

안면마비 분석 결과보고서

■ 요약

- ▶ 코로나19백신 접종 이후 안면마비 발병 사례가 보고됨에 따라, 역학적 분석을 통해 백신 차수와 백신 종류에 따른 백신 안전성에 대한 결과를 도출해내는 것이 필요하여 질병관리청과 국민건강보험공단 자료를 결합한 K-COV-N 데이터베이스를 활용하였다.
- ▶ 코로나19백신과 안면마비 간의 연관성을 평가하기 위하여 자기-대조 환자군 연구 (Self-Controlled Case Series, SCCS) 설계를 이용하여 코로나19백신을 접종받은 사람에서 안면마비 발생 시 백신으로 인한 것이라 예상하는 ‘위험구간(접종 익일로부터 28일 이내)’ 과 안면마비 발생 시 백신과 관련 없다고 예상하는 ‘대조구간(관찰기간 내 위험구간을 제외한 기간)’ 을 비교하였다.
- ▶ SCCS 분석 결과 코로나19백신 접종 익일로부터 28일 이내에 안면마비 발생비는 1.12(95% CI, 1.09-1.16)로 유의미한 위험의 증가가 관찰되었다.
- ▶ 접종 차수·연령·성별 소그룹 분석 및 위험발생 구간을 변경한 민감도 분석에서도 본 분석과 동일한 유의미한 위험의 증가가 관찰되었다.

1. 관찰발생률/기대발생률

1) 분석방법

(1) 연구목적

- 코로나19 백신 접종과 안면마비 발생 간의 잠재적 가능성을 평가하기 위해 안면마비의 약 10년간 발생률 추세를 분석하여 2022년의 예상 발생률을 제시하여, 코로나19 백신 접종 이후 안면마비 발생률이 변화하였는지 확인하고자 함.

(2) 자료원

- 본 연구에서는 통계청에서 KOSIS(KOrean Statistical Information Service)를 통해 제공되고 있는 연도별 주민등록연앙인구 자료와 국민건강보험공단의 청구자료 (2012.01.01. ~ 2022.10.31) 자료원을 활용하여 조사하였음.

(3) 연구대상

- 2013년 1월부터 2022년 10월까지 월별 건강보험 청구자료 내에서 주상병 또는 모든 부상병에 안면마비로 외래 혹은 입원 이력이 있는 경우로 자세한 내용은 아래와 같음.

안면마비	
정의	외래 혹은 입원 환경에서 안면마비를 진단받은 환자 (주/부상병)
ICD-10 code	(G51.0) 벨마비 (Bell's palsy) (G51.8) 안면신경의 기타 장애 (Other disorders of facial nerve) (G51.9) 상세불명의 안면신경장애 (Disorders of facial nerve, unspecified)
제외기준	확인된 안면마비 발생 1년 이전 안면마비를 주상병 또는 부상병으로 외래 혹은 입원 이력이 있는 환자

(4) 연구방법

○ 연도별 조발생률 산출

- 안면마비의 연간 발생 수를 연도별 통계청 주민등록연앙인구로 나누어, 인구 10만 명당 조발생률을 산출하였음.

○ ARIMA 분석

- 자기회귀통합이동평균 모델을 사용하여 2013년 1월부터 2021년 2월까지 관찰된 발생률로 2021년 3월부터 2022년 10월까지의 예측 모델을 구성하였음.

2) 분석결과

○ 연도별 안면마비 조발생률

- 총 코로나19 백신 접종 129,956,027건 중 백신 접종 익일부터 28일 이내 발생한 안면마비 발생 건수는 5211건으로, 10만 접종건 당 안면마비 발생률은 40.1건이었음.
- 연도별 안면마비 조발생률은 2013년부터 2022년까지 감소하는 추세이며, 코로나19 백신 접종 이전 2019년 10만명 당 198.8명 대비 백신 접종 이후 2021년 176.6명과 2022년 176.5명으로 감소하였음.

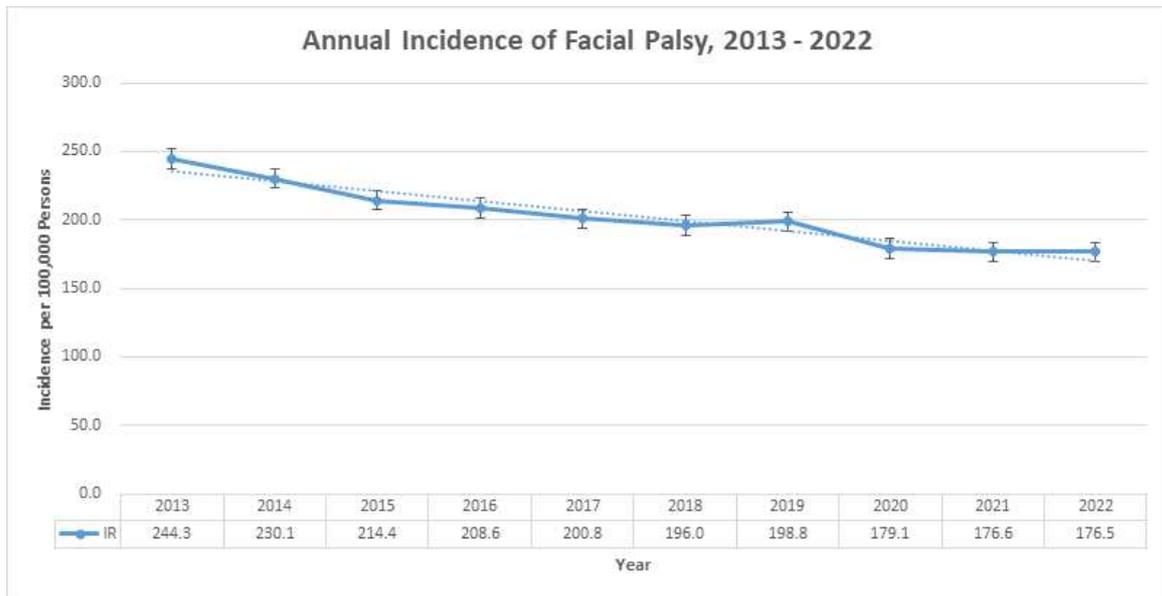
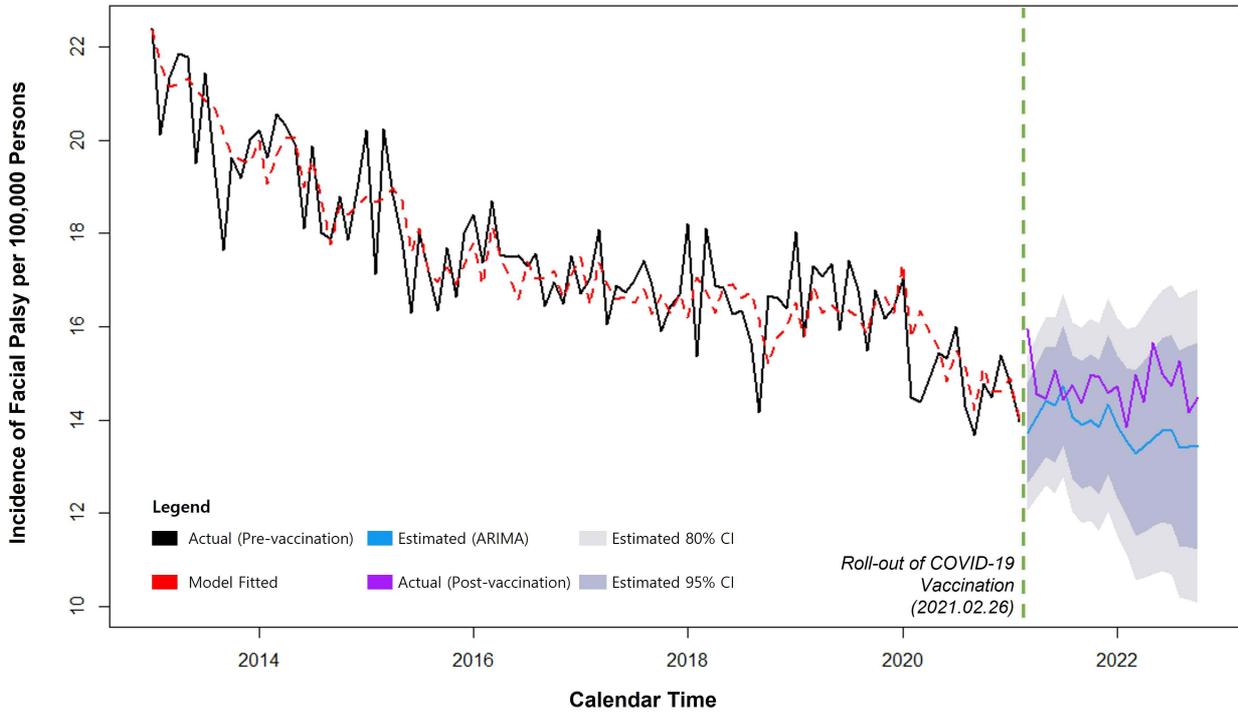


그림. Annual Incidence of Facial Palsy per 100,000 Persons in South Korea from 2013 to 2022

○ ARIMA 분석

- 자기회귀통합이동평균 모델을 사용하여 2013년 1월부터 2021년 2월까지 관찰된 발생률로 2021년 3월부터 2022년 10월까지의 예측 모델을 구성한 결과, 코로나19 백신 접종 이후 안면마비의 실제 발생률(보라색)은 기대 발생률(파란색) 보다 높은 것으로 확인됨. 즉, 코로나19 백신 접종 이후의 실제 안면마비 발생률이 기대 발생률에 비해 높은 것으로 나타났음. 그러나, 이는 2020년 코로나19의 발생 이후 의료이용의 급격한 감소가 모델 fitting에 영향을 미칠 수 있다는 점과 추정치의 95% 신뢰구간 내에 실제 발생률이 존재하여 유의하게 증가시킨다는 결론을 내기는 어려움.

