

「2022년도 코로나19백신안전성및평가연구센터운영」  
**다발경화증 분석 결과보고서**

2023.02.28.



**코로나19백신안전성연구센터**  
COVID-19 Vaccine Safety Research Center



**대한민국학림원**  
National Academy of Medicine of Korea

## ■ abstract(요약)

- ▶ 코로나19백신 접종과 다발경화증 발생 간의 관련성에 대한 안전성 근거가 부족하여, 우리나라 전체 인구를 대상으로 코로나19백신 접종 이후 다발경화증 발생 위험에 대한 역학적 분석을 수행함.
- ▶ 자기-대조환자군(self-controlled case series) 연구설계를 적용하여 코로나19백신과 다발경화증 간의 연관성 평가를 수행하였음. 코로나19백신 접종 이후 270일을 관찰기간으로 하고 위험구간을 접종 후 1~30일 또는 1~60일로 설정하였을 때의 발생위험은 대조구간에 비해 각각 0.91배와 0.71배로 나타났으며, 통계적으로 유의하지 않았음.
- ▶ 다발경화증 발생 환자의 조작적 정의를 다양하게 설정하여 민감도 분석을 수행하였을 때에도 코로나19백신 접종 후 다발경화증 발생위험의 증가는 관찰되지 않았음. 성별, 연령, 발생 이전 최근에 접종받은 백신의 종류, 동반질환점수에 따른 소그룹분석 결과에서도 마찬가지로 통계적 유의성이 나타나지 않았음.

*Keywords: 코로나19백신, 다발경화증, 자기-대조 환자군 연구*

## 1. 연구 방법

### (1) 연구목적

- 우리나라 인구에서 코로나19 백신 접종 후 다발경화증(Multiple Sclerosis, MS)의 발생위험이 증가하는지 평가하고자 함.

### (2) 자료원

- 본 연구에서는 질병관리청 코로나19 접종 등록 정보(2021.02.26.~2022.8.31)와 국민건강보험공단의 청구 데이터베이스(2002.01.01.~2022.8.31.) 연계 자료원을 활용함.
- 연계 자료원에서 활용 가능한 접종기록 및 의료 이용 기록 가운데 분석에 필요한 정보를 추출하여 분석 데이터셋을 구축함.

### (3) 연구대상

- 다음 조건을 모두 만족하는 환자를 연구대상으로 선정하였음.

- 제1차 코로나19백신 접종 당일 행정연령(출생년도 기준) 기준 18-64세 이상
- 2021년 2월 26일부터 2021년 12월 4일까지 코로나19백신 1차 접종자
- 2021년 2월 27일부터 2022년 8월 31일까지 다발경화증으로 진단받은 환자

- 연구대상 가운데 다음 기준에 해당하는 사람은 제외하였음.

- 외국인
- 코로나19백신 임상시험 대상자
- 국외접종자 (1, 2차 접종 한 번이라도 국외 접종인 경우)
- 동일 차수에 2회 이상 접종한 사람

#### (4) 노출

- 관찰 기간 내 모든 종류 및 차수의 코로나19백신 접종을 노출로 정의하였음.
- 이때 분석대상 백신의 종류 및 권장 접종 간격은 표 1과 같음.

표 1. 코로나19백신 종류별 권장 접종 차수 및 접종 간격

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

#### (5) 관심 질환

- 본 연구에서는 다발경화증 발생 환자를 1차 코로나19백신 접종 후 다음 조건을 만족하는 환자를 다발경화증으로 정의함.

- 의료기관을 방문한 입원 또는 외래 환자 중 모든 주·부상병에 MS 진단명(ICD-10 code: G35)으로 진단받은 환자
- MS 진단명으로 의료기관 최초 방문일 이후 30일 이내 명세서에 관련 disease modifying therapy (DMT, 표 2)를 받은 환자
- MS 진단명으로 의료기관을 방문하기 14일 이전 또는 이후 자기공명영상진단(Magnetic resonance imaging, MRI) (표 3)을 받은 환자
- G35 진단일로부터 3개월 이내 산정특례코드(V022)를 부여받은 환자

표 2. MS 관련 disease modifying therapies 약물 목록

WHO-ATC	성분명	제품명	주성분코드
L03AB07	interferon beta-1a	레비프프리필드주사22마이크로그램(제조합인간인터페론베타1a)_(22µg/0.5mL)	175730BIJ
L03AB07	interferon beta-1a	레비프프리필드주사44마이크로그램(제조합인간인터페론베타1a)_(44µg/0.5mL)	175732BIJ
L03AB07	interferon beta-1a	아보넥스펜주(인터페론베타-1a, 유전자재조합)_(30µg/0.5mL)	175731BIJ
L03AB08	interferon beta-1b	베타페론주사(인터페론베타-1b, 유전자재조합)_(9.6MI.U/1병)	175801BIJ

L03AB13	peginterferon beta-1a	플레그리디펜주125마이크로그램(페그인터페론베타-1a, 유전자재조합)_ (0.125mg/0.5mL)	654403BIJ
L03AX13	glatiramer acetate	코팍손프리필드주40mg/1ml(글라티라머아세트산염)_ (40mg/1mL)	429131BIJ
L04AA23	natalizumab	티사브리주(나탈리주맙)_ (0.3g/15mL)	622530BIJ
L04AA27	fingolimod hydrochloride	피타렉스캡슐0.5밀리그램(핀골리모드염산염)_ (0.56mg/1캡슐)	615201ACH
L04AA31	teriflunomide	오바지오필름코팅정14밀리그램(테리플루노마이드)_ (14mg/1정)	624701ATB
L04AA34	alemtuzumab	렘트라다주(알렘투주맙)(단클론항체, 유전자재조합)_ (12mg/1병)	558902BIJ
L04AA40	cladribine	마벤클라드정(클라드리빈)_ (10mg/1정)	134801ATB
L04AX07	dimethyl fumarate	텍피데라캡슐120밀리그램(디메틸푸마르산염)_ (0.12g/1캡슐)	648901ACH
L04AX07	dimethyl fumarate	텍피데라캡슐240밀리그램(디메틸푸마르산염)_ (0.24g/1캡슐)	648902ACH
L03AB13	peginterferon beta-1a	플레그리디펜주스타터팩(페그인터페론베타-1a, 유전자재조합)_ (0.157mg/1팩)	654404BIJ

표 3. MS 관련 MRI 수가코드 목록

수가코드	행위명
HI101	자기공명영상진단-기본검사-뇌-일반-촬영료 등
HI201	자기공명영상진단-기본검사-뇌-조영제 주입 전·후 촬영 판독-촬영료 등
HI301	자기공명영상진단-기본검사-뇌-일반-중재적시술유도제2회부터-촬영료 등
HI401	자기공명영상진단-기본검사-뇌-제한적 MRI(방사선 치료범위 및 위치결정 등)-촬영료 등
HI501	자기공명영상진단-기본검사-뇌-3차원자기공명영상을 실시한 경우-촬영료 등

○ 관심질환 발생 환자 가운데 다음 기준에 해당하는 사람은 제외하였음.

