

경련/발작 분석 결과보고서

■ 요약

- ▶ 코로나19백신 접종 이후 경련/발작 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 경련/발작 간의 연관성을 평가하기 위하여 자기-대조 환자군 연구 (Self-Controlled Case Series, SCCS) 설계를 이용하여 코로나19백신을 접종받은 사람에서 경련/발작 발생 시 백신으로 인한 것이라 예상하는 ‘위험구간(접종 익일로부터 28일 이내)’ 과 경련/발작 발생 시 백신과 관련 없다고 예상하는 ‘대조구간(관찰기간 내 위험구간을 제외한 기간)’ 을 비교하였다.
- ▶ SCCS 분석 결과 코로나19백신 접종 익일로부터 28일 이내에 경련/발작 발생비는 0.99 (95% CI, 0.94-1.05)로 코로나19 접종 후 경련/발작에 대해 유의한 결과를 관찰할 수 없었다.
- ▶ 접종 차수·성별·보험 종별·지역 소그룹 분석 및 민감도 분석에서 본 분석과 동일한 연구결과를 보였다.

1. 관찰발생률/기대발생률

1) 분석방법

(1) 연구목적

- 코로나19 백신 접종과 경련/발작 발생 간의 잠재적 가능성을 평가하기 위해 경련/발작의 약 10년간 발생률 추세를 분석하여 2022년의 기대 발생률을 제시하여, 코로나19백신 접종 이후 경련/발작 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)를 활용하여 조사하였음.

(3) 연구대상

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

경련/발작	
정의	외래 혹은 입원 환경에서 경련/발작을 진단받은 환자 (주/부상병)
ICD-10 code	(G40) 뇌전증 (Epilepsy) (G41) 뇌전증 지속상태 (Status epilepticus) (R56) 달리 분류되지 않은 경련 (Convulsion, NEC) (F44.5) 해리성 경련 (Dissociative convulsions)
제외기준	확인된 경련/발작 발생 1년 이전 경련/발작을 주상병 또는 부상병으로 외래 혹은 입원 이력이 있는 환자

(4) 연구방법

- 연도별 조발생률 산출
 - 경련/발작의 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 경련/발작 조발생률

- 총 코로나19 백신 접종 129,956,027건 중 백신 접종 익일부터 28일 이내 발생한 경련/발작 발생 건수는 1,849건으로, 10만 접종건 당 경련/발작 발생률은 1.43건이었음.
- 연도별 경련/발작 조발생률은 2013년부터 2022년까지 감소하는 추세이며, 코로나19백신 접종 이전 2019년 10만명 당 424.2명 대비 백신 접종 이후 2021년 413.1명과 2022년 406.1명으로 감소하였음.

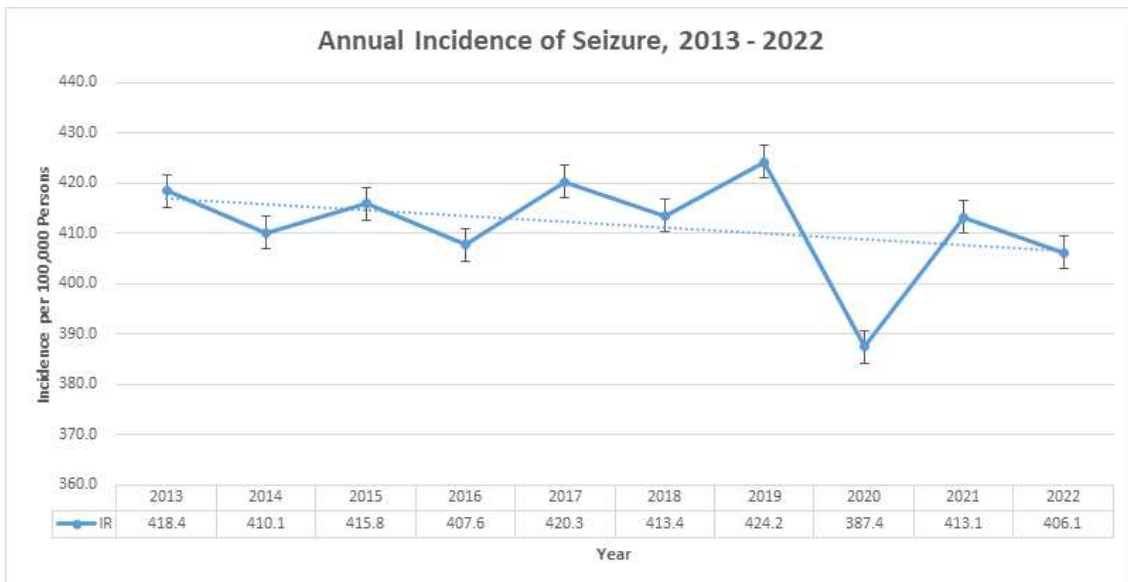
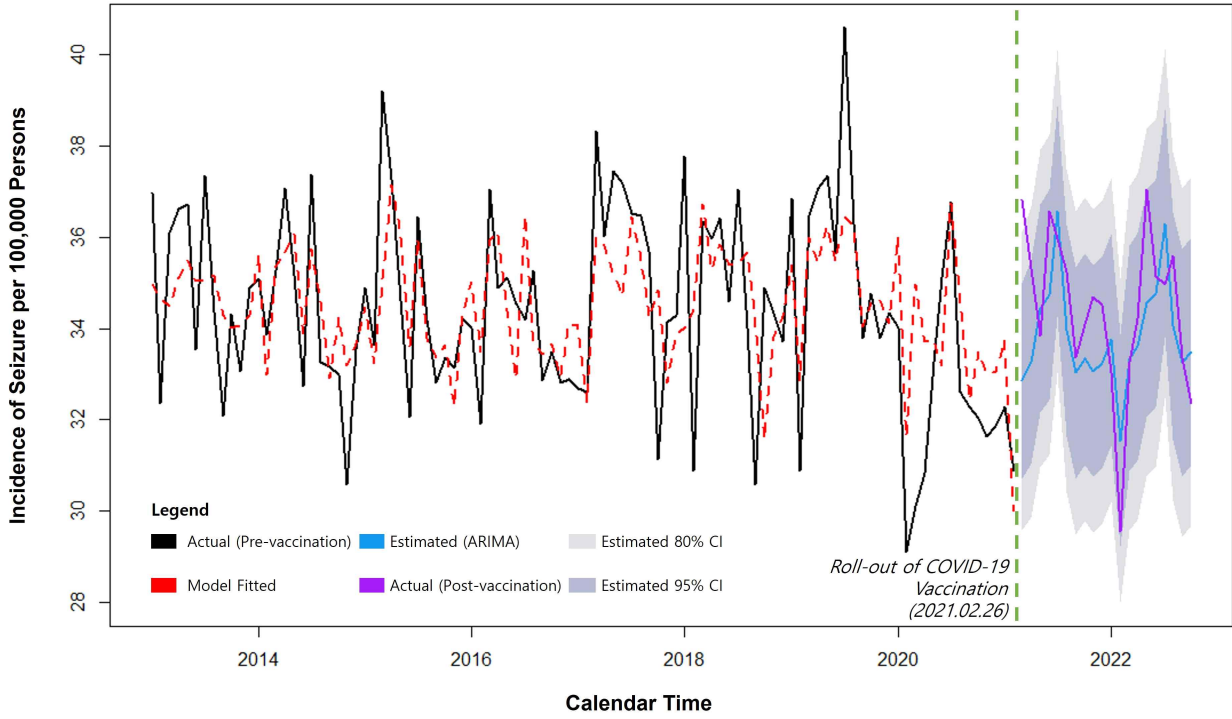