Actual and ARIMA-Estimated Incidence of Facial Palsy Cases, 2013 - 2022



*Estimated from March 2021 to October 2022 using ARIMA based on actual observations from January 2013 to February 2021

그림. Actual and ARIMA-Estimated Incidence of Facial Palsy Cases per 100,000 Persons in South Korea from 2013 to 2022

2. 연관성분석

1) 연구방법

(1) 연구목적 및 연구방법

- 우리나라 인구에서 코로나19 백신 접종 후 안면마비의 발생위험 평가를 위하여 자기-대조 환자군 연구(Self-Controlled Case Series, SCCS)를 수행하였음.
- 역학 5분과에서 코로나19백신 안면마비 위험평가 분석 프로토콜을 개발하였고, 임상위원회의 검토 후 최종 프로토콜을 개발하였음.

(2) 자료원

- 질병관리청 코로나19 접종 등록 정보(2021.02.26. ~ 2022.10.31.)와 국민건강보험공단의 청구 데이터베이스 연계 자료원(2002.01.01. ~ 2022.10.31.)을 활용함.
- 연계 자료원에서 활용 가능한 접종기록 및 의료이용 기록 가운데 분석에 필요한 정보를 추출하여 분석 데이터셋을 구축함.

(3) 연구대상

- 다음 조건을 모두 만족하는 환자를 연구대상으로 선정하였음.

- 코로나19 백신 1차 접종 당일 행정연령(출생년도 기준) 기준 18세 이상
- 2021년 2월 26일부터 2022년 3월 1일 사이 코로나19 백신 1차 이상 접종자
- 2021년 2월 26일부터 2022년 10월 31일 사이 안면마비로 진단 받은 환자

- 연구대상 가운데 다음 기준에 해당하는 사람은 제외하였음.

- 외국인
- 코로나19 백신 임상시험 대상자
- 국외접종자(한 번이라도 국외 접종인 경우)
- 코로나19백신 접종 정보 누락자(1차 접종 누락, 2차 접종 기록 존재)
- 코로나19백신 접종 권고사항과 큰 차이가 있는 경우(ex. 1, 2차 접종 일자 동일)
- 코로나19백신 접종 이전 365일 이내 안면마비 진단 과거력
- 코로나19백신 1차 접종 이후 240일 이내 안면마비가 발생하지 않은 환자

(4) Exposure

- 본 연구에서는 관찰기간(2021.02.26. ~ 2022.03.01.) 내 접종 4차까지 고려한 코로나19 백신 접종을 노출로 정의하였음.
- 이때 분석대상 백신의 종류 및 세부사항은 다음과 같음.

제조회사	접종 차수	권장 접종 간격
모더나(Moderna)	2회	28일
옥스퍼드 대학-아스트라제네카(Oxford University-AstraZeneca)	2회	4~12주
얀센(Johnson&Johnson' s Janssen)	1회	-
화이자-바이오엔테크(Pfizer-BioNTech)	2회	21일 (~42일)
노바백스(Novavax)	2회	21일

- 추가적으로 교차접종에 대한 빈도를 파악함.

(5) Outcome

- 본 연구에서는 코로나19 백신 접종 후 28일 이내 (1~28일) 입원 혹은 외래로 의료기관을 방문한 환자 중 주상병으로 안면마비를 진단 받고, 동일 명세서에 스테로이드 처방을 받은 환자로 결과변수 발생 환자를 정의함.

안면마비 진단 ICD-10 code
(G51.0) 벨마비 (Bell' s Palsy)
(G51.8) 안면신경의 기타 장애 (Other disorders of facial nerve)
(G51.9) 상세불명의 안면신경장애 (Disorders of facial nerve, unspecified)
스테로이드 처방 ATC code
(H02AB01) betamethasone, (H02AB02) dexamethasone, (H02AB04) methylprednisolone, (H02AB06) prednisolone, (H02AB08) triamcinolone, (H02AB09) hydrocortisone, (H02AB13) deflazacort

- 안면마비 재발은 outcome에 포함하지 않음.

(6) 연구설계 및 분석방법

○ SCCS(Self-Controlled Case Series Study)

- 사전에 설정한 관찰 구간 내에 특정 이상반응이 발생한 환자에서 코로나19 예방접종 후 위험 구간에서의 특정 이상반응의 발생률과 관찰 기간에서 위험 구간을 제외한 나머지 대조 구간에서의 특정 이상반응의 발생률을 비교하는 연구설계.
- 백신의 안전성 평가 시 적합한 방법으로 제안되고 있는 연구설계 방법.

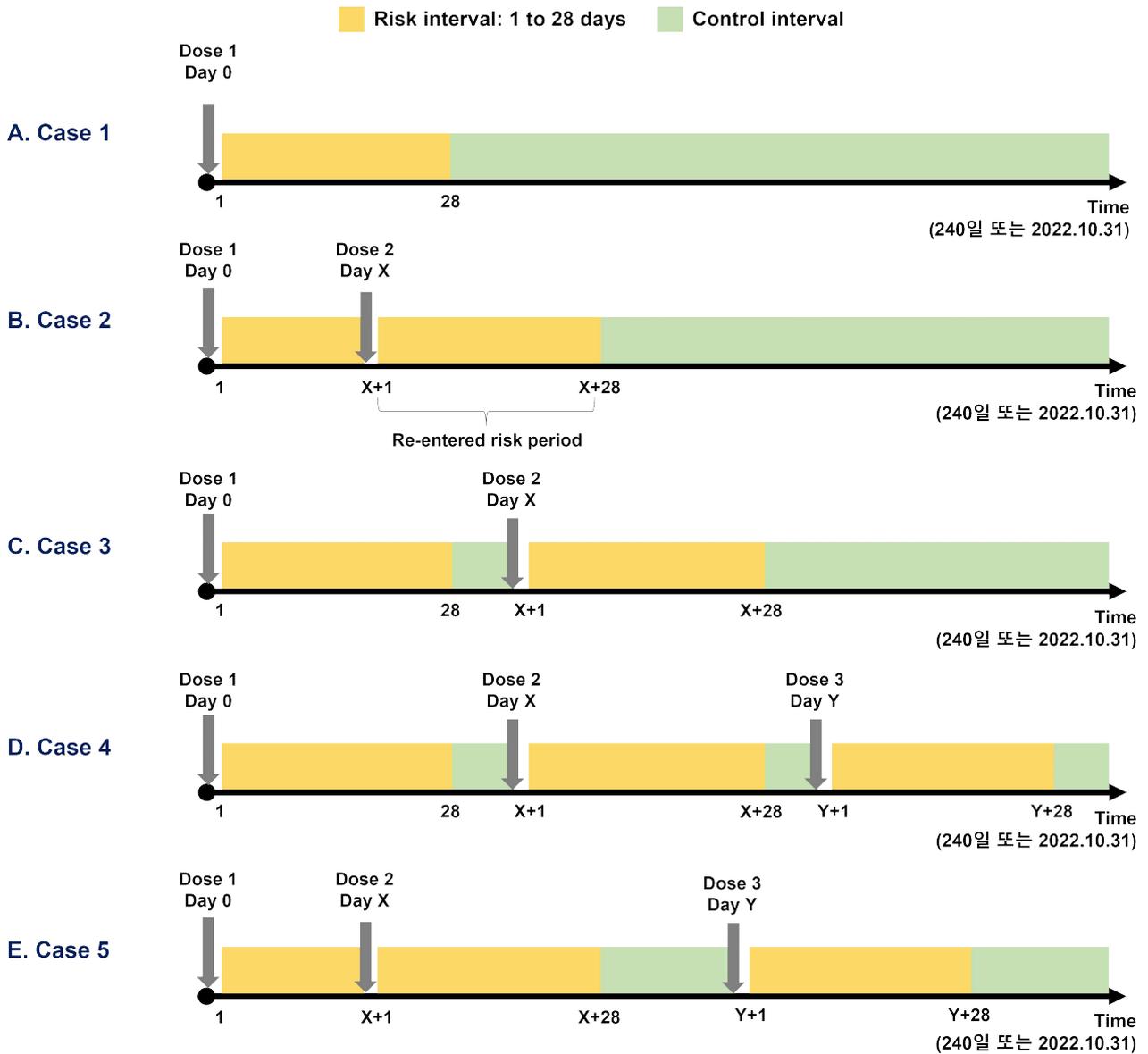


그림 SCCS 모식도

○ 기술분석

- 분석에 포함된 안면마비 진단 환자 연령, 성별 등 인구사회학적 특성에 따른 기술분석을 수행하였음.