- 확인된 다발경화증 발생 이전 2년 이내 주상병 또는 모든 부상병에 아래 질환의 이력이 있는 환자
  - 중추신경계통의 탈수초질환에서의 급성횡단척수염(G37.3)
  - 급성과중성뇌염(G04.0)
  - 뇌염/척수염 및 뇌척수염(G04)
  - 기타 뇌염, 척수염 및 뇌척수염(G04.8)
  - 상세불명의 뇌염, 척수염 및 뇌척수염(G04.9)
  - 달리 분류된 질환에서의 뇌염, 척수염 및 뇌척수염(G05.\* 전체)
  - 다발경화증(G35)
  - 시신경척수염(G36.0)
  - 시신경염(H46)
  - 달리 분류된 질환에서의 안구후시신경염(H48.1)
- 확인된 다발경화증 발생 이전 28일 이내 코로나19 확진 환자

(6) 연구 설계 및 분석 방법

○ 기술분석

- 분석에 포함된 다발경화증 환자의 연령, 성별, 보험 종류 등 인구사회학적 특성과 접종 특성에 따른 기술분석을 수행함.
- 위험구간에 다발경화증이 발생한 환자와 대조구간에 발생한 환자의 인구사회학적 특성 및 접종 특성에 통계적으로 유의한 차이가 있는지 카이제곱검정 및 피셔(Fisher)의 정확검정을 이용하여 검정하였음.

○ 연관성 분석

- 본 연구에서는 다발경화증으로 진단받은 환자들을 대상으로 발생위험 평가를 위하여 자기-대조환자군연구(Self-Controlled Case Series, SCCS)를 수행함.

① 일차 분석(Primary analysis)

- 연구기간 내 코로나19백신을 접종받았으면서 1차 접종으로부터 270일(관찰기간) 이내에 다발경화증로 진단받은 환자를 대상으로 조건부 포아송 회귀분석을 이용하여 예방접종 후 위험 구간에서 다발경화증의 발생률을 관찰 기간 내 대조구간에서의 다발경화증 발생률과 비교함으로써 incidence rate ratio (IRR)를 산출함. 이때 위험구간은 1차, 2차 접종 모두 접종 후 1~30일로 동일하게 설정함.
- MS 발생일은 연구 기간 내 첫 MS 진단일로 정의함.
- 만일 관찰기간 내 사망한 경우 사망 시점에 추적관찰을 종료하여 분석함.



그림 3. 코로나19백신과 다발경화증 발생 연관성 분석 SCCS 도식.

② 소그룹분석(Subgroup analysis)

- 인구학적 특성 및 다발경화증 발생에 영향을 미칠 가능성이 있는 특성에 따라 군을 나누어 소그룹분석을 실시함. 이때 소그룹분석에 이용된 특성은 다음과 같음.

a) 연령군: 18-34세 / 35-49세 / 50-64세

b) 성별: 남성 / 여성

c) 다발경화증 진단일 이전 가장 최근에 접종받은 백신 종류: 아스트라제네카(AstraZeneca)백신 / 화이자(Pfizer-BioNTech)백신 / 모더나(Moderna)백신 / 얀센(Janssen)백신 / 노바백스(Novavax)

d) 기저질환: 동반상병지수(Charlson comorbidity index) 5점 이상과 미만

③ 민감도 분석(Sensitivity analysis)

- 기존 다발경화증 진단 조건에서 MRI 검사일 기준을 다음과 같이 변경하였을 때, 만족하는 대상으로 민감도 분석을 수행함.

a) MS 진단일과 MRI 검진일이 동일한 환자만을 포함

b) MS 진단명으로 의료기관을 방문하기 14일 이전 또는 이후 MRI 검진을 받은 환자들에서 진단일과 검진일 중 빠른 날을 MS 발생일로 정의함

## 2. 분석 결과

### 가. 주요 분석 결과

#### (1) 연구 대상자 산출

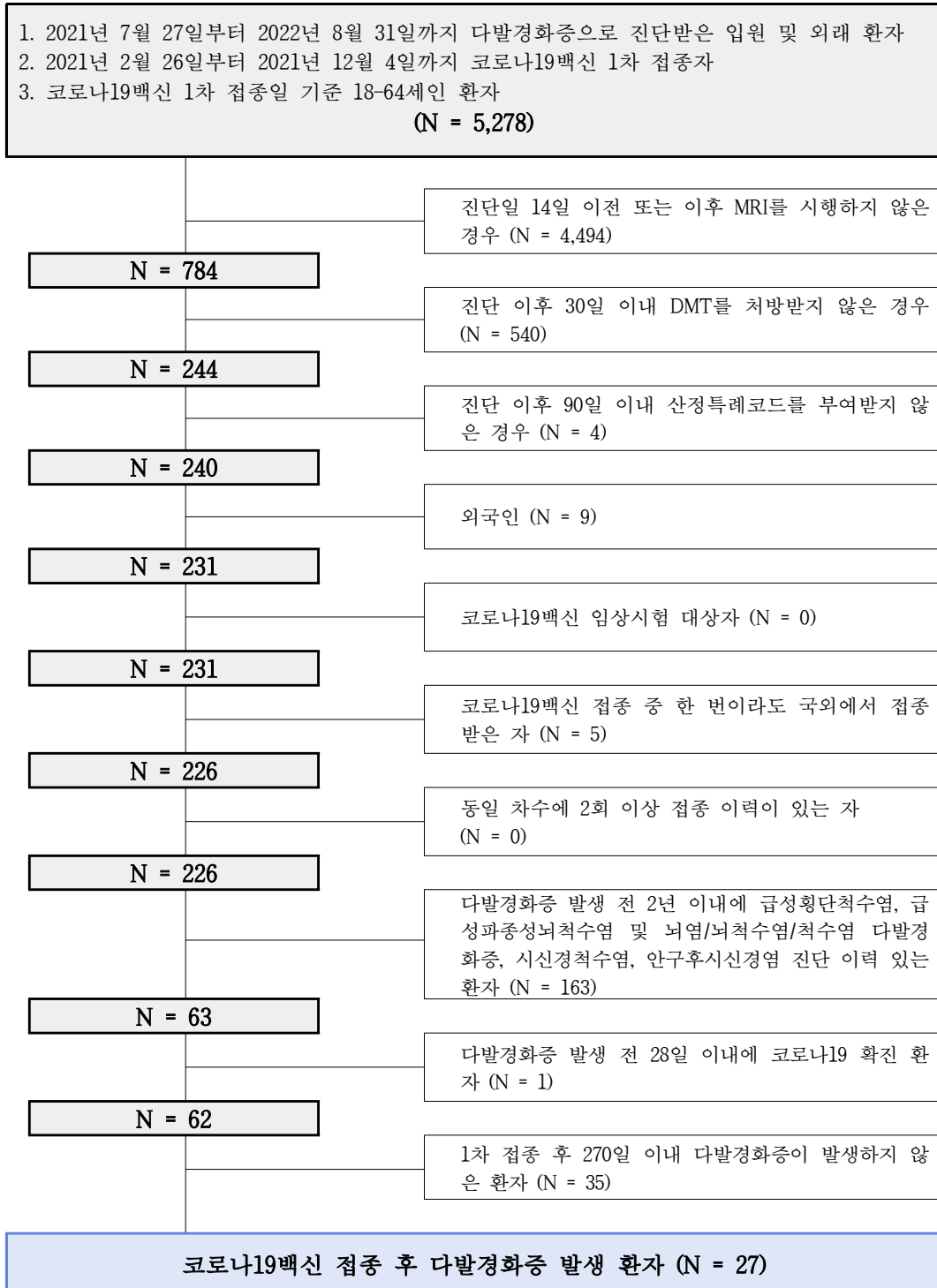


그림 4. 코로나19백신과 MS 간의 연관성 분석을 위한 연구대상자 선정 Flow chart.