그림. Annual Incidence of Seizure per 100,000 Persons in South Korea from 2013 to 2022

○ ARIMA 분석

- 자기회귀통합이동평균 모델을 사용하여 2013년 1월부터 2021년 2월까지 관찰된 발생률로 2021년 3월부터 2022년 10월까지의 예측 모델을 구성한 결과, 코로나19 백신 접종 이후 경련/발작의 실제 발생률(보라색)은 기대 발생률(파란색)과 유사한 것으로 확인되었으며, 기대 발생률의 95% 신뢰구간 내에 실제 발생률이 존재함. 즉, 코로나19 백신 접종 이후의 경련/발작 발생률이 인구집단에 더 높아지지 않았음을 시사함.

Actual and ARIMA-Estimated Incidence of Seizure 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 Seizure 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 경련/발작의 발생위험 평가를 위하여 자기-대조 환자군 연구(Self-Controlled Case Series, SCCS)를 수행하였음.
- 역학 5분과에서 코로나19백신 경련/발작 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 경련/발작으로 진단 받은 환자

- 연구대상 가운데 다음 기준에 해당하는 사람은 제외하였음.

- 외국인
- 코로나19 백신 임상시험 대상자
- 국외접종자(한 번이라도 국외 접종인 경우)
- 코로나19 백신 접종 정보 누락자(1차 접종 누락, 2차 접종 기록 존재)
- 코로나19 백신 접종 권고사항과 큰 차이가 있는 경우(ex. 1, 2차 접종 일자 동일)
- 코로나19 백신 접종 이전 365일 이내 경련/발작 진단 과거력
- 코로나19 백신 1차 접종 이전 180일 이내 항경련제 처방 이력이 있는 환자
- 코로나19 백신 1차 접종 이후 240일 이내 경련/발작이 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 경련/발작을 진단받고, 동일 명세서 내 항경련제 처방이 있는 경우로 관심 질환 발생 환자를 정의하였음.

경련/발작 진단 ICD-10 code
(G40) 뇌전증 (Epilepsy) (G41) 뇌전증 지속상태 (Status epilepticus) (R56) 달리 분류되지 않은 경련 (Convulsion, NEC) (F44.5) 해리성 경련 (Dissociative convulsions)
항경련제 처방 ATC code
(N03AA) phenobarbital, primidone, (N03AB) phenytoin, fosphenytoin, (N03AC) paramethadione, trimethadione, ethadione, (N03AD) ethosuximide, (N03AE) clonazepam, (N03AF) carbamazepine, oxcarbazepine, rufinamide, eslicarbazepine (N03AG) valproic acid, vigabatrin, (N03AX) lamotrigine, topiramate, levetiracetam, zonisamide, stiripentol, lacosamide, perampanel, brivaracetam, cannabidiol

- 경련/발작 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 나

- 머지 대조 구간에서의 특정 이상반응의 발생률을 비교하는 연구설계.
 - 백신의 안전성 평가 시 적합한 방법으로 제안되고 있는 연구설계 방법.

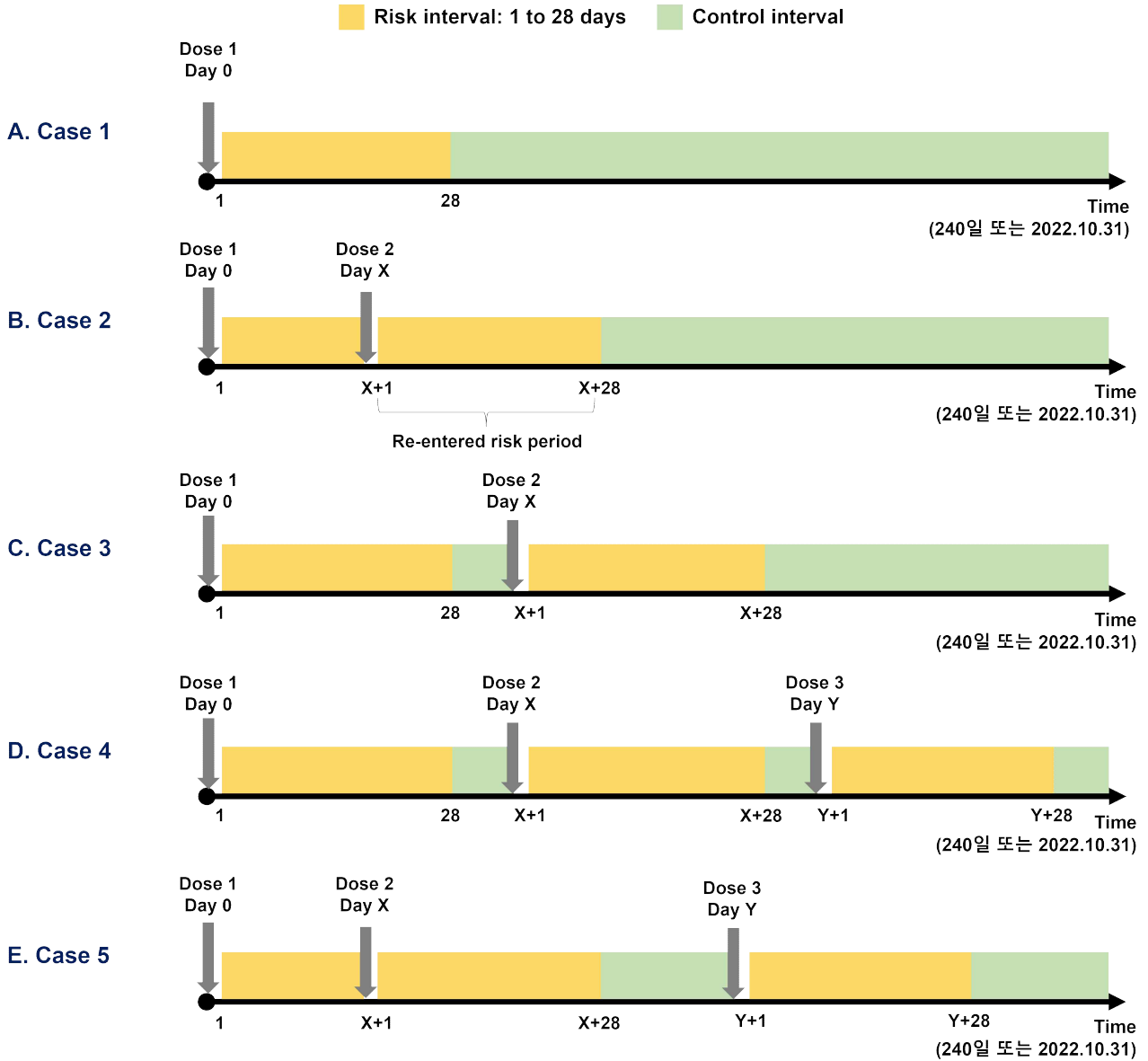


그림 SCCS 모식도

○ 기술분석

- 분석에 포함된 경련/발작 진단 환자 연령, 성별 등 인구사회학적 특성에 따른 기술분석을 수행하였음.