○ 일차 분석(Primary analysis)

- SCCS 연구설계를 기반으로 조건부 포아송 회귀분석을 이용하여 예방접종 후 위험구간에서 안면마비의 발생률을 관찰기간 내 대조구간에서의 안면마비의 발생률과 비교함으로써 발생률비(incidence rate ratio, IRR)를 산출하였음. 이때 관찰구간은 240일, 위험구간은 1차, 2차 및 모든 차수의 코로나19 백신 접종 후 1~28일로 동일하게 설정하였음.

며, 비교기간은 위험기간을 제외한 기간으로 설정하였음.

- 관찰기간 내 코로나19 감염 시 코로나 감염 시점에 추적관찰을 종료하며, 관찰기간 내 사망하는 경우 사망 시점에서 추적관찰을 종료하였음.

○ 이차 분석(Secondary analysis)

- 코로나19 백신 접종 차수를 고려하여 안면마비 발생률을 분석하였음.

○ 소그룹 분석(Subgroup analysis)

- 안면마비 발생일로부터 가장 최근에 접종받은 백신 종류, 인구학적 특성 및 안면마비 발생에 영향을 미칠 수 있는 특성에 따라 군을 나누어 소그룹 분석을 실시하였으며 이때 소그룹 분석에 이용된 특성은 다음과 같음.

- ① 안면마비 발생일로부터 가장 최근에 접종받은 백신종류 : 화이자, 모더나, 안센, 아스트라제네카, 노바백스
- ② 연령군 : 18-29세 / 30-39세 / 40-49세 / 50-59세 / 60-69세 / 70-79세 / 80세 이상
- ③ 기저질환 : 동반상병지수(Charlson Comorbidity Index) 5점 이상과 미만

<ul style="list-style-type: none">· Comorbidities (접종 이전 1년) Diabetes, Hypertension, Asthma, Myocardial infarction Congestive heart failure, Cerebrovascular disease Chronic pulmonary disease, Chronic liver disease Chronic kidney disease, Rheumatoid arthritis, AIDS/HIV Malignancy, Metastatic solid tumor, Organ transplantation
--

- ④ 사회경제학적 수준 : 건강보험 가입자 / 의료급여 대상자
- ⑤ 지역

○ 민감도 분석(Sensitivity analysis)

- 일차 분석에서 위험기간의 길이를 접종 후 1~14일, 1~42일로 설정하여 코로나19 예방접종 후 대조구간 대비 위험구간에서 안면마비의 위험을 산출함.
- 일차 분석에서 대상으로 했던 인구집단 중 안면마비 진단 후 7일 이내 사망한 환자를 제외하여 코로나19 예방접종 후 대조구간 대비 위험구간에서 안면마비의 위험을 산출함.
- 일차 분석에서 대상으로 했던 인구집단 중 코로나19 예방접종 이전 90일 기간에 코로나19 감염자를 제외하여 코로나19 예방접종 후 대조구간 대비 위험구간에서 안면마비의 위험을 산출함.
- 일차 분석에서 대상으로 했던 인구집단 중 안면마비 진단 이전 코로나19 감염자를 제외하여 코로나19 예방접종 후 대조구간 대비 위험구간에서 안면마비 위험을 산출함.

- 안면마비에 대한 결과변수 정의를 입원 혹은 응급으로 제한하여 코로나19 예방접종 후 대조구간 대비 위험구간에서 안면마비의 위험을 산출함.
- 스테로이드 및 항바이러스제 처방이 동시에 있는 case로 제한하여 코로나19 예방접종 후 대조구간 대비 위험구간에서 안면마비의 위험을 산출함.

2) 분석결과

(1) 연구대상자 산출

- 2021년 2월 26일부터 2022년 3월 1일 사이 코로나19 백신 1차 접종 당일 행정연령(출생년도 기준) 기준 18세 이상 성인 중 2021년 2월 26일부터 2022년 10월 31일 사이에 안면마비를 진단 받고 스테로이드 처방을 받은 환자는 56,467명이었음.
- 제외기준에 만족하는 사람을 제외한 관심 연구대상자인 코로나19 백신 접종 후 안면마비 발생한 환자는 15,742명이었음. 해당 대상자들은 안면마비를 입원 혹은 외래에서 주상병으로 진단받았으며, 동일 명세서에 스테로이드 처방 기록이 있는 대상자들임.