(2) 인구학적 특성

표 7. 코로나19백신 접종 후 MS 발생 환자의 인구학적 특성

Characteristics	N	(%)
<b>Total</b>	27	(100.0%)
<b>Age</b>		
18-34	14	(51.9%)
35-49	12	(44.4%)
50-64	1	(3.70%)
<b>Gender</b>		
Male	9	(33.3%)
Female	18	(66.7%)
<b>Months of 1st vaccination</b>		
February	0	(0.0%)
March	0	(0.0%)
April	0	(0.0%)
May	0	(0.0%)
June	2	(7.4%)
July	2	(7.4%)
August	8	(29.6%)
September	14	(51.9%)
October	1	(3.7%)
November	0	(0.0%)
December	0	(0.0%)
<b>Insurance type</b>		
Health insurance	26	(96.3%)
Medical aid	1	(3.7%)
<b>Vaccine product immediately preceding to initial MS code</b>		
AstraZeneca	0	(0.0%)
Pfizer-BioNTech	19	(70.4%)
Moderna	8	(29.6%)
Janssen	0	(0.0%)
Novavax	0	(0.0%)
<b>Vaccine doses (1st dose)</b>		
AstraZeneca	0	(0.0%)
Pfizer-BioNTech	19	(70.4%)
Moderna	6	(22.2%)
Janssen	2	(7.4%)
<b>Vaccine doses (2nd dose)</b>		
AstraZeneca	0	(0.0%)
Pfizer-BioNTech	18	(66.7%)
Moderna	6	(22.2%)
Novavax	0	(0.0%)
Not vaccinated	3	(11.1%)
<b>Vaccine doses (3rd dose)</b>		
AstraZeneca	0	(0.0%)
Pfizer-BioNTech	7	(26.0%)
Moderna	2	(7.4%)
Novavax	0	(0.0%)
Not vaccinated	18	(66.7%)
<b>Vaccination status on the date of MS diagnosis</b>		
1st dose	1	(3.7%)
2nd dose	19	(70.4%)
3rd dose	7	(25.9%)
<b>Vaccination status during the entire study period</b>		
1st dose only	2	(7.4%)
Fully vaccinated	20	(74.1%)
Extra vaccinated	5	(18.5%)

(3) 위험구간 및 대조구간에서 다발경화증이 발생한 환자의 인구학적 특성

표 8. 코로나19백신 접종 후 MS 발생 환자 특성 (위험구간: 30일)

Characteristics	30 days risk interval				p
	Cases in risk interval		Cases in control interval		
	N	(%)	N	(%)	
<b>Total</b>	6	(100.0%)	21	(100.0%)	
<b>Age</b>					
18-34	2	(33.3%)	12	(57.1%)	0.5063
35-49	4	(66.7%)	8	(38.1%)	
50-64	0	(0.0%)	1	(4.8%)	
<b>Gender</b>					
Male	3	(50.0%)	6	(28.6%)	0.3673
Female	3	(50.0%)	15	(71.4%)	
<b>Months of 1st vaccination</b>					
February	0	(0.0%)	0	(0.0%)	0.9053
March	0	(0.0%)	0	(0.0%)	
April	0	(0.0%)	0	(0.0%)	
May	0	(0.0%)	0	(0.0%)	
June	1	(16.7%)	1	(4.8%)	
July	0	(0.0%)	2	(9.5%)	
August	2	(33.3%)	6	(28.6%)	
September	3	(50.0%)	11	(52.4%)	
October	0	(0.0%)	1	(4.8%)	
November	0	(0.0%)	0	(0.0%)	
December	0	(0.0%)	0	(0.0%)	
<b>Insurance type</b>					
Health insurance	6	(100.0%)	20	(95.2%)	>.9999
Medical aid	0	(0.0%)	1	(4.8%)	
<b>Vaccine doses (1st dose)</b>					
AstraZeneca	0	(0.0%)	0	(0.0%)	0.2209
Pfizer-BioNTech	5	(83.3%)	14	(66.7%)	
Moderna	0	(0.0%)	6	(28.6%)	
Janssen	1	(16.7%)	1	(4.8%)	
<b>Vaccine doses (2nd dose)</b>					
AstraZeneca	0	(0.0%)	0	(0.0%)	0.3611
Pfizer-BioNTech	5	(83.3%)	13	(61.9%)	
Moderna	0	(0.0%)	6	(28.6%)	
Novavax	0	(0.0%)	0	(0.0%)	
Not vaccinated	1	(16.7%)	2	(9.5%)	
<b>Vaccine doses (3rd dose)</b>					
AstraZeneca	0	(0.0%)	0	(0.0%)	0.5803
Pfizer-BioNTech	1	(16.7%)	6	(28.6%)	
Moderna	1	(16.7%)	1	(4.8%)	
Novavax	0	(0.0%)	0	(0.0%)	
Not vaccinated	4	(66.7%)	14	(66.7%)	
<b>Vaccine product immediately preceding to initial MS code</b>					
AstraZeneca	0	(0.0%)	0	(0.0%)	0.6334
Pfizer-BioNTech	5	(83.3%)	14	(66.7%)	
Moderna	1	(16.7%)	7	(33.3%)	
Janssen	0	(0.0%)	0	(0.0%)	
Novavax	0	(0.0%)	0	(0.0%)	
<b>Vaccination status</b>					
1 <sup>st</sup> dose only	0	(0.0%)	1	(4.8%)	>.9999
Fully vaccinated	5	(83.3%)	14	(66.7%)	
Extra vaccinated	1	(16.7%)	6	(28.6%)	
<b>Charlson comorbidity index</b>					
0-5	2	(33.3%)	12	(57.1%)	0.3845
+ 5	4	(66.7%)	9	(42.9%)	

표 9. 코로나19백신 접종 후 MS 발생 환자 특성 (위험구간: 60일)

