13	0.3312	0.0028	603	0.47	603	0.47	1.0000	0.0000
	Mental and Behavioral disorders	450,186	28.22	34,983	25.65	<.0001	0.0580	31,875	24.75	31,875	24.75	1.0000	0.0000
Immune deficiency, HIV infection	728	0.05	69	0.05	0.413	-0.0023	5	0.00	5	0.00	1.0000	0.0000	
No. of Outpatient	0	40,515	2.54	26,861	19.69	<.0001	0.6473	26,235	20.37	26,235	20.37	1.0000	0.0000
	1-5	148,079	9.28	20,880	15.31			19,809	15.38	19,809	15.38		
	6-10	231,715	14.52	21,730	15.93			20,306	15.77	20,306	15.77		
	11-15	261,757	16.41	19,942	14.62			18,504	14.37	18,504	14.37		
	over 16	913,368	57.25	46,996	34.45			43,935	34.11	43,935	34.11		
No. of drugs	0	267,993	16.8	48,166	35.31	<.0001	0.2853	45,965	35.69	45,965	35.69	1.0000	0.0000
	1-2	273,830	17.16	14,225	10.43			13,355	10.37	13,355	10.37		
	3-4	320,587	20.09	18,209	13.35			16,913	13.13	16,913	13.13		
	over 5	733,024	45.95	55,809	40.91			52,556	40.81	52,556	40.81		
No. of Hospitalization(Mean, SD)		0.11	0.40	0.12	0.44	<.0001	-0.0175	0.08	0.30	0.08	0.30	1.0000	0.0000
No. of ER(Mean, SD)		0.11	0.11	0.12	0.12	<.0001	-0.0535	0.04	0.21	0.04	0.21	1.0000	0.0000

## (2) TTE digsign 기반 길랑-바레 증후군 및 밀러휘셔 증후군 평가 결과

### ① 발생 빈도 분석

: 관찰기간 내 길랑-바레 증후군 및 밀러휘셔 증후군 전체 발생자 수는 22명이며, COVID-19 백신을 1차 이상 투여한 환자(환자군)는 4명(0.0001%), 미투여자는(대조군)은 18명(0.00047%)으로, COVID-19 백신 투여에 따른 발생률 비는 백신 투여군에서 통계적으로 유의하게 낮게 나타났다( $p=0.0028$ ). 하지만 연령군별 세부분석 결과에서는 모든 연령군에서 통계적으로 유의한 차이를 보이지 않았다.

Table 6 길랑-바레 증후군 및 밀러휘셔 증후군 발생율

	Case		Control		P-value
	N	%	N	%	
All	4	0.00010	18	0.00047	0.0028
- Age at 18 to 59 (Moderna vs. None)	0	0.00000	3	0.00036	0.0833
- Age at 18 to 59 (Pfizer vs. None)	2	0.00008	7	0.00029	0.0956
- Age at 60 to 75 (Astrazeneca vs. None)	2	0.00046	5	0.00114	0.2568
- Age at 75 to 85 (Pfizer vs. None)	0	0.00000	3	0.00233	0.0833

### ② 위험비(Hazard Ratio) 분석

: COVID-19 백신 투여에 따른 길랑-바레 증후군 및 밀러휘셔 증후군 발생위험은 전체 연령군에서 백신투여군이 통계적으로 유의하게 낮게 나타났다(HR:0.221(0.0.75,0.652),  $p=0.0063$ ). 하지만 연령군별 세부 분석 결과, Age at 18 to 59 (Pfizer vs. None)과 Age at 18 to 59 (Moderna vs. None)는 통계적으로 유의한 차이를 보이지 않았다.