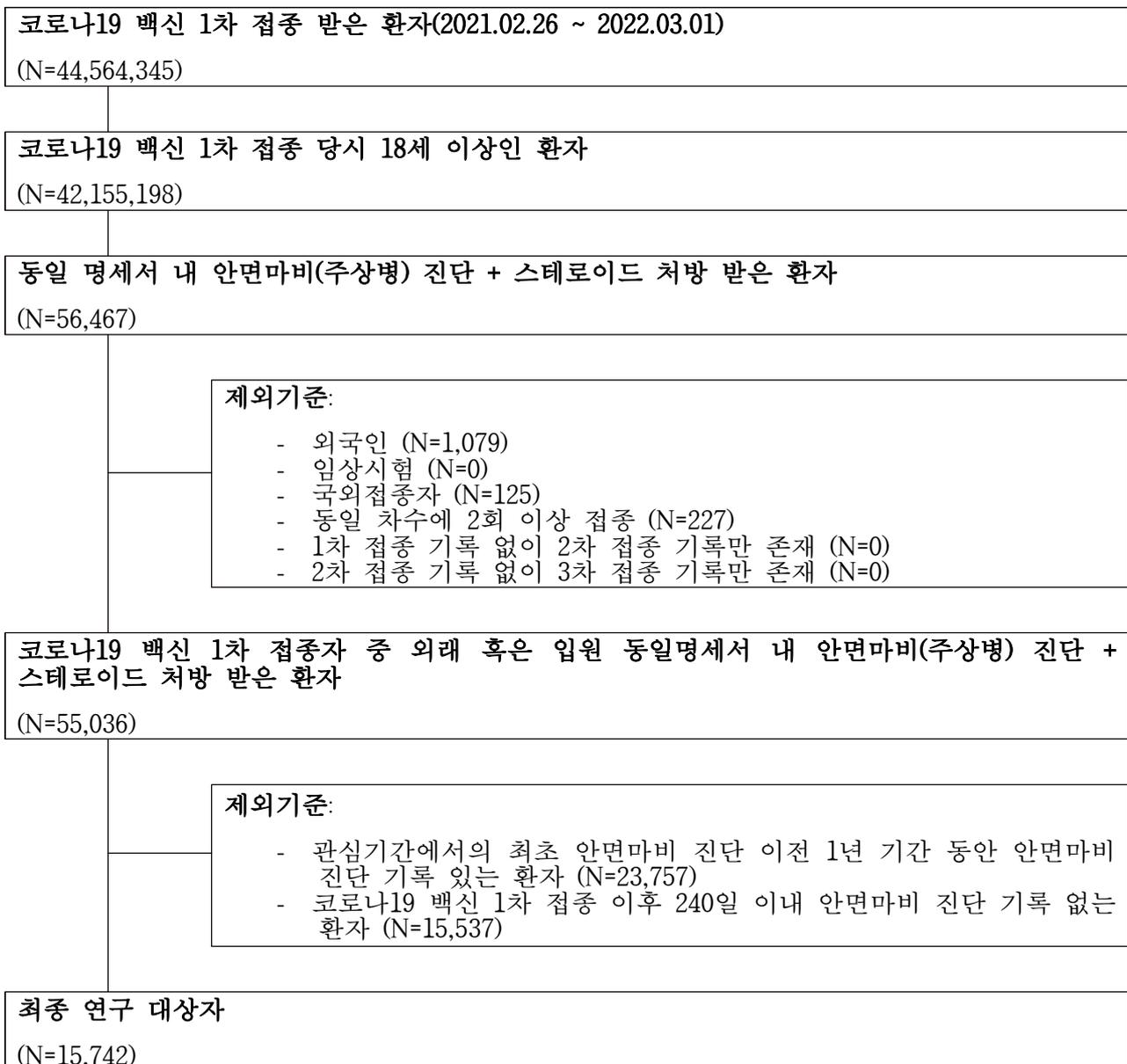


그림. Selection of study participants

(2) 기술분석

- 연구대상자 15,742명을 기반으로 코로나19 예방접종 후 위험구간에서 안면마비 발생한 환자(events in risk interval)와 대조구간(events in control interval)에서 발생한 환자에 대한 연령, 성별 등 인구사회학적 특성에 따른 기술분석을 수행함.
- 위험구간에 안면마비가 발생한 환자와 대조구간에 안면마비가 발생한 환자의 인구사회학적 특성 및 약물사용력에 통계적으로 유의한 차이가 있는지 연속형 변수는 t-test, 범주형 변수는 카이제곱검정을 이용하여 검정하였음.
- 위험기간에 안면마비가 발생한 5211명의 평균나이는 53.1세였으며, 대조기간에 발생한 10,531명의 평균나이는 52.8세였음. 위험기간에 안면마비 발생한 5,211명 중 50-59세 군이 가장 많았고 80세 이상 군이 가장 적었으며, 대조기간에 발생한 10,531명 중 50-59세가 가장 많았고 80세 이상 군이 가장 적었음.
- 위험기간에 안면마비가 발생한 5,211명 중 45.3%는 여성이었으나, 대조기간에 발생한 10,531명 중 여성의 비율은 43.6%였음.
- 위험기간에 안면마비가 발생한 5,211명 중 의료급여 대상자가 3.2%로 대조기간에 발생한 10,531명의 3.4%와 유사한 비율을 나타냈음.

표 5. Baseline Characteristics of Facial Palsy Cases Administered with COVID-19 Vaccines, Stratified by Exposure Windows

	Risk Window		Control Window		P
	N	%	N	%	
Total	5211	100	10531	100.0	
Age, years (mean, SD)	53.1	15.9	52.8	16.0	0.3147
18-29	506	9.7	1005	9.5	0.1587
30-39	597	11.5	1310	12.4	
40-49	990	19.0	1955	18.6	
50-59	1204	23.1	2472	23.5	
60-69	1099	21.1	2176	20.7	
70-79	599	11.5	1113	10.6	
80+	216	4.1	500	4.7	
Sex					
Male	2849	54.7	5938	56.4	0.0417
Female	2362	45.3	4593	43.6	
Health insurance type					

NHI	5045	96.8	10170	96.6	0.4262
Medical aid	166	3.2	361	3.4	
Region of residence					
Metropolitan	3485	66.9	7020	66.7	0.7853
Rural	1726	33.1	3511	33.3	
Comorbidities					
CCI (mean, SD)	1.3	1.8	1.3	1.7	0.054
CCI <5	4866	93.4	9896	94.0	0.1488
CCI ≥5	345	6.6	635	6.0	
Myocardial infarction	41	0.8	115	1.1	0.0689
Congestive heart failure	164	3.1	383	3.6	0.1144
Peripheral vascular disease	620	11.9	1139	10.8	0.0424
Cerebrovascular disease	315	6.0	696	6.6	0.1742
Dementia	198	3.8	366	3.5	0.3031
Chronic pulmonary disease	676	13.0	1408	13.4	0.4886
Rheumatic disease	137	2.6	301	2.9	0.4107
Peptic ulcer disease	848	16.3	1634	15.5	0.2199
Mild liver disease	1105	21.2	2179	20.7	0.4553
Diabetes mellitus	1190	22.8	2236	21.2	0.0217
Diabetic complications	337	6.5	665	6.3	0.0289
Hemiplegia or paraplegia	20	0.4	56	0.5	0.2076
Renal disease	110	2.1	222	2.1	0.9906
Cancer	258	5.0	455	4.3	0.0734
Serious liver disease	15	0.3	21	0.2	0.2743
Solid/metastatic tumor	22	0.4	32	0.3	0.2322
HIV infection	1	0.0	6	0.1	0.29

CCI, Charlson Comorbidity Index Score; HIV, Human Immunodeficiency Virus; NHI, National Health Insurance; SD, standard deviation

- 위험기간에 안면마비 발생한 5,211명과 대조기간에 안면마비 발생한 10,531명의 코로나 19 백신 접종 차수별 백신 종류는 아래 표와 같음.
- 위험과 대조기간 무관하게 코로나19 백신 1차 접종을 가장 분율이 높은 백신은 화이자 백신이었으며, 두 번째로 높은 분율을 보인 백신은 아스트라제네카 백신이었음.

표. Distribution of COVID-19 Vaccines, Stratified by Dose and Exposure Windows

	Risk Window	Control Window	P
First dose type			0.0075
Pfizer-BioNTech	2626	5158	
Novavax	0	0	
Moderna	789	1636	
Janssen	134	373	
AstraZeneca	1662	3364	
Second dose type			<0.0001
Pfizer-BioNTech	2692	5614	
AstraZeneca	242	514	
Moderna	24	30	
Pfizer-BioNTech	2426	5070	
Novavax	11	4	
Moderna	3	0	
Pfizer-BioNTech	8	4	
Moderna	685	1568	
Moderna	685	1568	
AstraZeneca	1362	2793	
AstraZeneca	1362	2793	
Not vaccinated	460	552	
AstraZeneca	58	57	
Janssen	134	373	
Moderna	76	38	
Pfizer-BioNTech	192	84	

Third dose type			<0.0001
Pfizer-BioNTech	2276	4309	
AstraZeneca	26	68	
Moderna	356	660	
Pfizer-BioNTech	31	38	
Not vaccinated	1863	3543	
Novavax	22	16	
Moderna	7	5	
Pfizer-BioNTech	15	11	
Moderna	1315	2605	
AstraZeneca	812	1519	
Moderna	395	793	
Pfizer-BioNTech	18	18	
Not vaccinated	90	275	
Janssen	2	5	
Not vaccinated	2	5	
Not vaccinated	1596	3596	
AstraZeneca	194	614	
Janssen	1	0	
Moderna	252	732	
Novavax	11	4	
Pfizer-BioNTech	796	2042	
Not vaccinated	342	204	
Fourth dose type			0.6183
Pfizer-BioNTech	4	4	
Moderna	0	1	
Pfizer-BioNTech	4	3	
Not vaccinated	5206	10525	
Janssen	2	5	
Moderna	1314	2603	
Novavax	22	16	
Pfizer-BioNTech	2272	4305	
Not vaccinated	1596	3596	

(3) 일차 분석(Primary analysis)

- 코로나19 백신 접종 이후 위험구간과 대조구간에서의 안면마비 발생률을 비교하는 분석을 수행하였음.
- 모든 코로나19 백신 접종 이후 28일 내 위험구간에서 대조구간 대비 안면마비 IRR (95% CI)은 1.12 (1.09-1.16)로 나타났음.

(4) 이차 분석(Secondary analysis)

- 코로나19 백신 접종 차수를 고려한 안면마비 발생률을 분석한 결과, 코로나19 백신 1차 접종 이후 28일 위험구간에서 IRR (95% CI)은 1.04 (0.99-1.10)로 나타났으며, 코로나19 백신 2차 접종 이후 28일 위험구간에서 IRR (95% CI)은 1.07 (1.02-1.12)으로 유사하였음. 코로나19 백신 3차 접종의 경우, 백신 접종 이후 28일 위험구간에서 IRR (95% CI)은 1.01 (0.95-1.08)로 통계적 유의성이 사라졌으며, 코로나19 백신 4차 접종 이후 28일 위험구간에서 IRR (95% CI)은 위험구간에서 발생한 안면마비 건이 없어, IRR 산출이 불가하였음. 또한, 코로나19 백신 1/2차 접종 이후 28일 위험구간에서 IRR (95% CI)은 1.08 (1.04-1.12)로 유의하게 위험을 증가시키는 것으로 나타남.