○ 일차 분석(Primary analysis)

- SCCS 연구설계를 기반으로 조건부 포아송 회귀분석을 이용하여 예방접종 후 위험구간

에서 경련/발작의 발생률을 관찰기간 내 대조구간에서의 경련/발작의 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 설정하였으며, 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 경련/발작 발생비를 분석하였음.

○ 소그룹 분석(Subgroup analysis)

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

- ① 경련/발작 발생일로부터 가장 최근에 접종받은 백신종류 : 화이자, 모더나, 얀센, 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 경련/발작의 위험을 산출함.
- 일차 분석에서 대상으로 했던 인구집단 중 경련/발작 진단 후 7일 이내 사망한 환자를 제외하여 코로나19 예방접종 후 대조구간 대비 위험구간에서 경련/발작의 위험을 산출함.
- 일차 분석에서 대상으로 했던 인구집단 중 코로나19 예방접종 이전 90일 기간에 코로나19 감염자를 제외하여 코로나19 예방접종 후 대조구간 대비 위험구간에서 경련/발작의 위험을 산출함.

- 일차 분석에서 대상으로 했던 인구집단 중 경련/발작 진단 이전 코로나19 감염자를 제외하여 코로나19 예방접종 후 대조구간 대비 위험구간에서 경련/발작의 위험을 산출함.
- 경련/발작에 대한 결과변수 정의를 입원 혹은 응급으로 제한하여 코로나19 예방접종 후 대조구간 대비 위험구간에서 경련/발작의 위험을 산출함.

○ 사후 분석(Post-hoc analysis)

- 백신 별 분석 결과가 다르게 나타나는 백신에 대해 일차, 이차 분석을 수행하고, 성별에 대해 소그룹 분석을 수행함.

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 경련/발작을 진단 받고 항경련제 처방을 받은 환자는 148,968명이었음.
- 제외기준에 만족하는 사람을 제외한 관심 연구대상자인 코로나19 백신 접종 후 경련/발작 발생한 환자는 6,066명이었음. 해당 대상자들은 경련/발작을 입원 혹은 외래에서 주상병으로 진단받았으며, 동일 명세서에 항경련제 처방 기록이 있는 대상자들임.

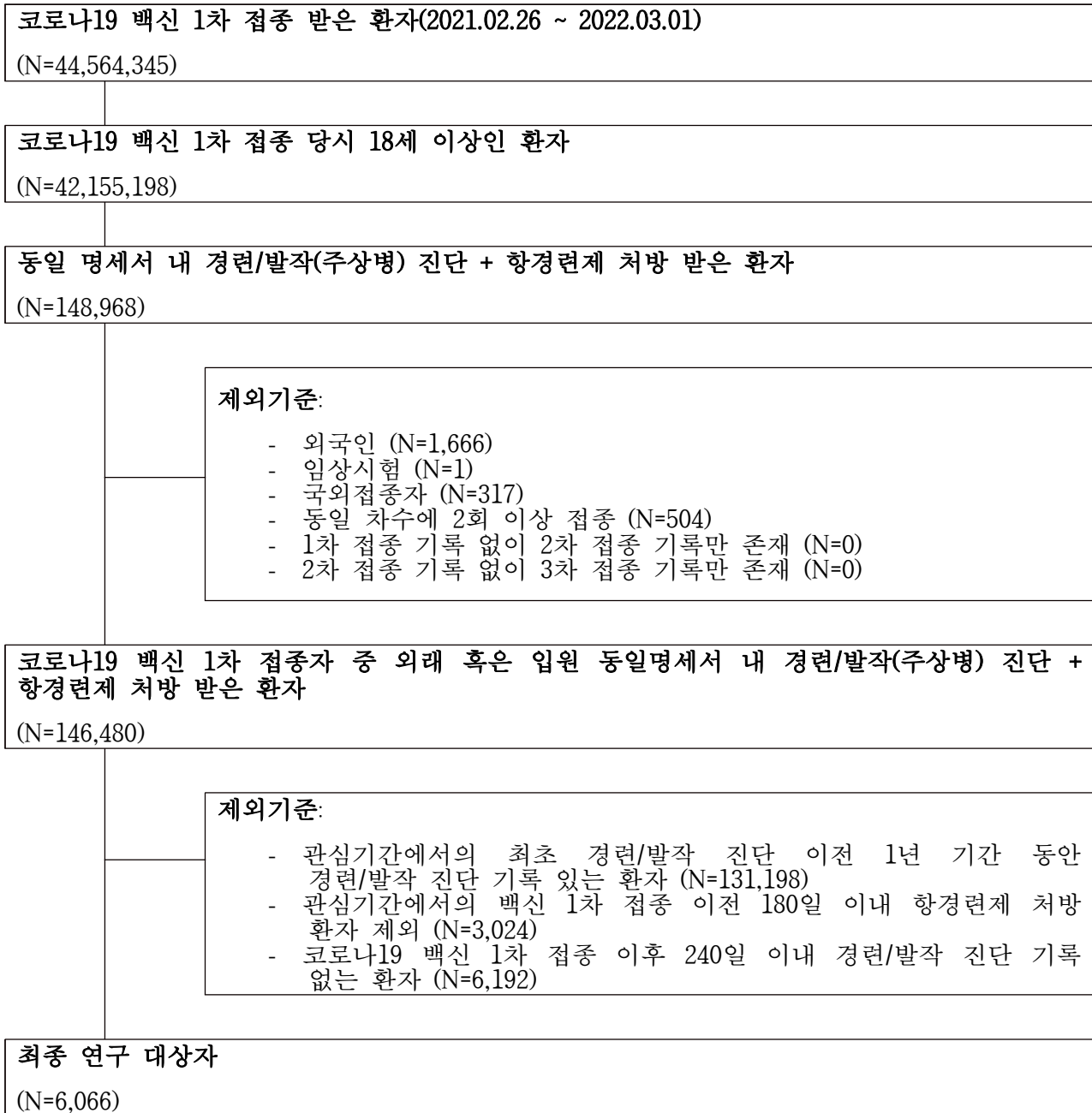


그림. Selection of study participants

(2) 기술분석

- 연구대상자 6,066명을 기반으로 코로나19 예방접종 후 위험구간에서 경련/발작이 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 경련/발작이 발생한 환자와 대조구간에 경련/발작이 발생한 환자의 인구사회학적 특성 및 약물사용력에 통계적으로 유의한 차이가 있는지 연속형 변수는 t-test,

범주형 변수는 카이제곱검정을 이용하여 검정하였음.