Characteristics	60 days risk interval				<i>p</i>
	Cases in risk interval		Cases in control interval		
	N	(%)	N	(%)	
<b>Total</b>	9	(100.0%)	18	(100.0%)	
<b>Age</b>					
18-34	5	(59.6%)	9	(50.0%)	>.9999
35-49	4	(44.4%)	8	(44.4%)	
50-64	0	(0.0%)	1	(5.6%)	
<b>Gender</b>					
Male	4	(44.4%)	5	(27.8%)	0.4228
Female	5	(45.6%)	13	(77.2%)	
<b>Months of 1st vaccination</b>					
February	0	(0.0%)	0	(0.0%)	>.9999
March	0	(0.0%)	0	(0.0%)	
April	0	(0.0%)	0	(0.0%)	
May	0	(0.0%)	0	(0.0%)	
June	1	(11.1%)	1	(5.6%)	
July	0	(0.0%)	2	(11.1%)	
August	3	(33.3%)	5	(27.8%)	
September	5	(55.6%)	9	(50.0%)	
October	0	(0.0%)	1	(5.6%)	
November	0	(0.0%)	0	(0.0%)	
December	0	(0.0%)	0	(0.0%)	
<b>Insurance type</b>					
Health insurance	8	(48.9%)	18	(100.0%)	0.3333
Medical aid	1	(11.1%)	0	(0.0%)	
<b>Vaccine doses (1st dose)</b>					
AstraZeneca	0	(0.0%)	0	(0.0%)	0.6651
Pfizer-BioNTech	7	(77.8%)	12	(66.7%)	
Moderna	1	(11.1%)	5	(27.8%)	
Janssen	1	(11.1%)	1	(5.6%)	
<b>Vaccine doses (2nd dose)</b>					
AstraZeneca	0	(0.0%)	0	(0.0%)	0.8218
Pfizer-BioNTech	7	(77.8%)	11	(61.1%)	
Moderna	1	(11.1%)	5	(27.8%)	
Novavax	0	(0.0%)	0	(0.0%)	
Not vaccinated	1	(11.1%)	2	(11.1%)	
<b>Vaccine doses (3rd dose)</b>					
AstraZeneca	0	(0.0%)	0	(0.0%)	>.9999
Pfizer-BioNTech	2	(22.2%)	5	(27.8%)	
Moderna	1	(11.1%)	1	(5.6%)	
Novavax	0	(0.0%)	0	(0.0%)	
Not vaccinated	6	(66.7%)	12	(66.7%)	
<b>Vaccine product immediately preceding to initial MS code</b>					
AstraZeneca	0	(0.0%)	0	(0.0%)	0.6758
Pfizer-BioNTech	7	(77.8%)	12	(66.7%)	
Moderna	2	(22.2%)	6	(33.3%)	
Janssen	0	(0.0%)	0	(0.0%)	
Novavax	0	(0.0%)	0	(0.0%)	
<b>Vaccination status</b>					
1 <sup>st</sup> dose only	0	(0.0%)	1	(5.6%)	>.9999
Fully vaccinated	6	(66.7%)	11	(61.1%)	
Extra vaccinated	3	(33.3%)	6	(33.3%)	
<b>Charlson comorbidity index</b>					
0-5	3	(33.3%)	11	(61.1%)	0.2365
+ 5	6	(66.7%)	7	(38.9%)	

#### (4) SCCS 분석 결과

표 10. 코로나19백신 접종 후 MS 발생위험에 대한 SCCS 분석 결과

Period	30 days risk interval		60 days risk interval	
	N	Incidence rate ratio (95% CI)	N	Incidence rate ratio (95% CI)
Total	27	-	27	-
Risk interval	6	0.91 (0.36-2.27)	9	0.71 (0.36-1.59)
Control interval	21	Ref	18	Ref

#### (5) 소그룹분석 결과

표 11. 코로나19백신 접종 후 MS 발생위험에 대한 소그룹분석 결과

Characteristics	Period	30 days risk interval		60 days risk interval	
		N	IRR* (95% CI <sup>‡</sup> )	N	IRR (95% CI)
<b>Gender</b>					
Male	RI <sup>  </sup>	3	1.70 (0.41-6.97)	4	1.18 (0.31-4.45)
	CI <sup>¶</sup>	6	Ref	5	Ref
Female	RI	3	0.61 (0.18-2.13)	5	0.54 (0.19-1.50)
	CI	15	Ref	13	Ref
<b>Age</b>					
18-34	RI	2	0.54 (0.11-2.47)	5	0.84 (0.28-2.54)
	CI	12	Ref	9	Ref
35-49	RI	4	1.65 (0.50-5.37)	4	0.71 (0.23-2.23)
	CI	8	Ref	8	Ref
50-64	RI	0	-	0	-
	CI	1	Ref	1	Ref
<b>Vaccine product immediately preceding to initial MS code</b>					
AstraZeneca	RI	0	-	0	-
	CI	0	Ref	0	Ref
Pfizer-BioNTech	RI	5	1.08 (0.38-3.07)	7	0.78 (0.30-2.00)
	CI	14	Ref	12	Ref
Moderna	RI	1	0.52 (0.06-4.19)	2	0.56 (0.12-2.69)
	CI	7	Ref	6	Ref
Janssen	RI	0	-	0	-
	CI	0	Ref	0	Ref
Novavax	RI	0	-	0	-
	CI	0	Ref	0	Ref
<b>Charlson Comorbidity Index</b>					
0-5	RI	2	0.50 (0.11-2.31)	3	0.36 (0.10-1.37)
	CI	12	Ref	11	Ref
+ 5	RI	4	1.52 (0.48-4.83)	6	1.32 (0.48-3.64)
	CI	9	Ref	7	Ref

\*IRR: Incidence rate ratio.

‡95% CI: 95% Confidence interval.

|| RI: Risk interval.

¶ CI: Control interval.