Table 7 길랑-바레 증후군 및 밀러휘셔 증후군 발생 위험(Hazard ratio)

	Hazard Ratio	95% CI		P-value
All	0.221	0.075	0.652	0.0063
- Age at 18 to 59 (Moderna vs. None)	-	-	-	-
- Age at 18 to 59 (Pfizer vs. None)	0.285	0.059	1.372	0.1175
- Age at 60 to 75 (Astrazeneca vs. None)	0.393	0.076	2.027	0.2648
- Age at 75 to 85 (Pfizer vs. None)	-	-	-	-



## 2. 백신 유해사례 인과성 평가 프레임워크

○ 기전적 근거(mechanistic evidence) 문헌 평가

번호	저자, (발행연도)	주요내용	비고
1	Stowe J et al. (2020)	<ul style="list-style-type: none"> <li>1976년 미국의 Swine influenza 백신 접종 3,500만건에서 상대위험도 7.6배(95% 신뢰구간 6.7-8.6)의 증가가 위험기간 42일에서 관찰, 이는 100만 접종 당 10건에 해당</li> </ul>	인플루엔자 백신
2	Salmon et al (2013)	<ul style="list-style-type: none"> <li>2009년 H1N1 인플루엔자 백신 접종에 대한 메타분석 결과 2.35배(95% 신뢰구간 1.42-4.02)의 상대 위험도의 증가가 관찰</li> </ul>	인플루엔자 백신
3	Stowe J et al(2009)	<ul style="list-style-type: none"> <li>반면 영국의 일차진료자료와 SCCS를 활용한 연구에서 백신 접종 이후 0-90일 간의 위험 기간에서 통계적 관련성을 발견되지 않았다는 보고도 존재 (발생률비 0.76배(95% 신뢰구간 0.41-1.40))</li> </ul>	인플루엔자 백신
4	Segal Y et al (2018)	<ul style="list-style-type: none"> <li>인플루엔자 백신이 rat에서 GM1 항강글리오시드 항체를 생성하고 분자모방(molecular mimicry) 방식으로 자가면역성 공격이 말초신경에 발생할 가능성이 확인됨. 이는 일부 백신 연관 길랭바레증후군 발생기전의 하나로 제시됨</li> </ul>	
5	Wakerley BR et al(2014)	<ul style="list-style-type: none"> <li>COVID-19 백신 연관 길랭바레증후군에 대한 보고는 백신 접종이 시작된 후 전 세계적으로 보고되고 있음. 길랭바레증후군은 호흡부전을 동반한 심한 사지 근력약화를 보이는 중증의 질환에서 미미한 근력 저하 및 감각 증상을 보이는 경증의 질환에 이르기까지 다양함. 전형적인 길랭바레증후군은 사지의 근력저하가 주 증상이나 그 외의 다양한 아형이 존재함</li> <li>밀러피셔증후군을 위시한 비전형적 길랭바레증후군 또는 길랭바레증후군 아형들이 지속적으로 확인되고 있음. 밀러피셔증후군은 길랭바레증후군의 아형 중에서 뇌신경 증상(특히, 외안근 등)과 보행 실조가 특징적인 아형임. 이 질환은 전형적인 길랭바레증후군의 임상 증상과 현저한 차이를 보이며 길랭바레증후군의 아형이 아닌 원인 불명의 뇌신경마비로 진단과 치료를 받을 가능성이 있음. 이와 같은 뇌신경 우세 아형 외에도 감각 증상(특히 실조증과 같은 보행장애)이 우세한 아형도 존재하므로 실제 임상에서 통칭 비전형적 길랭바레증후군인 아형들의 진단에 주의가 요구</li> </ul>	

6	Kim JE et al(2022)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 밀러피셔증후군을 위시한 비전형적 길랭바레증후군 또는 길랭바레증후군 아형들이 지속적으로 확인되고 있음. 밀러피셔증후군은 길랭바레증후군의 아형 중에서 뇌신경 증상(특히, 외안근 등)과 보행 실조가 특징적인 아형임. 이 질환은 전형적인 길랭바레증후군의 임상 증상과 현저한 차이를 보이며 길랭바레증후군의 아형이 아닌 원인 불명의 뇌신경마비로 진단과 치료를 받을 가능성이 있음. 이와 같은 뇌신경 우세 아형 외에도 감각 증상(특히 실조증과 같은 보행장애)이 우세한 아형도 존재하므로 실제 임상에서 통칭 비전형적 길랭바레증후군인 아형들의 진단에 주의가 요구</li> <li>• 국내 증례 관찰보고는 총 13 길랭바레증후군의 8예가 아스트라제네카 백신 접종 후, 5예가 화이자 백신 접종 후 발생하였고, 밀러피셔증후군을 포함한 뇌신경 우세 아형도 발생함을 확인함. 그 외 임상적으로 증중의 사지마비와 안면신경 침범이 상대적으로 빈발함을 확인함. 모든 증례의 잠복기는 42일 이내 였음</li> </ul>	
7	Ramasamy MN et al(2021)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• COVID-19 백신 후 중추신경계 및 말초신경계의 탈수초화의 정확한 기전은 아직 잘 알려지지 않았지만, 환자의 감수성 외에도 백신 관련 요인의 조합이 관련될 수 있고 분자모방은 백신 접종에 사용된 바이러스의 단백질과 자가항원간의 유사성이 원치 않는 면역 반응을 유발하는 주요 면역병원성 인자 중 하나를 나타내는 것으로 알려짐. 구체적인 분자 수준에서의 요소로 ChAdOx1백신(AZD1222)에서 SARS-CoV-2 구조적 표면 벡터 당단백질 항원(스파이크 단백질, nCoV-19) 유전자는 탈수초화를 유발할 수 있다고 알려짐</li> </ul>	