- 위험기간에 경련/발작이 발생한 1849명의 평균나이는 54.6세였으며, 대조기간에 발생한 4,217명의 평균나이는 57.0세였음. 위험기간에 경련/발작 발생한 1849명 중 60-69세 군이 가장 많았고 30-39세군이 가장 적었으며, 대조기간에 발생한 4,217명 중 60-69세가 가장 많았고 30-39세 군이 가장 적었음.
- 위험기간에 경련/발작이 발생한 1849명 중 41.5%는 여성이었으나, 대조기간에 발생한 4,217명 중 여성의 비율은 42.7%였음.
- 위험기간에 경련/발작이 발생한 1849명 중 의료급여 대상자가 8.4%로 대조기간에 발생한 4,217명의 9.6%와 유사한 비율을 나타내었음.

표 1. Baseline Characteristics of Seizure Cases Administered with COVID-19 Vaccines, Stratified by Exposure Windows

	Risk Window		Control Window		P
	N	%	N	%	
Total	1849	100	4217	100.0	
Age, years (mean, SD)	54.6	19.7	57.0	19.9	<.0001
18-29	274	14.8	547	13.0	<.0001
30-39	203	11.0	381	9.0	
40-49	250	13.5	529	12.5	
50-59	295	16.0	712	16.9	
60-69	348	18.8	766	18.2	
70-79	273	14.8	617	14.6	
80+	206	11.1	665	15.8	
Sex					
Male	1081	58.5	2417	57.3	0.4047
Female	768	41.5	1800	42.7	
Health insurance type					
NHI	1694	91.6	3813	90.4	0.1378
Medical aid	155	8.4	404	9.6	
Region of residence					
Metropolitan	1206	65.2	2704	64.1	0.4087
Rural	643	34.8	1513	35.9	

Comorbidities

CCI (mean, SD)	1.7	2.2	1.9	2.3	0.0102
CCI <5	1647	89.1	3666	86.9	0.0199
CCI ≥5	202	10.9	551	13.1	
Myocardial infarction	21	1.1	54	1.3	0.6385
Congestive heart failure	129	7.0	308	7.3	0.6502
Peripheral vascular disease	256	13.8	609	14.4	0.541
Cerebrovascular disease	303	16.4	761	18.0	0.1179
Dementia	255	13.8	715	17.0	0.002
Chronic pulmonary disease	284	15.4	739	17.5	0.0382
Rheumatic disease	48	2.6	128	3.0	0.348
Peptic ulcer disease	289	15.6	738	17.5	0.0737
Mild liver disease	394	21.3	934	22.1	0.4666
Diabetes mellitus	384	20.8	951	22.6	0.1227
Diabetic complications	146	7.9	326	7.7	0.8246
Hemiplegia or paraplegia	56	3.0	160	3.8	0.1386
Renal disease	76	4.1	178	4.2	0.8430
Cancer	85	4.6	230	5.5	0.1661
Serious liver disease	7	0.4	22	0.5	0.457
Solid/metastatic tumor	13	0.7	27	0.6	0.7808
HIV infection	0	0.0	1	0.0	0.5078

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

- 위험기간에 경련/발작 발생한 1849명과 대조기간에 경련/발작 발생한 4,217명의 코로나 19 백신 접종 차수별 백신 종류는 아래 표와 같음.
- 위험과 대조기간 무관하게 코로나19 백신 1차 접종을 가장 비율이 높은 백신은 화이자 백신이었으며, 두 번째로 높은 비율을 보인 백신은 아스트라제네카 백신이었음.

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

	Risk Window	Control Window	P
First dose type			0.0246
Pfizer-BioNTech	938	2232	
Novavax	0	0	
Moderna	247	457	
Janssen	30	109	
AstraZeneca	634	1419	
Second dose type			0.3533
Pfizer-BioNTech	973	2330	
AstraZeneca	75	146	
Moderna	3	9	
Pfizer-BioNTech	895	2175	
Novavax	1	1	
Moderna	0	1	
Pfizer-BioNTech	1	0	
Moderna	235	440	
AstraZeneca	1	0	
Moderna	234	440	
AstraZeneca	529	1199	
AstraZeneca	529	1199	
Not vaccinated	111	247	
AstraZeneca	29	74	
Janssen	30	109	

	Moderna	10	7	
	Pfizer-BioNTech	42	57	
Third dose type				<0.0001
Pfizer-BioNTech		896	1920	
	AstraZeneca	149	312	
	Moderna	5	21	
	Pfizer-BioNTech	733	1555	
	Not vaccinated	9	32	
Novavax		2	6	
	Moderna	2	0	
	Pfizer-BioNTech	0	6	
Moderna		463	846	
	AstraZeneca	291	534	
	Moderna	152	225	
	Pfizer-BioNTech	0	9	
	Not vaccinated	20	78	
Janssen		2	0	
	Not vaccinated	2	0	
Not vaccinated		486	1445	
	AstraZeneca	89	353	
	Moderna	76	194	
	Novavax	1	1	
	Pfizer-BioNTech	240	760	
	Not vaccinated	80	137	
Fourth dose type				0.7547
Pfizer-BioNTech		1	4	
	Pfizer-BioNTech	1	4	
Not vaccinated				
	Janssen	2	0	

Moderna	462	844
Novavax	2	6
Pfizer-BioNTech	895	1916
Not vaccinated	486	1445

(3) 일차 분석(Primary analysis)

- 코로나19 백신 접종 이후 위험구간과 대조구간에서의 경련/발작 발생률을 비교하는 분석을 수행하였음.
- 모든 코로나19 백신 접종 이후 28일 내 위험구간에서 대조구간 대비 경련/발작 IRR (95% CI)은 0.99 (0.94-1.05)로 나타나 통계적으로 유의하지 않은 결과를 보임.

(4) 이차 분석(Secondary analysis)

- 코로나19 백신 접종 차수를 고려한 경련/발작 발생률을 분석한 결과, 코로나19 백신 1차 접종 이후 28일 위험구간에서 IRR (95% CI)은 0.96 (0.89-1.05)로 나타났으며, 코로나19 백신 2차 접종 이후 28일 위험구간에서 IRR (95% CI)은 0.96 (0.88-1.04)으로 유사한 결과를 보여 유의미한 위험을 나타내지 않았음. 코로나19 백신 3차 접종의 경우, 백신 접종 이후 28일 위험구간에서 IRR (95% CI)은 1.01 (0.90-1.13)로 나타남. 코로나19 백신 4차 접종 이후 28일 위험구간에서 IRR (95% CI)은 위험구간에서 발생한 경련/발작 건이 없어, IRR 산출이 불가하였음. 또한, 코로나19 백신 1/2차 접종 이후 28일 위험구간에서 IRR (95% CI)은 0.97 (0.91-1.03)로 일차분석과 유사한 값을 보였음.