## 나. 민감도 분석-a 결과

### (1) 연구 대상자 산출

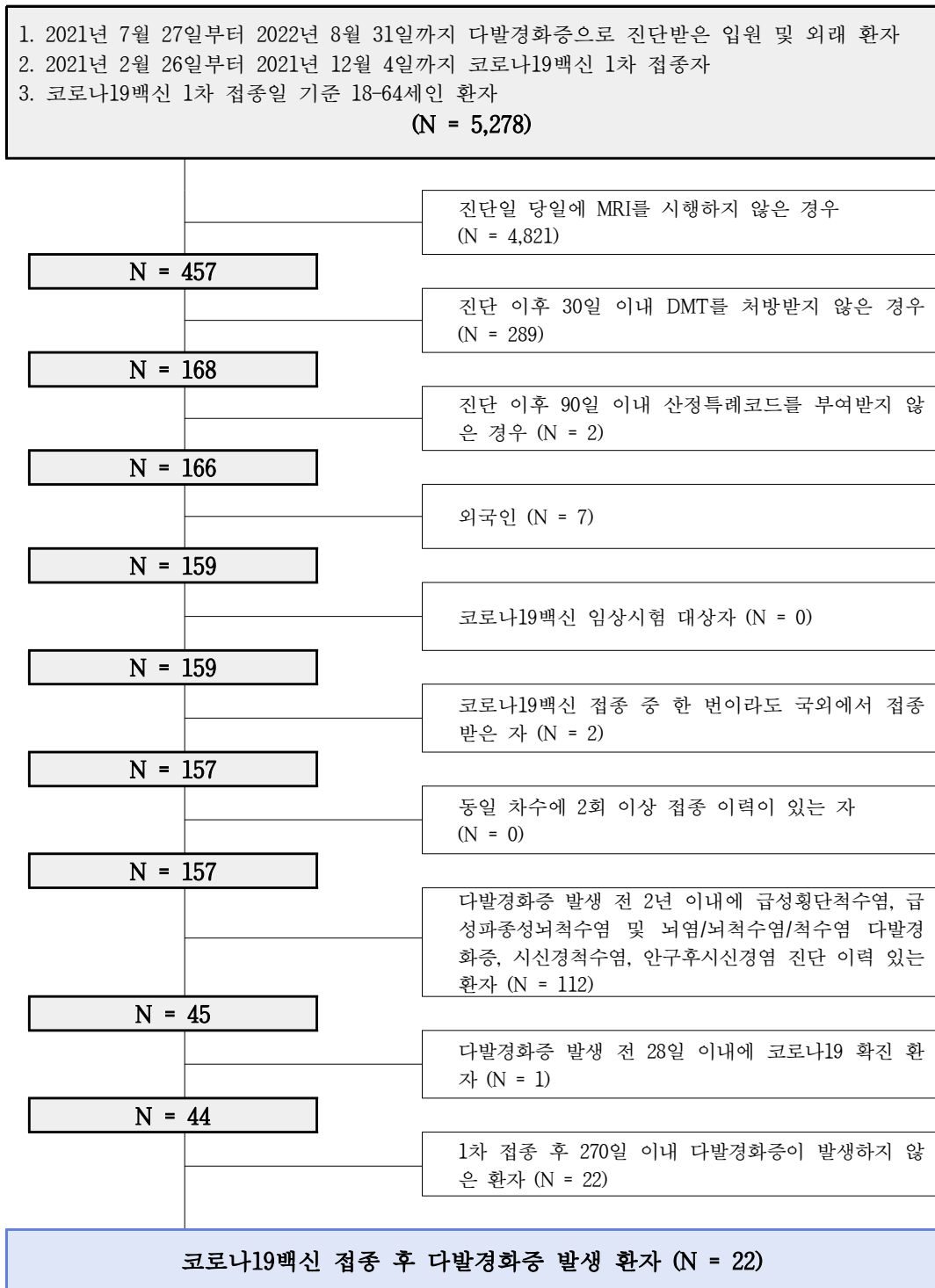


그림 5. 코로나19백신과 MS 간의 연관성 분석을 위한 연구대상자 선정 Flow chart (민감도 분석-a).

(2) 인구학적 특성

표 12. 코로나19백신 접종 후 MS 발생 환자의 인구학적 특성 (민감도 분석-a)

Characteristics	N	(%)
<b>Total</b>	22	(100.0%)
<b>Age</b>		
18-34	13	(59.1%)
35-49	8	(36.4%)
50-64	1	(4.6%)
<b>Gender</b>		
Male	7	(31.8%)
Female	15	(68.2%)
<b>Months of 1st vaccination</b>		
February	0	(0.0%)
March	0	(0.0%)
April	0	(0.0%)
May	0	(0.0%)
June	1	(4.6%)
July	2	(9.1%)
August	7	(31.8%)
September	12	(54.6%)
October	0	(0.0%)
November	0	(0.0%)
December	0	(0.0%)
<b>Insurance type</b>		
Health insurance	21	(95.5%)
Medical aid	1	(4.6%)
<b>Vaccine product immediately preceding to initial MS code</b>		
AstraZeneca	0	(0.0%)
Pfizer-BioNTech	16	(72.7%)
Moderna	6	(27.3%)
Janssen	0	(0.0%)
Novavax	0	(0.0%)
<b>Vaccine doses (1st dose)</b>		
AstraZeneca	0	(0.0%)
Pfizer-BioNTech	16	(72.7%)
Moderna	5	(22.7%)
Janssen	1	(4.6%)
<b>Vaccine doses (2nd dose)</b>		
AstraZeneca	0	(0.0%)
Pfizer-BioNTech	16	(72.7%)
Moderna	5	(22.7%)
Novavax	0	(0.00%)
Not vaccinated	1	(4.6%)
<b>Vaccine doses (3rd dose)</b>		
AstraZeneca	0	(0.0%)
Pfizer-BioNTech	6	(27.3%)
Moderna	1	(4.3%)
Novavax	0	(0.0%)
Not vaccinated	15	(68.2%)
<b>Vaccination status on the date of MS diagnosis</b>		
1st dose	0	(0.0%)
2nd dose	16	(72.7%)
3rd dose	6	(27.3%)
<b>Vaccination status during the entire study period</b>		
1st dose only	1	(4.6%)
Fully vaccinated	16	(72.7%)
Extra vaccinated	5	(22.7%)

(3) 위험구간 및 대조구간에서 다발경화증이 발생한 환자의 인구학적 특성

표 13. 민감도 분석-a에서 코로나19백신 접종 후 MS 발생 환자 특성 (위험구간: 30일)

Characteristics	30 days risk interval				<i>p</i>
	Cases in risk interval		Cases in control interval		
	N	(%)	N	(%)	
<b>Total</b>	4	(100.0%)	18	(100.0%)	
<b>Age</b>					
18-34	2	(50.0%)	11	(61.1%)	0.6872
35-49	2	(50.0%)	6	(33.3%)	
50-64	0	(0.0%)	1	(5.6%)	
<b>Gender</b>					
Male	2	(50.0%)	5	(27.8%)	0.5643
Female	2	(50.0%)	13	(72.2%)	
<b>Months of 1st vaccination</b>					
February	0	(0.0%)	0	(0.0%)	0.7895
March	0	(0.0%)	0	(0.0%)	
April	0	(0.0%)	0	(0.0%)	
May	0	(0.0%)	0	(0.0%)	
June	0	(0.0%)	1	(5.6%)	
July	0	(0.0%)	2	(11.1%)	
August	2	(50.0%)	5	(27.8%)	
September	2	(50.0%)	10	(55.6%)	
October	0	(0.0%)	0	(0.0%)	
November	0	(0.0%)	0	(0.0%)	
December	0	(0.0%)	0	(0.0%)	
<b>Insurance type</b>					
Health insurance	4	(100.0%)	17	(94.4%)	>.9999
Medical aid	0	(0.0%)	1	(5.6%)	
<b>Vaccine doses (1st dose)</b>					
AstraZeneca	0	(0.0%)	0	(0.0%)	0.6172
Pfizer-BioNTech	4	(100.0%)	12	(66.7%)	
Moderna	0	(0.0%)	5	(27.8%)	
Janssen	0	(0.0%)	1	(5.6%)	
<b>Vaccine doses (2nd dose)</b>					
AstraZeneca	0	(0.0%)	0	(0.0%)	0.6172
Pfizer-BioNTech	4	(100.0%)	12	(66.7%)	
Moderna	0	(0.0%)	5	(27.8%)	
Novavax	0	(0.0%)	0	(0.0%)	
Not vaccinated	0	(0.0%)	1	(5.6%)	
<b>Vaccine doses (3rd dose)</b>					
AstraZeneca	0	(0.0%)	0	(0.0%)	0.4115
Pfizer-BioNTech	0	(0.0%)	6	(33.3%)	
Moderna	0	(0.0%)	1	(5.6%)	
Novavax	0	(0.0%)	0	(0.0%)	
Not vaccinated	4	(100.0%)	11	(61.1%)	
<b>Vaccine product immediately preceding to initial MS code</b>					
AstraZeneca	0	(0.0%)	0	(0.0%)	0.6172
Pfizer-BioNTech	4	(100.0%)	12	(66.7%)	
Moderna	0	(0.0%)	6	(33.3%)	
Janssen	0	(0.0%)	0	(0.0%)	
Novavax	0	(0.0%)	0	(0.0%)	
<b>Vaccination status</b>					
1st dose only	0	(0.0%)	0	(0.0%)	0.5407
Fully vaccinated	4	(100.0%)	11	(61.1%)	
Extra vaccinated	0	(0.0%)	7	(38.9%)	
<b>Charlson comorbidity index</b>					
0-5	2	(50.0%)	10	(55.6%)	>.9999
+ 5	2	(50.0%)	8	(44.4%)	