○ 역학적 근거(epidemiologic evidence) 문헌 평가

번호	저자 (발행연도)	주요내용	비고
1	Frontera et. al. (2022)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 미국의 국가 규모 보고는 백신 3억 회 이상의 1차 접종 후 보고된 VAERS 데이터 자료를 분석하였음. 앞서 언급된 바와 같이 VAERS 등록체계/데이터의 비전문성을 고려해야 하는 보고임. 화이자 54%, 모더나 42%의 백신 접종이 이루어졌으며 유일한 바이러스 벡터 연관 백신은 얀센 백신으로 접종자는 4%로 상대적으로 소수였음. 12세 이상 접종자를 대상으로 백신 접종 42일의 위험기간 내 보고된 길랭바레증후군을 분석하였음. 기존의 The Global Burden of Disease, Global Health Data Exchange 데이터로부터 기본적인 미국 내 길랭바레증후군 발생률을 산출하여 백신 접종 후 길랭바레증후군과의 observed: expected ratio를 계산하였는데, 얀센 백신에서만 3.06 (95% CI 2.34-3.93)의 유의한 길랭바레증후군 발생 증가를 확인하였음.</li> </ul>	
2	Patone et al (2021)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 영국의 국가규모 보고(8)는 National Health Insurance Service, The English National Immunisation (잉글랜드)와 National Scottish Data (스코틀랜드) 자료를 분석함. National Health Insurance Service 자료 분석은 약 3천 2백만 1차 접종을 16세 이상 연령을 대상으로 하였고 28일의 위험기간에 길랭바레증후군의 발생 빈도를 self-controlled case series (SCCS) 방식으로 분석함. 영국은 미국과 달리 아스트라제네카 백신이 화이자 백신보다 약 1.8배 더 접종되었으며 아스트라제네카 백신 접종군에서만 발생률 빈도가 2.04 (95% CI: 1.60-2.60)로 유의한 소견이 확인됨. 이는 excess risk 측면에서 인구 100만명 당 3.8명의 길랭바레증후군이 더 발생함을 의미하며, 그럼에도 불구하고 COVID-19 감염 자체에 의한 길랭바레증후군의 빈도(100만명당 약 14.5명)를 감안하면 백신접종이 길랭바레증후군 발생 측면에서도 유리함을 확인함. 또한 스코틀랜드 인구를 대상으로 한 National Scottish Data의 분석도 동일하게 아스트라제네카 백신만이 유의한 길랭바레증후군 증가를 확인할 수 있어서 영국내 자료의 일관성을 확인하였음.</li> </ul>	
3	Keh RYS et al. (2022)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 영국에서 수행된 National Immunoglobulin Database와 The English National Immunisation에 동시에 등록된 길랭바레증후군연구(9)는 이 질환의 최선 치료제인 면역글로불린 정주를 투여 받은 길랭바레증후군에대한 내용을 분석함. 면역글로불린이 고가의 특수 치료제임을 감안하면 이 분석은 상대적으로 진단 확실성이 높고, 상대적으로 중증(면역글로불린의 보험 인정이 가능할 정도의)의 길랭바레증후군에대한 연구임. 이 분석에서도 아스트라제네카백신 접종후에만 excess risk가 100만명 당 5.76 (95% CI: 4.81-6.91)로 유의함을 확인함.</li> </ul>	