표. Risk of Seizure 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	1849	4217	1215.58	2746.34	1.52	1.54	0.99	0.94	1.05
1st dose	674	4217	455.24	2746.34	1.48	1.54	0.96	0.89	1.05
2nd dose	689	3491	458.07	2226.60	1.50	1.57	0.96	0.88	1.04
3rd dose	486	672	301.89	420.03	1.61	1.60	1.01	0.90	1.13
4th dose	0	0					N/A		
1st/2nd dose	1363	4217	913.31	2746.34	1.49	1.54	0.97	0.91	1.03

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, 사회경제학적 수준, 지역, 기저질환 등에 대해 코로나19 백신 접종 이후 위험구간 28일에 대해 대조구간에 비해 경련/발작 발생률을 비교하였음.
- 모든 차수의 코로나19 백신을 동일한 종류로 접종 받았을 경우, 코로나19 백신 접종 이후 28일 위험구간에서 IRR (95% CI)은 0.99 (0.93-1.05)로 나타났으며, 차수 중 한 번이라도 다른 백신 종류를 접종 받았을 경우 코로나19 백신 접종 이후 28일 위험구간에서 IRR (95% CI)은 1.00 (0.90-1.10)로 동일한 결과를 보였음. 동일 백신 접종자들 중, 화이자를 모든 차수에 접종 받은 경우 코로나19 백신 접종 이후 28일 위험구간에서 IRR (95% CI)은 0.95 (0.88-1.03)로 나타났으며, 아스트라제네카, 그리고 얀센 백신에서 모두 유의하지 않은 결과를 보였음. 그러나, 모더나 백신을 접종 받았을 경우 코로나19 백신 접종 이후 28일 위험구간에서 IRR (95% CI)은 1.21 (1.04-1.42)로 통계적으로 유의하게 위험을 증가시키는 것으로 나타남.
- 또한, mRNA 플랫폼 기반의 코로나19 백신을 접종 받았을 경우 코로나19 백신 접종 이후 28일 위험구간에서 IRR (95% CI)은 1.00 (0.94-1.05)로 나타났으며, mRNA 플랫폼이 아닌 코로나19 백신을 접종 받았을 경우 코로나19 백신 접종 이후 28일 위험구간에서 IRR (95% CI)은 0.96 (0.78-1.17)로 나타났음.

표. Risk of Seizure 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	1295	3071	848.19	1988.41	1.53	1.54	0.99	0.93	1.05
Pfizer-BioNTech	937	2219	631.49	1425.46	1.48	1.56	0.95	0.88	1.03
AstraZeneca	118	416	75.38	251.21	1.57	1.66	0.95	0.77	1.16
Moderna	237	424	140.02	303.50	1.69	1.40	1.21	1.04	1.42
Janssen	3	12	1.30	8.24	2.30	1.46	1.58	0.52	4.83
Novavax	0	0					N/A		
Heterologous	554	1146	367.39	757.93	1.51	1.51	1.00	0.90	1.10
Vaccine Type (2)									
≥1 mRNA	1728	3789	1138.90	2486.89	1.52	1.52	1.00	0.94	1.05
mRNA only	1181	2682	782.12	1749.90	1.51	1.53	0.99	0.92	1.05
mRNA+Others	547	1107	356.77	737.00	1.53	1.50	1.02	0.92	1.13
Non-mRNA	121	428	76.68	259.45	1.58	1.65	0.96	0.78	1.17

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

- 연령에 따라 경련/발작 발생률의 차이가 있었으며, 나이가 30-39세인 군에서 IRR이 가장 높았으며, 두 번째로 높았던 연령군은 80세 이상 군이었음. (IRR (95% CI), 18-29세: 1.12 (0.97-1.29); 30-39세: 1.31 (1.10-1.55); 40-49세: 1.03 (0.89-1.20); 50-59세: 0.89 (0.78-1.02); 60-69세: 0.97 (0.86-1.10); 70-79세: 1.01 (0.88-1.16); 80세 이상: 0.78 (0.67-0.92))
- 성별에 대한 소그룹 분석의 결과, 남성과 여성에서 모두 유의하지 않은 결과를 보였음. (IRR (95% CI), 여성: 0.97 (0.89-1.06); 남성: 1.00 (0.94-1.08)).

표. Risk of Seizure 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	274	547	165.77	370.93	1.65	1.47	1.12	0.97	1.29
30-39	203	381	113.67	278.76	1.79	1.37	1.31	1.10	1.55
40-49	250	529	161.79	354.20	1.55	1.49	1.03	0.89	1.20
50-59	295	712	213.46	457.74	1.38	1.56	0.89	0.78	1.02
60-69	348	766	231.64	495.26	1.50	1.55	0.97	0.86	1.10
70-79	273	617	175.58	400.41	1.55	1.54	1.01	0.88	1.16
80+	206	665	153.67	389.04	1.34	1.71	0.78	0.67	0.92
Sex									
Male	1081	2417	706.52	1586.99	1.53	1.52	1.00	0.94	1.08
Female	768	1800	509.06	1159.35	1.51	1.55	0.97	0.89	1.06

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

- 사회적경제학적 수준인 건강보험 종류와 지역에 대한 소그룹 분석의 결과는 Main analysis와 유사하게 도출되었으며, 건강보험 수혜자와 의료급여 대상자 모두에서 유의하지 않은 결과를 보임 (IRR (95% CI), 건강보험: 1.00 (0.95-1.06); 의료급여: 0.87 (0.72-1.05)).

표 5. Risk of Seizure 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	1694	3813	1105.49	2496.18	1.53	1.53	1.00	0.95	1.06
Medical aid	155	404	110.09	250.16	1.41	1.61	0.87	0.72	1.05
Region									
Metropolitan	1206	2704	784.34	1766.73	1.54	1.53	1.00	0.94	1.07
Rural	643	1513	431.24	979.61	1.49	1.54	0.97	0.88	1.06

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 1.01 (0.95-1.07), 5점 이상인 경우 0.85 (0.73-1.00)로 큰 차이가 없었음. 또한, 다른 기저 동반상병 유무에 따른 층화분석을 수행한 결과, 유의미한 차이가 관찰되지 않았음.