표 14. 민감도 분석-a에서 코로나19백신 접종 후 MS 발생 환자 특성 (위험구간: 60일)

Characteristics	60 days risk interval				<i>p</i>
	Cases in risk interval		Cases in control interval		
	N	(%)	N	(%)	
<b>Total</b>	7	(100.0%)	15	(100.0%)	
<b>Age</b>					
18-34	5	(71.4%)	8	(53.33%)	0.7652
35-49	2	(28.6%)	6	(40.00%)	
50-64	0	(0.0%)	1	(6.67%)	
<b>Gender</b>					
Male	3	(42.9%)	4	(26.67%)	0.6302
Female	4	(57.1%)	11	(73.33%)	
<b>Months of 1st vaccination</b>					
February	0	(0.0%)	0	(0.0%)	0.8781
March	0	(0.0%)	0	(0.0%)	
April	0	(0.0%)	0	(0.0%)	
May	0	(0.0%)	0	(0.0%)	
June	0	(0.0%)	1	(6.7%)	
July	0	(0.0%)	2	(13.3%)	
August	3	(42.9%)	4	(26.7%)	
September	4	(57.1%)	8	(66.7%)	
October	0	(0.0%)	0	(0.0%)	
November	0	(0.0%)	0	(0.0%)	
December	0	(0.0%)	0	(0.0%)	
<b>Insurance type</b>					
Health insurance	6	(85.7%)	15	(100.0%)	0.3182
Medical aid	1	(14.3%)	0	(0.0%)	
<b>Vaccine doses (1st dose)</b>					
AstraZeneca	0	(0.0%)	0	(0.0%)	0.7439
Pfizer-BioNTech	6	(85.7%)	10	(66.7%)	
Moderna	1	(14.3%)	4	(26.7%)	
Janssen	0	(0.0%)	1	(6.67%)	
<b>Vaccine doses (2nd dose)</b>					
AstraZeneca	0	(0.0%)	0	(0.0%)	0.7439
Pfizer-BioNTech	6	(85.7%)	10	(66.7%)	
Moderna	1	(14.3%)	4	(26.7%)	
Novavax	0	(0.0%)	0	(0.0%)	
Not vaccinated	0	(0.0%)	1	(6.7%)	
<b>Vaccine doses (3rd dose)</b>					
AstraZeneca	0	(0.0%)	0	(0.0%)	0.7359
Pfizer-BioNTech	1	(14.3%)	5	(33.3%)	
Moderna	0	(0.0%)	1	(6.7%)	
Novavax	0	(0.0%)	0	(0.0%)	
Not vaccinated	6	(85.7%)	9	(60.0%)	
<b>Vaccine product immediately preceding to initial MS code</b>					
AstraZeneca	0	(0.0%)	0	(0.0%)	0.6158
Pfizer-BioNTech	6	(85.7%)	10	(66.7%)	
Moderna	1	(14.3%)	5	(33.4%)	
Janssen	0	(0.0%)	0	(0.0%)	
Novavax	0	(0.0%)	0	(0.0%)	
<b>Vaccination status</b>					
1 <sup>st</sup> dose only	0	(0.0%)	0	(0.0%)	0.3501
Fully vaccinated	6	(85.7%)	9	(60.0%)	
Extra vaccinated	1	(14.3%)	6	(40.0%)	
<b>Charlson comorbidity index</b>					
0-5	3	(42.9%)	9	(60.0%)	0.6517
+ 5	4	(57.1%)	6	(40.0%)	



(4) SCCS 분석 결과

표 15. 민감도 분석-a에서 코로나19백신 접종 후 MS 발생위험에 대한 SCCS 분석 결과

Period	30 days risk interval		60 days risk interval	
	N	Incidence rate ratio (95% CI)	N	Incidence rate ratio (95% CI)
Total	22	-	22	-
Risk interval	4	0.69 (0.22-2.10)	7	0.65 (0.25-1.64)
Control interval	18	Ref	15	Ref

(5) 소그룹분석 결과

표 16. 민감도 분석-a에서 코로나19백신 접종 후 MS 발생위험에 대한 소그룹분석 결과

Characteristics	Period	30 days risk interval		60 days risk interval	
		N	IRR* (95% CI <sup>†</sup> )	N	IRR (95% CI)
<b>Gender</b>					
Male	RI <sup>‡</sup>	2	1.34 (0.25-7.14)	3	1.09 (0.23-5.17)
	CI <sup>§</sup>	5	Ref	4	Ref
Female	RI	2	0.46 (0.10-2.13)	4	0.49 (0.15-1.60)
	CI	13	Ref	11	Ref
<b>Age</b>					
18-34	RI	2	0.58 (0.12-2.71)	5	0.92 (0.29-2.90)
	CI	11	Ref	8	Ref
35-49	RI	2	1.05 (0.20-5.49)	2	0.45 (0.09-2.33)
	CI	6	Ref	6	Ref
50-64	RI	0	-	0	-
	CI	1	Ref	1	Ref
<b>Vaccine product immediately preceding to initial MS code</b>					
AstraZeneca	RI	0	-	0	-
	CI	0	Ref	0	Ref
Pfizer-BioNTech	RI	4	0.97 (0.29-3.23)	6	0.77 (0.26-2.24)
	CI	12	Ref	10	Ref
Moderna	RI	0	-	1	0.34 (0.04-3.04)
	CI	6	Ref	5	Ref
Janssen	RI	0	-	0	-
	CI	0	Ref	0	Ref
Novavax	RI	0	-	0	-
	CI	0	Ref	0	Ref
<b>Charlson Comorbidity Index</b>					
0-5	RI	2	0.57 (0.12-2.78)	3	0.41 (0.10-1.65)
	CI	10	Ref	9	Ref
+ 5	RI	2	0.84 (0.17-4.12)	4	1.05 (0.30-3.66)
	CI	8	Ref	6	Ref

\*IRR: Incidence rate ratio.

<sup>†</sup>95% CI: 95% Confidence interval.

<sup>‡</sup>RI: Risk interval.

<sup>§</sup>CI: Control interval.