4	CoVaSC (2022)	<ul style="list-style-type: none"> <li>길랑바레증후군 및 밀러피셔증후군의 경우, 2011년 1월부터 2021년 2월까지의 관측값을 바탕으로 예상한 결과 2021년 3~11월 사이 국내 전체 인구집단에서 인구 10만명당 0.078건의 길랑바레 증후군 및 밀러피셔 증후군이 발생할 것으로 예측되었다. 그러나 해당 시기 실제 인구 10만명당 0.105건이 관찰되어 약 1.352배(95% 신뢰구간 1.169-1.564배)의 통계적으로 유의한 증가가 관찰되었다, 그러나 지나치게 낮은 발생률로 인해 연령, 성별로 특정된 결과를 얻을 수 없었다. 길랑바레 증후군과 밀러피셔 증후군에 대해 자기-대조환자군연구를 통해 접종 직후 6주의 위험구간과 위험구간 후 대조구간에서의 발생률을 비교하였으며, 얀센 백신에서 통계적으로 유의하지 않은 발생률 2배의 증가를 확인할 수 있었으나 다른 백신에서는 통계적 유의성을 발견할 수 없었다.</li> </ul>	
4	CoVaSC (2023)	<ul style="list-style-type: none"> <li>COVID-19 백신 접종과 길랑-바레증후군과 밀러휘셔 증후군의 역학적 관련성을 찾기위해 자기대조설계를 통한 선행연구를 실시하였으나, 명확한 결론을 내리기 어려웠다. 따라서 대상질환에 대해 대상 임상시험 모사 (Target trial emulation)을 통해 백신 접종군과 미접종군을 가상의 임상시험 대상군으로 설정하여 접종 후 42일 이내의 길랑바레 증후군 발생건수를 비교하였다.</li> <li>각 대상임상시험모사는 화이자 240만명, 모더나 83만명, 아스트라제네카 44만명, 고연령층 화이자 13만명의 군별 규모를 보였으며, 건강보험 청구자료상에서 산출가능한 공변량은 모두 접종군과 대조군이 일치하였다.</li> <li>각 대상임상시험모사 중 접종군에서 길랑-바레 및 밀러휘셔 증후군의 발생건수가 높은 경우는 발견되지 않았다.</li> </ul>	

○ 인과성 평가: 코로나19백신과 길랑바레/밀러피셔 증후군

구분	평가 결과					
	Strong	Inter-mediate	Low-Inter-mediate	Weak	Lacking	
기전적 평가	인플루엔자 백신 접종과 길랑바레 증후군의 통계적 상관관계가 일부 입증되어있으며 COVID-19 백신이 길랑바레 증후군을 일으킬 수 있는 기전적 가설에 대한 제시가 이루어짐 (inter-mediate)					
역학적 평가	High (increased risk)	High (decreased risk or no effect)	Moderate (increased risk)	Moderate (decreased risk or no effect)	Limited	Insufficient
	영국과 미국의 국가 단위 연구에서 바이러스 전달체 백신접종과 길랑바레 증후군의 통계적으로 유의한 위험 증가가 다수 보고 되었음 국내 연구 결과에서는 두가지 독립적인 연구에서 위험도 증가가 확인되지 않음 (Moderate increased risk)					
인과성 평가	(CS) Evidence convincingly supports a causal relationship 근거가 인과관계를 설득력 있게 뒷받침함					
	(FA) Evidence favors acceptance of a causal relationship 근거가 인과관계의 수용을 선호함					
	(I) Evidence is inadequate to accept or reject a causal relationship 근거가 인과관계를 인정하거나 거부하기에 부적절함					
	(FR) Evidence favors rejection of a causal relationship 근거가 인과관계의 거부를 선호함					
	(FA) 바이러스 전달체 백신과 길랑바레 증후군의 발생을 증가에 대한 미국, 영국의 일관된 보고와 기전적 가능성에 대한 언급으로 볼 때 최소한 바이러스 전달체 백신에 대해서는 인과관계의 수용이 선호됨					