표. Risk of Seizure 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	1647	3666	1071.25	2410.55	1.54	1.52	1.01	0.95	1.07
≥5	202	551	144.33	335.79	1.40	1.64	0.85	0.73	1.00
History of Myocardial Infarction									
No	1828	4163	1201.95	2712.95	1.52	1.53	0.99	0.94	1.05
Yes	21	54	13.63	33.39	1.54	1.62	0.95	0.58	1.57
History of Congestive Heart Failure									
No	1720	3909	1132.71	2552.71	1.52	1.53	0.99	0.94	1.05
Yes	129	308	82.86	193.63	1.56	1.59	0.98	0.80	1.20
History of Peripheral Vascular Disease									
No	1593	3608	1043.07	2357.88	1.53	1.53	1.00	0.94	1.06
Yes	256	609	172.51	388.46	1.48	1.57	0.95	0.82	1.09
History of Stroke									
No	1546	3456	1012.51	2271.09	1.53	1.52	1.00	0.95	1.07
Yes	303	761	203.07	475.25	1.49	1.60	0.93	0.82	1.06
History of Dementia									
No	1594	3502	1039.13	2311.65	1.53	1.51	1.01	0.95	1.07
Yes	255	715	176.45	434.69	1.45	1.64	0.88	0.76	1.01
History of Chronic Pulmonary Disease									
No	1565	3478	1014.62	2296.18	1.54	1.51	1.02	0.96	1.08
Yes	284	739	200.96	450.17	1.41	1.64	0.86	0.75	0.99
History of Rheumatic Disease									
No	1801	4089	1179.00	2665.23	1.53	1.53	1.00	0.94	1.05
Yes	48	128	36.58	81.11	1.31	1.58	0.83	0.60	1.16
History of Peptic Ulcer Disease									
No	1560	3479	1007.29	2285.87	1.55	1.52	1.02	0.96	1.08
Yes	289	738	208.29	460.47	1.39	1.60	0.87	0.76	0.99
History of Mild Liver Disease									

No	1455	3283	946.21	2151.30	1.54	1.53	1.01	0.95	1.07
Yes	394	934	269.37	595.04	1.46	1.57	0.93	0.83	1.05
History of Diabetes Mellitus									
No	1465	3266	952.53	2149.65	1.54	1.52	1.01	0.95	1.08
Yes	384	951	263.05	596.69	1.46	1.59	0.92	0.81	1.03
History of Diabetic Complications									
No	1703	3891	1123.37	2533.65	1.52	1.54	0.99	0.93	1.04
Yes	146	326	92.21	212.69	1.58	1.53	1.03	0.85	1.25
History of Hemiplegia/Paraplegia									
No	1793	4057	1175.73	2650.92	1.53	1.53	1.00	0.94	1.05
Yes	56	160	39.85	95.42	1.41	1.68	0.84	0.62	1.14
History of Renal Disease									
No	1773	4039	1169.29	2629.74	1.52	1.54	0.99	0.93	1.04
Yes	76	178	46.29	116.61	1.64	1.53	1.08	0.82	1.41
History of Cancer									
No	1764	3987	1150.92	2606.63	1.53	1.53	1.00	0.95	1.06
Yes	85	230	64.66	139.71	1.31	1.65	0.80	0.62	1.02
History of Serious Liver Disease									
No	1842	4195	1209.39	2732.67	1.52	1.54	0.99	0.94	1.05
Yes	7	22	6.19	13.67	1.13	1.61	0.70	0.30	1.67
History of Solid/Metastatic Tumor									
No	1836	4190	1208.19	2731.41	1.52	1.53	0.99	0.94	1.05
Yes	13	27	7.39	14.93	1.76	1.81	0.97	0.52	1.83
History of HIV Infection									
No	1849	4216	1215.35	2745.92	1.52	1.54	0.99	0.94	1.05
Yes	0	1	0.23	0.42	0.00	2.37	0.99	0.94	1.05

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 경련/발작 발생위험은 본 분석과 유사한 경향을 나타냄.

표. Risk of Seizure 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	1849	4217	1215.58	2746.34	1.52	1.54	0.99	0.94	1.05
1st dose	674	4217	455.24	2746.34	1.48	1.54	0.96	0.89	1.05
2nd dose	689	3491	458.07	2226.60	1.50	1.57	0.96	0.88	1.04
3rd dose	486	672	301.89	420.03	1.61	1.60	1.01	0.90	1.13
4th dose	0	0					N/A		
1st/2nd dose	1363	4217	913.31	2746.34	1.49	1.54	0.97	0.91	1.03
Sensitivity (1-14 days)									
Overall	955	5111	630.12	3331.80	1.52	1.53	0.99	0.92	1.06
1st dose	368	5111	243.73	3331.80	1.51	1.53	0.98	0.89	1.09
2nd dose	346	4069	229.21	2595.53	1.51	1.57	0.96	0.86	1.07
3rd dose	241	917	156.87	565.13	1.54	1.62	0.95	0.82	1.09
4th dose	0	0					N/A		
1st/2nd dose	714	5111	472.95	3331.80	1.51	1.53	0.98	0.91	1.06
Sensitivity (1-42 days)									
Overall	2575	3491	1720.21	2241.71	1.50	1.56	0.96	0.91	1.01
1st dose	898	3491	602.37	2241.71	1.49	1.56	0.96	0.89	1.03
2nd dose	1001	2996	686.25	1873.92	1.46	1.60	0.91	0.85	0.98
3rd dose	676	482	431.21	290.70	1.57	1.66	0.95	0.84	1.06
4th dose	0	0					N/A		
1st/2nd dose	1899	3491	1288.61	2241.71	1.47	1.56	0.95	0.90	1.00

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

- 경련/발작 발생 후 7일 이내 사망한 환자와 코로나19 백신 접종 이전 90일 동안 코로나19 감염 이력이 있는 환자, 경련/발작 발생 이전 코로나19 감염 이력이 있는 환자를 제외한 민감도 분석, 입원 및 응급실 방문으로 대상자를 한정된 민감도 분석 결과에서도 본 분석과 유사한 결과를 보여, 본 분석의 강건함을 보여줌.

㉞. Risk of Seizure 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	1849	4217	1215.58	2746.34	1.52	1.54	0.99	0.94	1.05
1st dose	674	4217	455.24	2746.34	1.48	1.54	0.96	0.89	1.05
2nd dose	689	3491	458.07	2226.60	1.50	1.57	0.96	0.88	1.04
3rd dose	486	672	301.89	420.03	1.61	1.60	1.01	0.90	1.13
4th dose	0	0					N/A		
1st/2nd dose	1363	4217	913.31	2746.34	1.49	1.54	0.97	0.91	1.03
Sensitivity (Excluded deaths that occurred within 7 days of seizure diagnosis)									
Overall	1844	4198	1212.41	2739.96	1.52	1.53	0.99	0.94	1.05
1st dose	673	4198	453.58	2739.96	1.48	1.53	0.97	0.89	1.05
2nd dose	686	3477	456.73	2222.65	1.50	1.56	0.96	0.88	1.04
3rd dose	485	670	301.72	419.93	1.61	1.60	1.01	0.90	1.13
4th dose	0	0					N/A		
1st/2nd dose	1359	4198	910.31	2739.96	1.49	1.53	0.97	0.92	1.04
Sensitivity (Excluded individuals with COVID-19 within 90 days before vaccination)									
Overall	1849	4217	1215.58	2746.34	1.52	1.54	0.99	0.94	1.05
1st dose	674	4217	455.24	2746.34	1.48	1.54	0.96	0.89	1.05
2nd dose	689	3491	458.07	2226.60	1.50	1.57	0.96	0.88	1.04
3rd dose	486	672	301.89	420.03	1.61	1.60	1.01	0.90	1.13
4th dose	0	0					N/A		
1st/2nd dose	1363	4217	913.31	2746.34	1.49	1.54	0.97	0.91	1.03
Sensitivity (Excluded individuals with COVID-19 prior to the occurrence of AESD)									
Overall	1849	4214	1181.93	2696.51	1.56	1.56	1.00	0.95	1.06
1st dose	674	4214	440.97	2696.51	1.53	1.56	0.98	0.90	1.06