표 5. Risk of Facial Palsy within 28 Days of COVID-19 Vaccination, Overall and Stratified by Dose

	No. Event		Person-Years		IR		IRR (95% CI)		
	Risk	Control	Risk	Control	Risk	Control	IRR	LCI	UCI
Overall	5211	10531	3148.83	7143.04	1.65	1.47	1.12	1.09	1.16
1st dose	1844	10531	1198.58	7143.04	1.54	1.47	1.04	0.99	1.10
2nd dose	1931	8772	1172.89	5684.57	1.65	1.54	1.07	1.02	1.12
3rd dose	1436	1914	777.02	1047.12	1.85	1.83	1.01	0.95	1.08
4th dose	0	0					N/A		
1st/2nd dose	3775	10531	2371.47	7143.04	1.59	1.47	1.08	1.04	1.12

CI, Confidence Interval; IR, Incidence Rate; IRR, Incidence Rate Ratio; LCI, Lower Confidence Interval; UCI, Upper Confidence Interval

(5) 소그룹 분석(Subgroup analysis)

- 사전에 정의된 소그룹인 백신종류, 교차접종 여부, 성별, 연령군, 사회적경제학적 수준, 지역, 기저질환 등에 대해 코로나19 백신 접종 이후 위험구간 28일에 대해 대조구간에 비해 안면마비 발생률을 비교하였음.
- 모든 차수의 코로나19 백신을 동일한 종류로 접종 받았을 경우, 코로나19 백신 접종 이후 28일 위험구간에서 IRR (95% CI)은 1.14 (1.10-1.19)로 나타났으며, 차수 중 한 번이라도 다른 백신 종류를 접종 받았을 경우 코로나19 백신 접종 이후 28일 위험구간에서 IRR (95% CI)은 1.08 (1.01-1.14)로 나타남. 동일 백신 종류 중, 모더나를 모든 차수에 접종 받은 경우 코로나19 백신 접종 이후 28일 위험구간에서 IRR (95% CI)은 1.06 (0.97-1.16)로 유의하지 않았으며, 얀센 백신을 접종 받았을 경우 코로나19 백신 접종 이후 28일 위험구간에서 IRR (95% CI)은 3.22 (1.85-5.60)로 가장 높게 나타남.
- 또한, mRNA 플랫폼 기반의 코로나19 백신을 접종 받았을 경우 코로나19 백신 접종 이후 28일 위험구간에서 IRR (95% CI)은 1.11 (1.07-1.15)로 나타났으며, mRNA 플랫폼이 아닌 코로나19 백신을 접종 받았을 경우 코로나19 백신 접종 이후 28일 위험구간에서 IRR (95% CI)은 1.37 (1.19-1.59)로 나타났음.

표 5. Risk of Facial Palsy within 28 Days of COVID-19 Vaccination, Stratified by Vaccine Type

	No. Event		Person-Years		IR		IRR (95% CI)		
	Risk	Control	Risk	Control	Risk	Control	IRR	LCI	UCI
Vaccine Type (1)									
Homologous	3580	7392	2136.85	5046.89	1.68	1.46	1.14	1.10	1.19
Pfizer-BioNTech	2588	5126	1543.43	3504.08	1.68	1.46	1.15	1.09	1.20
AstraZeneca	250	666	133.19	463.54	1.88	1.44	1.31	1.13	1.52
Moderna	722	1561	454.88	1045.60	1.59	1.49	1.06	0.97	1.16
Janssen	20	39	5.37	33.67	3.73	1.16	3.22	1.85	5.60
Novavax	0	0					N/A		
Heterologous	1631	3139	1011.98	2096.15	1.61	1.50	1.08	1.01	1.14
Vaccine Type (2)									
≥1 mRNA	4941	9826	3010.28	6645.83	1.64	1.48	1.11	1.07	1.15
mRNA only	3380	6774	2031.18	4619.93	1.66	1.47	1.14	1.09	1.18
mRNA+Others	1561	3052	979.10	2025.90	1.59	1.51	1.06	1.00	1.12
Non-mRNA	270	705	138.55	497.21	1.95	1.42	1.37	1.19	1.59

CI, Confidence Interval; IR, Incidence Rate; IRR, Incidence Rate Ratio; LCI, Lower Confidence Interval; UCI, Upper Confidence Interval

- 연령에 따라 안면마비 발생비는 유사했으며, 나이가 30-39세인 군에서 IRR (95% CI)이 1.20 (1.09-1.32)로 가장 높았으며, 가장 낮았던 연령군은 50-59세 군으로 IRR (95% CI)이 1.06 (0.99-1.13)였음.
- 성별에 대한 소그룹 분석의 결과, 여성과 남성 모두에서 유의미한 안면마비 위험이 관찰됨 (IRR (95% CI), 여성: 1.18 (1.12-1.24); 남성: 1.08 (1.03-1.13)).

㉞. Risk of Facial Palsy within 28 Days of COVID-19 Vaccination, Stratified by Age and Sex

	No. Event		Person-Years		IR		IRR (95% CI)		
	Risk	Control	Risk	Control	Risk	Control	IRR	LCI	UCI
Age, years									
18-29	506	1005	296.63	693.22	1.71	1.45	1.18	1.06	1.31
30-39	597	1310	345.53	907.82	1.73	1.44	1.20	1.09	1.32
40-49	990	1955	579.31	1347.76	1.71	1.45	1.18	1.09	1.27
50-59	1204	2472	760.05	1647.95	1.58	1.50	1.06	0.99	1.13
60-69	1099	2176	683.97	1453.30	1.61	1.50	1.07	1.00	1.15
70-79	599	1113	351.39	760.24	1.70	1.46	1.16	1.05	1.29
80+	216	500	131.96	332.74	1.64	1.50	1.09	0.93	1.28
Sex									
Male	2849	5938	1766.69	3981.28	1.61	1.49	1.08	1.03	1.13
Female	2362	4593	1382.14	3161.77	1.71	1.45	1.18	1.12	1.24

CI, Confidence Interval; IR, Incidence Rate; IRR, Incidence Rate Ratio; LCI, Lower Confidence Interval; UCI, Upper Confidence Interval

- 사회경제학적 수준인 건강보험 종류와 지역에 대한 소그룹 분석의 결과는 Main analysis와 유사하게 도출되었으며, 의료급여 대상자의 경우 안면마비 위험이 건강보험 수혜자 보다 더 낮은 것으로 관찰되었으나, 대상자 수가 적어 결과 해석에 유의해야할 필요가 있음 (IRR (95% CI), 의료급여: 1.03 (0.86-1.23); 건강보험: 1.13 (1.09-1.16)).

표 5. Risk of Facial Palsy within 28 Days of COVID-19 Vaccination, Stratified by Insurance Type and Region

	No. Event		Person-Years		IR		IRR (95% CI)		
	Risk	Control	Risk	Control	Risk	Control	IRR	LCI	UCI
Insurance Type									
Health insurance	5045	10170	3043.69	6908.08	1.66	1.47	1.13	1.09	1.16
Medical aid	166	361	105.15	234.96	1.58	1.54	1.03	0.86	1.23
Region									
Metropolitan	3485	7020	2099.87	4770.18	1.66	1.47	1.13	1.08	1.17
Rural	1726	3511	1048.96	2372.86	1.65	1.48	1.11	1.05	1.18

CI, Confidence Interval; IR, Incidence Rate; IRR, Incidence Rate Ratio; LCI, Lower Confidence Interval; UCI, Upper Confidence Interval

- 동반상병지수(Charlson comorbidity index)에 따라서 5점 미만인 경우 IRR (95% CI)이 1.12 (1.08-1.16), 5점 이상인 경우 1.19 (1.04-1.35)로 큰 차이가 없었음. 또한, 다른 기저 동반상병 유무에 따른 층화분석을 수행한 결과, 유의미한 차이가 관찰되지 않았음.

표 6. Risk of Facial Palsy within 28 Days of COVID-19 Vaccination, Stratified by Comorbidities

	No. Event		Person-Years		IR		IRR (95% CI)		
	Risk	Control	Risk	Control	Risk	Control	IRR	LCI	UCI
Charlson Comorbidity Index									
<5	4866	9896	2948.41	6705.30	1.65	1.48	1.12	1.08	1.16
≥5	345	635	200.43	437.75	1.72	1.45	1.19	1.04	1.35
History of Myocardial Infarction									
No	5170	10416	3116.56	7073.48	1.66	1.47	1.13	1.09	1.17
Yes	41	115	32.28	69.57	1.27	1.65	0.77	0.54	1.10
History of Congestive Heart Failure									
No	5047	10148	3037.79	6896.91	1.66	1.47	1.13	1.09	1.17

Yes	164	383	111.04	246.13	1.48	1.56	0.95	0.79	1.14
History of Peripheral Vascular Disease									
No	4591	9392	2790.82	6353.69	1.65	1.48	1.11	1.07	1.15
Yes	620	1139	358.01	789.36	1.73	1.44	1.20	1.09	1.32
History of Stroke									
No	4896	9835	2942.02	6692.42	1.66	1.47	1.13	1.09	1.17
Yes	315	696	206.81	450.62	1.52	1.54	0.99	0.86	1.13
History of Dementia									
No	5013	10165	3038.40	6886.86	1.65	1.48	1.12	1.08	1.16
Yes	198	366	110.43	256.18	1.79	1.43	1.26	1.06	1.49
History of Chronic Pulmonary Disease									
No	4535	9123	2727.53	6209.38	1.66	1.47	1.13	1.09	1.17
Yes	676	1408	421.30	933.66	1.60	1.51	1.06	0.97	1.17
History of Rheumatic Disease									
No	5074	10230	3060.15	6944.08	1.66	1.47	1.13	1.09	1.16
Yes	137	301	88.68	198.96	1.54	1.51	1.02	0.83	1.25
History of Peptic Ulcer Disease									
No	4363	8897	2637.37	6021.89	1.65	1.48	1.12	1.08	1.16
Yes	848	1634	511.46	1121.15	1.66	1.46	1.14	1.05	1.24
History of Mild Liver Disease									
No	4106	8352	2474.94	5672.21	1.66	1.47	1.13	1.09	1.17
Yes	1105	2179	673.89	1470.84	1.64	1.48	1.11	1.03	1.19
History of Diabetes Mellitus									
No	4021	8295	2441.09	5615.50	1.65	1.48	1.12	1.07	1.16
Yes	1190	2236	707.74	1527.55	1.68	1.46	1.15	1.07	1.23
History of Diabetic Complications									
No	4834	9866	2936.03	6678.14	1.65	1.48	1.11	1.08	1.15
Yes	377	665	212.80	464.90	1.77	1.43	1.24	1.09	1.41
History of Hemiplegia/Paraplegia									
No	5191	10475	3133.70	7108.81	1.66	1.47	1.12	1.09	1.16
Yes	20	56	15.13	34.23	1.32	1.64	0.81	0.48	1.36
History of Renal Disease									
No	5101	10309	3081.30	6993.62	1.66	1.47	1.12	1.09	1.16
Yes	110	222	67.53	149.43	1.63	1.49	1.10	0.87	1.38
History of Cancer									