## 다. 민감도 분석-b 결과

### (1) 연구 대상자 산출

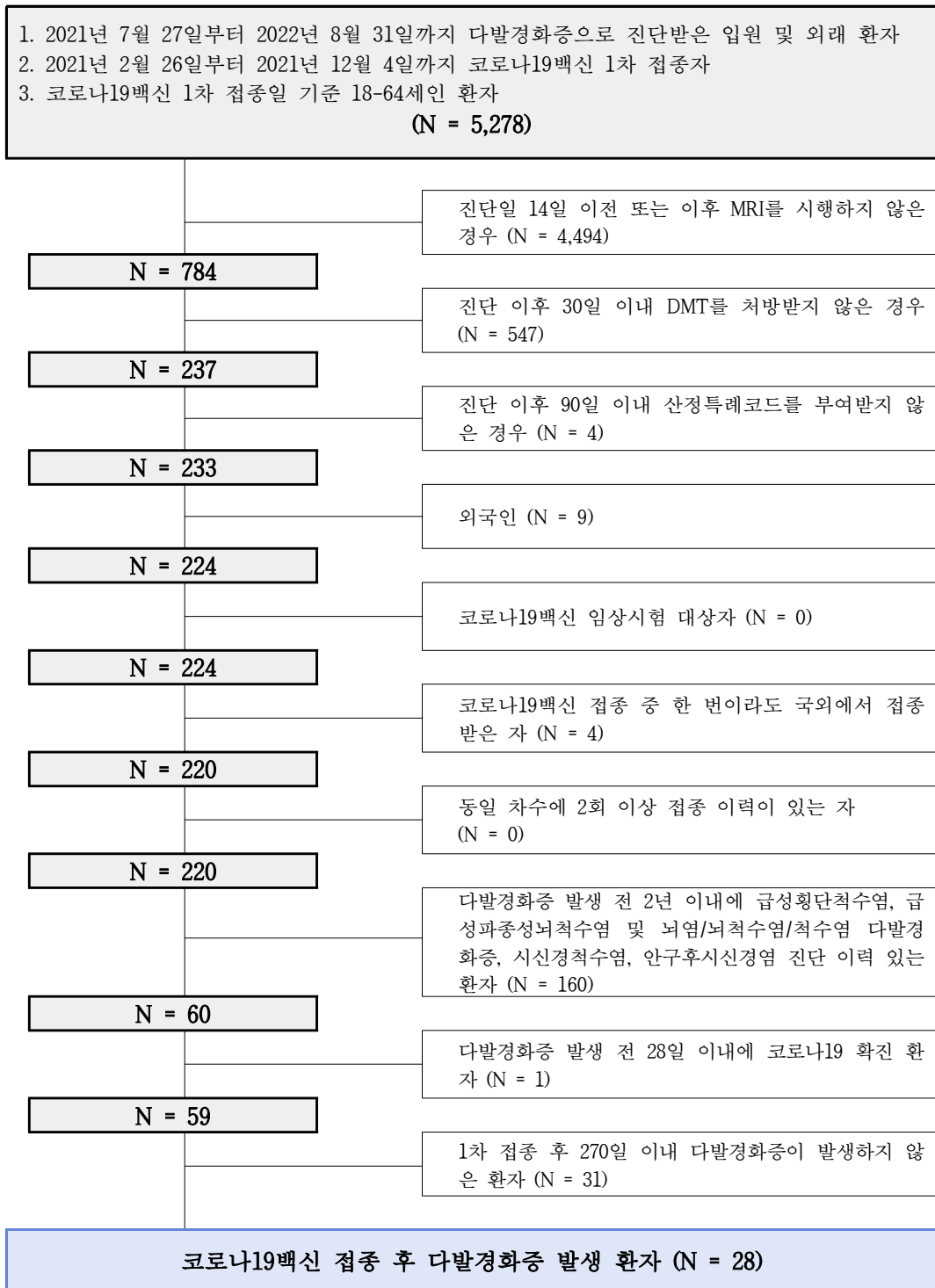


그림 6. 코로나19백신과 MS 간의 연관성 분석을 위한 연구대상자 선정 Flow chart (민감도 분석-b).

(2) 인구학적 특성

표 17. 민감도 분석-b에서 코로나19백신 접종 후 MS 발생 환자의 인구학적 특성

Characteristics	N	(%)
<b>Total</b>	28	(100.0%)
<b>Age</b>		
18-34	14	(50.0%)
35-49	13	(46.4%)
50-64	1	(3.6%)
<b>Gender</b>		
Male	10	(35.7%)
Female	18	(64.3%)
<b>Months of 1st vaccination</b>		
February	0	(0.0%)
March	0	(0.0%)
April	0	(0.0%)
May	1	(3.6%)
June	2	(7.1%)
July	2	(7.1%)
August	8	(28.6%)
September	14	(50.0%)
October	1	(3.6%)
November	0	(0.0%)
December	0	(0.0%)
<b>Insurance type</b>		
Health insurance	27	(96.4%)
Medical aid	1	(3.6%)
<b>Vaccine product immediately preceding to initial MS code</b>		
AstraZeneca	1	(3.6%)
Pfizer-BioNTech	19	(67.9%)
Moderna	8	(28.6%)
Janssen	0	(0.0%)
Novavax	0	(0.0%)
<b>Vaccine doses (1st dose)</b>		
AstraZeneca	1	(3.6%)
Pfizer-BioNTech	19	(67.9%)
Moderna	6	(21.4%)
Janssen	2	(7.1%)
<b>Vaccine doses (2nd dose)</b>		
AstraZeneca	0	(0.0%)
Pfizer-BioNTech	19	(67.9%)
Moderna	6	(21.4%)
Novavax	0	(0.0%)
Not vaccinated	3	(10.7%)
<b>Vaccine doses (3rd dose)</b>		
AstraZeneca	0	(0.0%)
Pfizer-BioNTech	7	(25.0%)
Moderna	2	(7.1%)
Novavax	0	(0.0%)
Not vaccinated	19	(67.9%)
<b>Vaccination status on the date of MS diagnosis</b>		
1st dose	1	(3.6%)
2nd dose	18	(64.3%)
3rd dose	9	(32.1%)
<b>Vaccination status during the entire study period</b>		
1st dose only	3	(10.7%)
Fully vaccinated	18	(64.3%)
Extra vaccinated	7	(25.0%)

(3) 위험구간 및 대조구간에서 다발경화증이 발생한 환자의 인구학적 특성

표 18. 민감도 분석-b에서 코로나19백신 접종 후 MS 발생 환자 특성 (위험구간: 30일)

Characteristics	30 days risk interval				p
	Cases in risk interval		Cases in control interval		
	N	(%)	N	(%)	
<b>Total</b>	6	(100.0%)	22	(100.0%)	
<b>Age</b>					
18-34	2	(33.3%)	12	(54.6%)	0.5164
35-49	4	(66.7%)	9	(40.9%)	
50-64	0	(0.0%)	1	(4.6%)	
<b>Gender</b>					
Male	3	(50.0%)	7	(31.8%)	0.6345
Female	3	(50.0%)	15	(68.2%)	
<b>Months of 1st vaccination</b>					
February	0	(0.0%)	0	(0.0%)	0.9256
March	0	(0.0%)	0	(0.0%)	
April	0	(0.0%)	0	(0.0%)	
May	0	(0.0%)	1	(4.6%)	
June	1	(16.7%)	1	(4.6%)	
July	0	(0.0%)	2	(9.1%)	
August	2	(33.3%)	6	(27.3%)	
September	3	(50.0%)	11	(50.0%)	
October	0	(0.0%)	1	(4.6%)	
November	0	(0.0%)	0	(0.0%)	
December	0	(0.0%)	0	(0.0%)	
<b>Insurance type</b>					
Health insurance	6	(100.0%)	21	(95.5%)	>.9999
Medical aid	0	(0.0%)	1	(4.5%)	
<b>Vaccine doses (1st dose)</b>					
AstraZeneca	0	(0.0%)	1	(4.6%)	0.3878
Pfizer-BioNTech	5	(13.3%)	14	(63.6%)	
Moderna	0	(0.0%)	6	(27.3%)	
Janssen	1	(16.7%)	1	(4.6%)	
<b>Vaccine doses (2nd dose)</b>					
AstraZeneca	0	(0.0%)	0	(0.0%)	0.3596
Pfizer-BioNTech	5	(83.3%)	14	(63.6%)	
Moderna	0	(0.0%)	6	(27.3%)	
Novavax	0	(0.0%)	0	(0.0%)	
Not vaccinated	1	(16.7%)	2	(9.1%)	
<b>Vaccine doses (3rd dose)</b>					
AstraZeneca	0	(0.0%)	0	(0.0%)	0.5679
Pfizer-BioNTech	1	(16.7%)	6	(27.3%)	
Moderna	1	(16.7%)	1	(4.6%)	
Novavax	0	(0.0%)	0	(0.0%)	
Not vaccinated	4	(66.7%)	15	(68.2%)	
<b>Vaccine product immediately preceding to initial MS code</b>					
AstraZeneca	0	(0.0%)	1	(4.6%)	0.7119
Pfizer-BioNTech	5	(83.3%)	14	(63.6%)	
Moderna	1	(16.7%)	7	(31.8%)	
Janssen	0	(0.0%)	0	(0.0%)	
Novavax	0	(0.0%)	0	(0.0%)	
<b>Vaccination status</b>					
1 <sup>st</sup> dose only	0	(0.0%)	1	(4.6%)	>.9999
Fully vaccinated	4	(66.7%)	14	(63.6%)	
Extra vaccinated	2	(33.3%)	7	(31.8%)	
<b>Charlson comorbidity index</b>					
0-5	2	(33.3%)	12	(54.6%)	0.6483
+ 5	4	(66.7%)	10	(45.4%)	