2nd dose	689	3488	443.73	2183.41	1.55	1.60	0.97	0.90	1.05
3rd dose	486	672	296.87	415.25	1.64	1.62	1.01	0.90	1.13
4th dose	0	0					N/A		
1st/2nd dose	1363	4214	884.70	2696.51	1.54	1.56	0.99	0.93	1.05

Sensitivity (Inpatients or Emergency department settings of outcome)

Overall	825	1998	540.31	1270.62	1.53	1.57	0.97	0.90	1.05
1st dose	295	1998	209.12	1270.62	1.41	1.57	0.90	0.79	1.01
2nd dose	313	1670	208.71	1009.98	1.50	1.65	0.91	0.80	1.02
3rd dose	217	306	122.29	168.88	1.77	1.81	0.98	0.83	1.16
4th dose	0	0					N/A		
1st/2nd dose	608	1998	417.83	1270.62	1.46	1.57	0.93	0.84	1.01

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

(7) 사후 분석(Post-hoc analysis)

- 접종 백신에 따른 소그룹 분석에서 유의한 결과를 보인 모더나 백신 동종접종자에 대해 사후 분석을 수행함.
- 모더나 백신 2차 접종에서 경련/발작을 유의하게 증가시키는 것을 보였으며(IRR 1.35, 1.09-1.67), 여성에서 유의한 위험 증가가 관찰됨 (IRR 1.410, 1.09-1.79).

표 5. Risk of Seizure within 28 Days of COVID-19 Vaccination of mRNA-1273 vaccine, Overall and Stratified by Dose

	No. Event		Person-Years		IR		IRR (95% CI)		
	Risk	Control	Risk	Control	Risk	Control	IRR	LCI	UCI
Overall	237	424	140.02	303.50	1.69	1.40	1.21	1.04	1.42
1st dose	78	424	55.22	303.50	1.41	1.40	1.01	0.79	1.29
2nd dose	105	398	54.20	276.38	1.94	1.44	1.35	1.09	1.67
3rd dose	54	94	30.60	68.62	1.76	1.37	1.29	0.92	1.80
4th dose	0	0					N/A		
1st/2nd dose	183	424	109.42	303.50	1.67	1.40	1.20	1.01	1.42
Subgroup by Sex									
Male	137	267	85.81	184.66	1.60	1.45	1.10	0.90	1.35
Female	100	157	54.21	118.84	1.84	1.32	1.40	1.09	1.79

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

2. 경련/발작 인과성 검토

가. 역학적 근거(epidemiologic evidence) 문헌 평가

번호	저자, 발행연도	주요내용	백신 종류
1	Wan EYF et al. (2022) ¹⁾	<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 경련 관련 입원과의 연관성을 평가하기 위하여 SCCS 연구를 수행함. 백신 접종 당일의 경련 발생은 제외하여 분석하였으며, 관찰기간 내 100만 접종 건 당 경련 발생률은 화이자 백신의 경우 1.04 (95% CI 0.80-1.33), 시노백 백신의 경우 1.11 (95% CI 0.80-1.50)이었음. 위험구간을 1~6, 7~13, 14~20, 21~27일로 세분화하여 산출한 IRR 값은 시노백 및 화이자 백신 모두에서 유의한 연관성을 나타내지 않음. 	BNT162b2 CoronaVac
2	Wong CKH, et al. (2022) ²⁾	<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 전신경련을 포함한 여러 이상반응과의 연관성을 평가하기 위하여 SCCS 연구를 수행함. 화이자 백신 1차 접종 대비 시노백 백신 1차 접종 이후 21일 이내 전신경련 발생의 유의한 연관성은 관찰되지 않음 (IRR 1.41, 95% CI 0.92-2.17). 2차 접종에 대한 결과 역시 유의한 연관성은 관찰되지 않음 (IRR 0.73, 95% CI 0.43-1.25). 	CoronaVac (비교군: BNT162b2)
3	Ab Rahman N, et al. (2022) ³⁾	<ul style="list-style-type: none"> 말레이시아의 백신정보등록시스템 (Malaysia Vaccine Administration System, MyVAS) 자료원을 이용하여 코로나19 백신(화이자(BNT162b2), 시노백(CoronaVac), 아스트라제네카(ChAdOx1) 백신) 접종 후 경련을 포함한 여러 이상반응과의 연관성을 평가하기 위하여 SCCS 연구를 수행함. 화이자 백신 접종 후 21일 이내 경련 발생의 유의한 증가가 관찰되었으며 (IRR 1.26, 95% CI 1.07-1.48), 접종 차수로 구분하였을 때 1차 접종 후 (IRR 1.15, 95% CI 0.94-1.42) 보다 2차 접종 후 (IRR 1.39, 95% CI 1.12-1.72)의 유의한 위험 증가를 보임. 시노백 백신과 아스트라제네카 백신 접종 후 21일 이내 경련 발생의 유의한 연관성은 관찰되지 않음. 	BNT162b2 CoronaVac ChAdOx1
4	Núñez I, et al. (2022) ⁴⁾	<ul style="list-style-type: none"> 멕시코의 국가 보건부 관할의 수동 역학 감시 시스템을 통해 수집된 지역 보건 당국, 민간 및 공공 병원의 이상사례 보고 기록을 이용하여 코로나19 백신(화이자(BNT162b2), 모더나(mRNA-1273), 칸시노(Ad5-nCoV), 스푸트니크(rAd26-rAd5), 시노백(CoronaVac), 아스트라제네카(ChAdOx1) 백신) 접종 후 경련 발생에 대한 분석을 수행함. 총 81,916,351 건의 백신 접종이 이루어졌으며, 이들 중 53명의 환자에서 경련이 발생함. 100만 접종 건 당 경련 발생 보고율은 0.64 (95% CI 0.49-0.85)로 매우 드물게 나타남. 각각의 백신 종류별로는 다음과 같았음: 모더나 1.73 (0.67-4.44), 화이자 1.02 (0.64-1.64), 칸시노 1.01 (0.34-2.96), 스푸트니크 0.69 (0.27-1.77), 아스트라제네카 0.55 (0.36-0.83), 시노백 0.28 (0.11-0.71). 상대 위험도는 산출되지 않음. 	BNT162b2 mRNA-1273 Ad5-nCoV rAd26-rAd5 ChAdOx1 CoronaVac
5	Avasarala J, et al.	<ul style="list-style-type: none"> 미국 질병통제센터(CDC) 백신 이상사례 보고시스템 (VAERS) 데이터 내 기록된 이상사례 보고 건을 이용하여 코로나19 예방 백 	BNT162b2