No	4953	10076	3002.51	6823.69	1.65	1.48	1.12	1.08	1.16
Yes	258	455	146.32	319.35	1.76	1.42	1.24	1.06	1.44
History of Serious Liver Disease									
No	5196	10510	3141.33	7127.18	1.65	1.47	1.12	1.08	1.16
Yes	15	21	7.50	15.86	2.00	1.32	1.51	0.79	2.90
History of Solid/Metastatic Tumor									
No	5189	10499	3138.19	7118.44	1.65	1.47	1.12	1.08	1.16
Yes	22	32	10.64	24.61	2.07	1.30	1.59	0.90	2.80
History of HIV Infection									
No	5210	10525	3146.79	7138.98	1.66	1.47	1.12	1.09	1.16
Yes	1	6	2.05	4.07	0.49	1.47	0.33	0.04	2.66

CI, Confidence Interval; IR, Incidence Rate; IRR, Incidence Rate Ratio; LCI, Lower Confidence Interval; UCI, Upper Confidence Interval

(6) 민감도 분석(Sensitivity analysis)

- 위험발생 구간을 1~28일에서 1~14일, 1~42일로 정의한 경우 안면마비 발생위험은 본 분석과 유사한 경향을 나타냄.

㉞. Risk of Facial Palsy Following COVID-19 Vaccination that Varied the Risk Window Length

	No. Event		Person-Years		IR		IRR (95% CI)		
	Risk	Control	Risk	Control	Risk	Control	IRR	LCI	UCI
Primary (1-28 days)									
Overall	5211	10531	3148.83	7143.04	1.65	1.47	1.12	1.09	1.16
1st dose	1844	10531	1198.58	7143.04	1.54	1.47	1.04	0.99	1.10
2nd dose	1931	8772	1172.89	5684.57	1.65	1.54	1.07	1.02	1.12
3rd dose	1436	1914	777.02	1047.12	1.85	1.83	1.01	0.95	1.08
4th dose	0	0					N/A		
1st/2nd dose	3775	10531	2371.47	7143.04	1.59	1.47	1.08	1.04	1.12
Sensitivity (1-14 days)									
Overall	2779	12963	1622.44	8719.20	1.71	1.49	1.15	1.11	1.20
1st dose	1045	12963	629.74	8719.20	1.66	1.49	1.12	1.05	1.19
2nd dose	999	10379	589.53	6662.31	1.69	1.56	1.09	1.02	1.16
3rd dose	735	2615	402.91	1432.68	1.82	1.83	1.00	0.92	1.08

4th dose	0	0						N/A		
1st/2nd dose	2097	12963	1306.39	8719.20	1.61	1.49	1.08	1.03	1.13	
Sensitivity (1-42 days)										
Overall	7314	8428	4508.47	5833.17	1.62	1.44	1.12	1.09	1.16	
1st dose	2454	8428	1622.11	5833.17	1.51	1.44	1.05	1.00	1.09	
2nd dose	2817	7307	1766.45	4802.68	1.59	1.52	1.05	1.00	1.09	
3rd dose	2043	1307	1119.56	715.94	1.82	1.83	1.00	0.93	1.07	
4th dose	0	0							N/A	
1st/2nd dose	5271	8428	3388.57	5833.17	1.56	1.44	1.08	1.04	1.11	

CI, Confidence Interval; IR, Incidence Rate; IRR, Incidence Rate Ratio; LCI, Lower Confidence Interval; UCI, Upper Confidence Interval

- 안면마비 발생 후 7일 이내 사망한 환자와 코로나19 백신 접종 이전 90일 동안 코로나 19 감염 이력이 있는 환자, 안면마비 발생 이전 코로나19 감염 이력이 있는 환자를 제외한 민감도 분석, 안면마비를 벨마비로만 한정된 민감도 분석 결과에서도 본 분석과 유사한 결과를 보여, 본 분석의 강건함을 보여줌.
- 입원 및 응급실 방문으로 대상자, 코르티코스테로이드와 항바이러스제를 동시에 처방 받은 대상자로 한정된 민감도 분석에서도 본 분석과 유사한 결과를 보였으나, 추정치가 본 분석에 비해 약간 증가된 것을 보임.

㉞. Risk of Facial Palsy Following COVID-19 Vaccination that Varied the Study Population

	No. Event		Person-Years		IR		IRR (95% CI)			
	Risk	Control	Risk	Control	Risk	Control	IRR	LCI	UCI	
Primary (1-28 days)										
Overall	5211	10531	3148.83	7143.04	1.65	1.47	1.12	1.09	1.16	
1st dose	1844	10531	1198.58	7143.04	1.54	1.47	1.04	0.99	1.10	
2nd dose	1931	8772	1172.89	5684.57	1.65	1.54	1.07	1.02	1.12	
3rd dose	1436	1914	777.02	1047.12	1.85	1.83	1.01	0.95	1.08	
4th dose	0	0							N/A	
1st/2nd dose	3775	10531	2371.47	7143.04	1.59	1.47	1.08	1.04	1.12	
Sensitivity (Excluded deaths that occurred within 7 days of facial palsy diagnosis)										
Overall	5211	10530	3148.70	7142.88	1.65	1.47	1.12	1.09	1.16	
1st dose	1844	10530	1198.53	7142.88	1.54	1.47	1.04	0.99	1.10	

2nd dose	1931	8771	1172.81	5684.41	1.65	1.54	1.07	1.02	1.12
3rd dose	1436	1914	777.02	1047.12	1.85	1.83	1.01	0.95	1.08
4th dose	0	0					N/A		
1st/2nd dose	3775	10530	2371.34	7142.88	1.59	1.47	1.08	1.04	1.12
Sensitivity (Excluded individuals with COVID-19 within 90 days before vaccination)									
Overall	5211	10531	3148.83	7143.04	1.65	1.47	1.12	1.09	1.16
1st dose	1844	10531	1198.58	7143.04	1.54	1.47	1.04	0.99	1.10
2nd dose	1931	8772	1172.89	5684.57	1.65	1.54	1.07	1.02	1.12
3rd dose	1436	1914	777.02	1047.12	1.85	1.83	1.01	0.95	1.08
4th dose	0	0					N/A		
1st/2nd dose	3775	10531	2371.47	7143.04	1.59	1.47	1.08	1.04	1.12
Sensitivity (Excluded individuals with COVID-19 prior to the occurrence of AESI)									
Overall	5211	10528	3045.38	6976.13	1.71	1.51	1.13	1.10	1.17
1st dose	1844	10528	1154.23	6976.13	1.60	1.51	1.06	1.01	1.11
2nd dose	1931	8770	1128.33	5532.14	1.71	1.59	1.08	1.03	1.13
3rd dose	1436	1912	762.48	1031.94	1.88	1.85	1.02	0.95	1.09
4th dose	0	0					N/A		
1st/2nd dose	3775	10528	2282.56	6976.13	1.65	1.51	1.10	1.06	1.14
Sensitivity (Inpatients or Emergency department settings of outcome)									
Overall	1723	3019	1003.90	2127.97	1.72	1.42	1.21	1.14	1.28
1st dose	641	3019	383.74	2127.97	1.67	1.42	1.18	1.08	1.28
2nd dose	651	2489	373.06	1642.27	1.75	1.52	1.15	1.06	1.26
3rd dose	431	494	246.94	279.84	1.75	1.77	0.99	0.87	1.12
4th dose	0	0					N/A		
1st/2nd dose	1292	3019	756.80	2127.97	1.71	1.42	1.20	1.13	1.29
Sensitivity (Individuals prescribed corticosteroid and antiviral medication simultaneously)									
Overall	1658	3064	934.49	2149.71	1.77	1.43	1.24	1.17	1.32
1st dose	616	3064	358.07	2149.71	1.72	1.43	1.21	1.11	1.32
2nd dose	634	2516	346.90	1656.02	1.83	1.52	1.20	1.10	1.31
3rd dose	408	511	229.38	285.73	1.78	1.79	0.99	0.87	1.13
4th dose	0	0					N/A		
1st/2nd dose	1250	3064	704.97	2149.71	1.77	1.43	1.24	1.16	1.33