표 19. 민감도 분석-b에서 코로나19백신 접종 후 MS 발생 환자 특성 (위험구간: 60일)

Characteristics	60 days risk interval				<i>p</i>
	Cases in risk interval		Cases in control interval		
	N	(%)	N	(%)	
<b>Total</b>	10	(100.0%)	18	(100.0%)	
<b>Age</b>					
18-34	5	(50.0%)	9	(50.0%)	>.9999
35-49	5	(50.0%)	8	(44.4%)	
50-64	0	(0.0%)	1	(5.6%)	
<b>Gender</b>					
Male	5	(50.0%)	5	(27.8%)	0.4119
Female	5	(50.0%)	13	(72.2%)	
<b>Months of 1st vaccination</b>					
February	0	(0.0%)	0	(0.0%)	0.8249
March	0	(0.0%)	0	(0.0%)	
April	0	(0.0%)	0	(0.0%)	
May	1	(10.0%)	0	(0.0%)	
June	1	(10.0%)	1	(5.6%)	
July	0	(0.0%)	2	(11.1%)	
August	3	(30.0%)	5	(27.8%)	
September	5	(50.0%)	9	(50.0%)	
October	0	(0.0%)	1	(5.6%)	
November	0	(0.0%)	0	(0.0%)	
December	0	(0.0%)	0	(0.0%)	
<b>Insurance type</b>					
Health insurance	9	(90.0%)	18	(100.0%)	0.3571
Medical aid	1	(10.0%)	0	(0.0%)	
<b>Vaccine doses (1st dose)</b>					
AstraZeneca	1	(10.0%)	0	(0.0%)	0.4502
Pfizer-BioNTech	7	(70.0%)	12	(66.7%)	
Moderna	1	(10.0%)	5	(27.8%)	
Janssen	1	(10.0%)	1	(5.6%)	
<b>Vaccine doses (2nd dose)</b>					
AstraZeneca	0	(0.0%)	0	(0.0%)	0.7032
Pfizer-BioNTech	8	(80.0%)	11	(61.1%)	
Moderna	1	(10.0%)	5	(27.8%)	
Novavax	0	(0.0%)	0	(0.0%)	
Not vaccinated	1	(10.0%)	2	(11.1%)	
<b>Vaccine doses (3rd dose)</b>					
AstraZeneca	0	(0.0%)	0	(0.0%)	>.9999
Pfizer-BioNTech	2	(20.0%)	5	(27.8%)	
Moderna	1	(10.0%)	1	(5.6%)	
Novavax	0	(0.0%)	0	(0.0%)	
Not vaccinated	7	(70.0%)	12	(66.7%)	
<b>Vaccine product immediately preceding to initial MS code</b>					
AstraZeneca	1	(10.0%)	0	(0.0%)	0.3632
Pfizer-BioNTech	7	(70.0%)	12	(66.7%)	
Moderna	2	(20.0%)	6	(33.3%)	
Janssen	0	(0.0%)	0	(0.0%)	
Novavax	0	(0.0%)	0	(0.0%)	
<b>Vaccination status</b>					
1 <sup>st</sup> dose only	0	(0.0%)	1	(5.6%)	>.9999
Fully vaccinated	7	(70.0%)	11	(61.1%)	
Extra vaccinated	3	(30.0%)	6	(33.3%)	
<b>Charlson comorbidity index</b>					
0-5	3	(30.0%)	11	(61.1%)	0.1147
+ 5	7	(70.0%)	7	(38.9%)	

#### (4) SCCS 분석 결과

표 20. 민감도 분석-b에서 코로나19백신 접종 후 MS 발생위험에 대한 SCCS 분석 결과

Period	30 days risk interval		60 days risk interval	
	N	Incidence rate ratio (95% CI)	N	Incidence rate ratio (95% CI)
Total	28	-	28	-
Risk interval	6	0.87 (0.35-2.17)	10	0.79 (0.36-1.71)
Control interval	22	Ref	18	Ref

#### (5) 소그룹분석 결과

표 21. 민감도 분석-b에서 코로나19백신 접종 후 MS 발생위험에 대한 소그룹분석 결과

Characteristics	Period	30 days risk interval		60 days risk interval	
		N	IRR* (95% CI <sup>‡</sup> )	N	IRR (95% CI)
<b>Gender</b>					
Male	RI <sup>  </sup>	3	1.46 (0.37-5.77)	5	1.46 (0.42-5.03)
	CI <sup>¶</sup>	7	Ref	5	Ref
Female	RI	3	0.61 (0.18-2.13)	5	0.54 (0.19-1.50)
	CI	15	Ref	13	Ref
<b>Age</b>					
18-34	RI	2	0.53 (0.11-2.47)	5	0.84 (0.28-2.54)
	CI	12	Ref	9	Ref
35-49	RI	4	1.47 (0.46-4.69)	5	0.88 (0.30-2.55)
	CI	9	Ref	8	Ref
50-64	RI	0	-	0	-
	CI	1	Ref	1	Ref
<b>Vaccine product immediately preceding to initial MS code</b>					
AstraZeneca	RI	0	-	1	-
	CI	1	Ref	0	Ref
Pfizer-BioNTech	RI	5	1.08 (0.38-3.07)	7	0.78 (0.30-2.00)
	CI	14	Ref	12	Ref
Moderna	RI	1	0.52 (0.06-4.19)	2	0.56 (0.12-2.69)
	CI	7	Ref	6	Ref
Janssen	RI	0	-	0	-
	CI	0	Ref	0	Ref
Novavax	RI	0	-	0	-
	CI	0	Ref	0	Ref
<b>Charlson Comorbidity Index</b>					
0-5	RI	2	0.50 (0.11-2.31)	3	0.36 (0.10-1.37)
	CI	12	Ref	11	Ref
+ 5	RI	4	1.37 (0.44-4.28)	7	1.52 (0.58-4.02)
	CI	10	Ref	7	Ref

\*IRR: Incidence rate ratio.

‡95% CI: 95% Confidence interval.

|| RI: Risk interval.

¶ CI: Control interval.