번호	저자, 발행연도	주요내용	백신 종류
	(2022) ⁵⁾	신(화이자(BNT162b2), 모더나(mRNA-1273), 얀센(Ad26.COVS.2.S) 백신) 접종 후 4주 이내 경련 발생에 대한 분석을 수행함. 발생 위험 시간의 보정 후 코로나19 백신과 인플루엔자 백신 접종 후 10만명 당 경련 보고율을 함께 제시하였으며, 이는 각각 3.19, 0.090으로 나타나 인플루엔자 백신 대비 코로나19 백신 접종 이후 경련 발생보고비가 35.4배 임을 보임.	mRNA-1273 Ad26.COVS.2.S
6	CoVaSC (2023)	<ul style="list-style-type: none"> 국내 질병관리청 코로나19 접종 등록 정보와 국민건강보험공단의 청구 데이터베이스 연계 자료를 활용하여 코로나19 백신 접종 후 경련/발작의 연관성을 평가하기 위하여 ARIMA 및 SCCS 연구를 수행함. ARIMA 모델을 활용한 분석에서 실제발생률과 기대발생률의 차이가 있다고 보기 어려웠음. SCCS 연구에서는 접종 후 28일 이내에 경련/발작에 대한 유의한 연관성은 관찰되지 않았으며 (IRR 0.99, 95% CI 0.94-1.05), 접종 차수,성별,보험 종별,지역 소그룹 분석 및 민감도 분석에서 본 분석과 동일한 연구 결과를 보임. 	BNT162b2 mRNA-1273 Ad26.COVS.2.S ChAdOx1

- 1) Wan EYF, Ng VWS, Chang RS, Yan VKC, Chui CSL, Wong CKH, et al. Association between the risk of seizure and COVID-19 vaccinations: A self-controlled case-series study. *Epilepsia*. 2022;63(12):3100-10.
- 2) 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.
- 3) Ab Rahman N, Lim MT, Lee FY, Lee SC, Ramli A, Saharudin SN, et al. Risk of serious adverse events after the BNT162b2, CoronaVac, and ChAdOx1 vaccines in Malaysia: A self-controlled case series study. *Vaccine*. 2022;40(32):4394-402.
- 4) Núñez I, García-Grimshaw M, Castillo Valencia CY, Aguilera Callejas DE, Moya Alfaro ML, Saniger-Alba MDM, et al. Seizures following COVID-19 vaccination in Mexico: A nationwide observational study. *Epilepsia*. 2022;63(10):e144-e9.
- 5) Avasarala J, McLouth CJ, Pettigrew LC, Mathias S, Qaiser S, Zachariah P. VAERS-reported new-onset seizures following use of COVID-19 vaccinations as compared to influenza vaccinations. *Br J Clin Pharmacol*. 2022;88(11):4784-8.

나. 인과성 평가 프레임워크 적용 결과

구분	평가 결과					
	Strong	Inter-mediate	Low-Inter-mediate	Weak	Lacking	
기전적 평가	코로나19 백신과 경련/발작에 대한 유발 기전에 대해서는 현재까지 알려진 바 없음. (Lacking)					
역학적 평가	High (increased risk)	High (decreased risk or no effect)	Moderate (increased risk)	Moderate (decreased risk or no effect)	Limited	Insufficient
	홍콩에서 수행된 연구는 화이자 백신에 대해 유의하지 않은 결과를 보였으나, 말레이시아에서 수행된 연구는 유의한 증가를 관찰함. 본 연구에서는 화이자를 비롯하여 전반적으로 유의하지 않은 결과를 보여, 코로나19 백신과 경련/발작 발생 간의 역학적 근거가 불충분하다고 판단함. (Limited)					
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					
	기전적 평가 결과와 역학적 평가 결과를 종합하여 백신 유해사례 인과성 평가 프레임워크를 적용하였을 때, 코로나19 백신과 경련/발작과의 인과성은 현재로서는 관련성이 근거가 인과관계를 인정하거나 거부하기에 부적절(Evidence is inadequate to accept or reject a causal relationship)로 평가할 수 있음.					

3. 연구결과에 대한 고찰

- 코로나19백신 접종과 경련/발작 발생 간의 관련성에 대한 안전성 근거가 부족하여, 코로나19백신안전성연구센터 역학연구부 5팀에서 우리나라 전체 인구를 대상으로 코로나19백신 접종 이후 경련/발작 발생 위험에 대한 역학적 분석을 수행함.
- 본 연구에서는 백신 안전성 연구에 널리 이용되는 자기-대조환자군(self-controlled case series) 연구설계를 적용하여 코로나19백신과 경련/발작 간의 연관성 평가를 수행하였음. 연구를 위하여 질병관리청 코로나19백신 접종 등록자료와 국민건강보험공단의 청구 데이터베이스 연계 자료원을 활용함.
- 코로나19백신 1차 접종 후 240일의 관찰기간 이내 경련/발작이 발생한 환자를 대상으로 하였으며, 경련/발작 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 0.99배(95% CI: 0.94-1.05)로 나타났으며, 통계적으로 유의하지 않았음.
- 건강보험 청구자료에서 경련/발작 환자의 정확한 발생일을 추정하기 어려운 점을 고려하여 경련/발작 발생 환자 및 발생일에 대한 조작적 정의를 다양하게 설정하여 민감도 분석을 수행함. 민감도 분석 결과에서도 코로나19백신 접종 후 경련/발작 발생위험의 증가는 관찰되지 않았음.
- 성별, 보험 종별, 지역, 접종 차수 소그룹분석 결과, 본 분석과 동일한 연구결과를 보임.
- 본 연구에서는 뇌전증 기저질환자들이 제외되기 때문에 해당 환자에서 코로나19 예방접종 후 경련/발작의 위험이 증가하는지를 평가할 수는 없으나, 기존에 수행된 문헌에 따르면 코로나19 예방접종과 경련/발작 재발 혹은 악화에 대한 유의한 연관성은 관찰되지 않음.⁶⁾⁷⁾
- 코로나19백신 접종과 경련/발작 발생에 대하여 기전적 및 역학적 평가를 수행한 기존 문헌 등을 검토한 결과, 코로나19 감염 자체가 경련/발작을 일으키는 기전에 대한 선행연구는 존재하나, 코로나19 백신의 경련/발작 유발 기전에 대해서는 현재까지 알려진 바 없음. 역학적 평가가 수행된 사례는 국가 간 일관되지 않은 결과를 보이고 있어 역학적 근거도 불충분한 상황임. 이를 종합적으로 고려하여 판단하였을 때 현재로서는 코로나19백신과 경련/발작의 인과성을 근거가 인과관계를 인정하거나 거부하기에 부적절하다고 평가할 수 있음.

6) Fang X, Hu S, Han T, Yang T, Hu J, Song Y, et al. Effect of inactivated COVID-19 vaccines on seizure frequency in patients with epilepsy: A multicenter, prospective study. *Front Immunol.* 2022;13:984789.

7) Pang EW, Lawn ND, Chan J, Lee J, Dunne JW. COVID-19 vaccination-related exacerbation of seizures in persons with epilepsy. *Epilepsy Behav.* 2023;138:109024.