Sensitivity (Individuals with cases as Bell' s palsy diagnosis only)

Overall	4909	9897	2956.02	6721.93	1.66	1.47	1.13	1.09	1.17
1st dose	1726	9897	1127.05	6721.93	1.53	1.47	1.04	0.99	1.09
2nd dose	1831	8259	1102.05	5343.34	1.66	1.55	1.08	1.02	1.13
3rd dose	1352	1788	726.58	980.16	1.86	1.82	1.02	0.95	1.09
4th dose	0	0					N/A		
1st/2nd dose	3557	9897	2229.10	6721.93	1.60	1.47	1.08	1.04	1.13

CI, Confidence Interval; IR, Incidence Rate; IRR, Incidence Rate Ratio; LCI, Lower Confidence Interval; UCI, Upper Confidence Interval

2. 안면마비 인과성 검토

가. 기전적 근거(mechanistic evidence) 문헌 평가

번호	저자, 발행연도	주요내용	비고
1	Principi N, et al (2020) ¹⁾	Post-infection 이후 CNS demyelinating disease나 GBS 등이 molecular mimicry 현상에 의해 발병하듯이 vaccination으로 인해 발생한 항체가 autoimmune response를 통해 신경학적 증상을 발생시킬 수 있음.	Vaccination에 의한 autoimmune response
2	Murakami S, et al (1997) ²⁾	Herpes simplex virus type 1 virus의 latent infection으로 인해 발생할 수 있음.	
3	Koski CL (1992) ³⁾	GBS처럼 secondary immune-mediated response로 인해 facial nerve의 segmental demyelination이 발생함.	
4	Dong Y, et al (2020) ⁴⁾	Inactivated virus vaccine은 다양한 viral antigen을 포함하고 있으므로 다양한 면역반응을 유발할 수 있음.	

1) Principi N, Esposito S. Do Vaccines Have a Role as a Cause of Autoimmune Neurological Syndromes? Front Public Health. 2020;8:361.

2) Murakami S, Mizobuchi M, Nakashiro Y, Doi T, Hato N, Yanagihara N. Bell palsy and herpes simplex virus: identification of viral DNA in endoneurial fluid and muscle. Ann Intern Med. 1996;124(1 Pt 1):27-30.

3) Koski CL. Humoral mechanisms in immune neuropathies. Neurol Clin. 1992;10(3):629-49.

4) Dong Y, Dai T, Wei Y, Zhang L, Zheng M, Zhou F. A systematic review of SARS-CoV-2 vaccine candidates. Signal Transduct Target Ther. 2020;5(1):237.

나. 역학적 근거(epidemiologic evidence) 문헌 평가

번호	저자, 발행연도	주요내용	백신 종류
1	Patone M, et al. (2021) ⁵⁾	<ul style="list-style-type: none"> 영국 국가예방접종 기록과 통계청 사망자료, 병원에피소드통계 자료원을 연계한 대규모 자료원을 통해 코로나19 백신(화이자(BNT162b2) 백신과 아스트라제네카(ChAdOx1) 백신) 접종 후 벨마비를 포함한 여러 신경학적 합병증의 발생 간의 연관성을 평가하기 위하여 SCCS 연구를 수행함. 화이자(BNT162b2) 백신 (IRR 1.06, 95% CI 0.90-1.26), 아스트라제네카(ChAdOx1) 백신 (IRR 1.07, 95% CI 0.94-1.21) 1차 접종 이후 1일-28일 이내 벨마비 발생의 유의한 연관성은 관찰되지 않았으나, 7일 간격으로 세부적으로 분석하였을 때, 1차 접종 이후 15일에서 21일 이내 유의한 위험 증가가 관찰됨(IRR 1.29, 95% CI 1.08-1.56). 다만, 본 연구는 시기적으로 1차 접종에 대한 결과만 제시됨. 	BNT162b2 ChAdOx1
2	Sato K, et al. (2021) ⁶⁾	<ul style="list-style-type: none"> 미국의 vaccine adverse event reporting system (VAERS)를 통해 2010년 1월부터 2021년 4월까지 발생한 안면마비를 분석함. 화이자(BNT162b2) 백신(ROR 1.84, 95% CI 1.65-2.06) 과 모더나(mRNA-1273) (ROR 1.54, 95% CI 1.39-1.70) 모두 안면마비 발생을 증가시키는 것으로 보임. 이러한 정도는 COVID-19 발병 이전의 인플루엔자백신접종과 비교하면 비슷한 수준임(ROR 2.04, 95% CI 1.76-2.36). 다만, 수동감시자료를 통한 연구임을 고려하여 결과해석에 유의해야 함. 	BNT162b2, mRNA-1273
3	Li X, et al. (2022) ⁷⁾	<ul style="list-style-type: none"> 각 국의 1차 의료기관 자료인 영국의 Clinical Practice Research Datalink (CPRD) 자료원 및 스페인의 Information System for Research in Primary Care (SIDIAP) 자료원을 이용하여 SCCS 연구를 수행하였으며, 위험구간은 1-21일로 정의함. 아스트라제네카(ChAdOx1) 백신 ([CPRD] IRR 0.81, 0.66-0.98; [SIDIAP] 0.92, 0.60-1.33), 화이자(BNT126b2) 백신 ([CPRD] 0.83, 0.61-1.10; [SIDIAP] 0.83, 0.66-1.02), 모더나(mRNA-1273) 백신 ([SIDIAP] 0.99, 0.54-1.64) 1차 접종 이후 21일 이내 벨마비 발생에 대한 유의한 연관성은 관찰되지 않음. 본 연구의 한계점으로는 각 분석에서의 case 수가 약 100건 내외로 적어 통계적 검정력의 한계가 존재할 수 있음. 	ChAdOx1 BNT162b2 mRNA-1273
4	Walker JL, et al. (2022) ⁸⁾	<ul style="list-style-type: none"> 영국 인구의 40% 가량을 포괄하는 일차 진료 기록과 국가 통계청 사망자료, 국가예방접종 기록을 연계한 자료원을 통해 SCCS 연구를 수행함. 아스트라제네카(ChAdOx1) 백신 (IRR 1.39, 95% CI 1.27-1.53) 1차 접종 이후 4일에서 28일 이내 벨마비 발생의 유의한 위험 증가가 관찰되었으나, 화이자(BNT126b2) 백신 (IRR 0.89, 95% CI 0.76-1.03), 모더나(mRNA-1273) 백신 (IRR 0.80, 95% CI 0.24-2.62) 1차 접종 이후 4일에서 28일 이내 벨마비 발생에 대한 유의한 연관성은 관찰되지 않음. 	ChAdOx1 BNT162b2 mRNA-1273

5) Patone M, Handunnetthi L, Saatci D, Pan J, Katikireddi SV, Razvi S, et al. Neurological complications after first dose of COVID-19 vaccines and SARS-CoV-2 infection. Nat Med. 2021;27(12):2144-53.

6) Sato K, Mano T, Niimi Y, Toda T, Iwata A, Iwatsubo T. Facial nerve palsy following the administration of COVID-19 mRNA vaccines: analysis of a self-reporting database. Int J Infect Dis. 2021;111:310-2.

7) Li X, Raventós B, Roel E, Pistillo A, Martínez-Hernández E, Delmestri A, et al. Association between covid-19 vaccination, SARS-CoV-2 infection, and risk of immune mediated neurological events:

번호	저자, 발행연도	주요내용	백신 종류
5	Wong CKH, et al. (2022) ⁹⁾	<ul style="list-style-type: none"> 홍콩 보건부의 코로나19 백신 접종 기록과 병원 전자건강기록 결합자료를 활용하여 코로나19 백신(시노백(CoronaVac)과 화이자(BNT162b2) 백신) 접종 후 여러 이상반응과의 연관성을 평가하기 위하여 SCCS 연구를 수행함. 화이자 백신 1차 접종 대비 CoronaVac 백신 1차 접종 이후 21일 이내 벨마비 발생 위험이 유의하게 증가하였으며 (IRR 1.95, 95% CI 1.12-3.41), 2차 접종 이후 두 백신 간 벨마비의 발생 건수는 유의한 차이를 나타내지 않음 (IRR 0.88, 0.51-1.51). 	CoronaVac (비교군: BNT162b2)
6	Wan EYF, et al. (2022) ¹⁰⁾	<ul style="list-style-type: none"> 홍콩 임상 데이터 분석 및 보고 시스템 (Clinical Data Analysis and Reporting System, CDARS)으로부터 얻은 병원 당국의 전자 건강 기록을 이용하여 코로나19 백신(시노백(CoronaVac)과 화이자(BNT162b2) 백신) 접종 후 42일 이내 벨마비 발생 위험을 평가하기 위하여 코호트 내 환자-대조군 연구를 수행함. 조건부 로지스틱 회귀를 통해 백신 접종과 벨마비 발생 위험의 오즈비를 산출하였으며, 시노백 백신 접종 후 벨마비 발생의 유의한 위험 증가가 관찰됨 (OR 2.385, 95% CI 1.415-4.022). 화이자 백신 접종과 벨마비 발생의 유의한 연관성은 관찰되지 않았으나 (OR 1.755, 95% CI 0.886-3.477) 잠재적 연관성을 배제할 수 없으며 추가 연구가 필요함. 	CoronaVac BNT162b2
7	Wan EYF, et al. (2023) ¹¹⁾	<ul style="list-style-type: none"> 홍콩 보건부의 코로나19 백신 접종 기록과 병원 전자건강기록 결합자료를 활용하여 코로나19 백신(시노백(CoronaVac)과 화이자(BNT162b2) 백신) 접종 후 벨마비 발생과의 연관성을 평가하기 위하여 화이자 백신 접종 이후 벨마비를 새로 진단받은 환자를 대상으로 코호트 내 환자-대조군 연구 및 SCCS를 수행함. 코호트 내 환자-대조군 연구 결과 화이자 백신 접종과 벨마비 발생 간의 양의 연관성이 나타남 (aOR 1.54, 95% CI 1.12-2.12). 접종차수에 따른 분석에서는 코호트 내 환자-대조군 연구 및 SCCS 연구 결과 화이자 백신 2차 접종 이후 0-13일의 위험구간에서 대조구간 대비 유의한 위험 증가를 보임 (aOR 2.33, 1.41-3.82; IRR 2.44, 1.32-4.50). 다만, 부스터샷, 계절성에 대해 고려되지 않았음. 	BNT162b2
8	CoVaSC (2023)	<ul style="list-style-type: none"> 국내 질병관리청 코로나19 접종 등록 정보와 국민건강보험공단의 청구 데이터베이스 연계 자료원을 활용하여 코로나19 백신 접종 후 안면마비의 연관성을 평가하기 위하여 ARIMA 및 SCCS 연구를 수행함. ARIMA 모델을 활용한 분석에서 실제발생률과 기대발생률의 유의미한 차이가 있다고 보기 어려웠음. SCCS 연구에서는 접종 후 28일 이내의 안면마비 발생에 대한 유의한 연관성을 보임 (IRR 1.12, 95% CI 1.09-1.16). 접종 차수, 연령, 성별 소그룹분석 및 민감도 분석에서 본 분석과 동일한 연구결과를 보임. 	BNT162b2 mRNA-1273 Ad26COV2S ChAdOx1

population based cohort and self-controlled case series analysis. Bmj. 2022;376:e068373.

8) Walker JL, Schultze A, Tazare J, Tamborska A, Singh B, Donegan K, et al. Safety of COVID-19 vaccination and acute neurological events: A self-controlled case series in England using the OpenSAFELY platform. Vaccine. 2022;40(32):4479-87.

9) Wong CKH, Lau KTK, Xiong X, Au ICH, Lai FTT, Wan EYF, et al. Adverse events of special interest and mortality following vaccination with mRNA (BNT162b2) and inactivated (CoronaVac) SARS-CoV-2 vaccines in Hong Kong: A retrospective study. PLoS Med. 2022;19(6):e1004018.

-
- 10) Wan EYF, Chui CSL, Lai FTT, Chan EWY, Li X, Yan VKC, et al. Bell's palsy following vaccination with mRNA (BNT162b2) and inactivated (CoronaVac) SARS-CoV-2 vaccines: a case series and nested case-control study. *Lancet Infect Dis.* 2022;22(1):64-72.
 - 11) Wan EYF, Chui CSL, Ng VWS, Wang Y, Yan VKC, Lam ICH, et al. Messenger RNA Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Vaccination With BNT162b2 Increased Risk of Bell's Palsy: A Nested Case-Control and Self-Controlled Case Series Study. *Clin Infect Dis.* 2023;76(3):e291-e8.

다. 인과성 평가 프레임워크 적용 결과

구분	평가 결과					
	Strong	Inter-mediate	Low-Inter-mediate	Weak	Lacking	
기전적 평가	<p>현재까지 백신접종이 어떻게 안면마비를 유발하는지는 잘 알려져 있지 않음. 현재까지 몇 가지 가설이 제시되고 있으며 첫 째는 백신 접종이후 만들어지는 항체가 자가면역반응을 유발할 수 있고 두 번째는 백신접종 이후 발생하는 다양한 면역반응이 안면신경을 공격함으로써 안면마비가 발생한다는 가설, 세 번째는 백신접종이 HSV-1의 잠복감염을 유발하여 안면마비를 일으킨다는 가설이 있음. 다만 viral vector를 활용한 백신의 경우는 다양한 항원을 포함하고 있으므로 mRNA 백신에 비해 연관성이 높을 가능성을 고려해볼 수 있음. (Low-intermediate)</p>					
역학적 평가	High (increased risk)	High (decreased risk or no effect)	Moderate (increased risk)	Moderate (decreased risk or no effect)	Limited	Insufficient
	<p>조사된 국가 및 조사기관에 따라 조사결과와 차이를 보임. 아스트라제네카 백신과 같은 Non-mRNA 백신의 경우는 화이자나 모더나백신과 비교하여 (백신 접종 15일에서 21일 사이에) 비교적 높은 위험도를 보였으나, mRNA 백신에 대해서는 결과의 일관성이 나타나지는 않았음. 본 연구에서는 각 백신에 대해 전반적으로 유의미한 연관성을 보여 홍콩의 연구와 동일한 결론을 보였으며, 코로나19 예방접종 후 안면마비의 가능성을 고려해볼 수 있음. (Moderate - increased risk)</p>					
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					
	(I) 현재까지 코로나백신과 안면마비 간의 인과관계를 확실하게 규명하는 연구결과나 근거는 미미함. 국가단위의 여러 역학연구에서 통계적으로 유의하게 증가하는 근거가 관찰되기도 하지만 해당 결과 또한 일관성을 보이지 않음. 문헌고찰 및 여러 기전적 근거를 바탕으로 코로나백신과 안면마비 간의 인과관계를 제한적으로 고려해볼 수 있는 수준으로 생각됨(특히 바이러스 벡터를 활용한 백신의 경우).					

3. 연구결과에 대한 고찰

- 코로나19백신 접종과 안면마비 발생 간의 관련성에 대한 안전성 근거가 부족하여, 코로나19 백신안전성연구센터 역학연구부 5팀에서 우리나라 전체 인구를 대상으로 코로나19백신 접종 이후 안면마비 발생 위험에 대한 역학적 분석을 수행함.
- 본 연구에서는 백신 안전성 연구에 널리 이용되는 자기-대조환자군(self-controlled case series) 연구설계를 적용하여 코로나19백신과 안면마비 간의 연관성 평가를 수행하였음. 연구를 위하여 질병관리청 코로나19백신 접종 등록자료와 국민건강보험공단의 청구 데이터베이스 연계 자료원을 활용함.
- 코로나19백신 1차 접종 후 240일의 관찰기간 이내 안면마비가 발생한 환자를 대상으로 하였으며, 안면마비 발생의 조작적 정의를 위하여 진단명, 질병완화치료 관련 약물 처방 이력 부여 여부를 확인함.
- 자기-대조환자군 연구설계에서 위험구간을 접종 후 1~28일로 설정하였을 때의 발생위험은 대조구간에 비해 1.12배(95% CI: 1.09-1.16)로 나타났으며, 통계적으로 유의하였음.
- 건강보험 청구자료에서 안면마비 환자의 정확한 발생일을 추정하기 어려운 점을 고려하여 안면마비 발생 환자 및 발생일에 대한 조작적 정의를 다양하게 설정하여 민감도 분석을 수행함. 민감도 분석 결과에서도 코로나19백신 접종 후 안면마비 발생위험의 증가는 관찰되었음.
- 연령, 성별, 접종 차수 소그룹분석 결과, 본 분석과 동일한 연구결과를 보임.
- 코로나19백신 접종과 안면마비 발생에 대하여 기전적 및 역학적 평가를 수행한 기존 문헌등을 검토한 결과, 기전적으로는 세 가지 가설이 존재하나, 정확한 안면마비 유발 기전에 대해서는 알려져있지 않음. 역학적 평가의 경우에는 여러 연구들이 존재하나, 조사된 국가 및 조사기관에 따라 결과의 차이를 보임. 이를 종합적으로 고려하여 판단하였을 때 현재로서는 코로나19백신과 안면마비의 인과성을 근거가 인과관계를 인정하거나 거부하기에 부적절하다고 평가할 수 있음.