

「2022년도 코로나19백신안전성및평가연구센터운영」
급성횡단척수염·급성파종성뇌척수염
분석 결과보고서

2023.01.31.



코로나19백신안전성연구센터

COVID-19 Vaccine Safety Research Center



대한민국의학한림원

National Academy of Medicine of Korea

■ 요약

- ▶ 코로나19백신과 급성횡단척수염·급성파종성뇌척수염 간의 연관성을 평가하기 위하여 급성횡단척수염·급성파종성뇌척수염의 국내 약 10년 간의 발생 추이를 확인하고, 코로나19백신 접종 후 급성횡단척수염·급성파종성뇌척수염의 발생 예측값과 실제 관찰값을 비교함. 또한 자기대조연구설계를 이용하여 코로나19백신을 접종받은 사람에서 급성횡단척수염·급성파종성뇌척수염 발생 시 백신으로 인한 것이라 예상하는 위험구간과 급성횡단척수염·급성파종성뇌척수염 발생 시 백신과 관련 없다고 여겨지는 대조구간(관찰기간 내 위험구간을 제외한 기간)을 비교함.
- ▶ 2012년 1월 1일부터 2021년 2월 28일까지 약 10년간의 급성횡단척수염 및 급성파종성뇌척수염의 발생 관찰값을 바탕으로 접종도입 이후 기간인 2021년 3월부터 2022년 6월까지 16개월간의 발생 예측값을 산출하여 실제 관찰값과 비교하였음. 급성횡단척수염은 접종 도입 이후 기간에 발생률이 통계적으로 유의하게 낮아진 것으로 관찰되었음(IRR: 0.86, 95% CI: 0.77-0.95). 급성파종성뇌척수염은 접종 도입 이후 기간에 그 이전 기간에 비하여 통계적으로 유의하게 높게 발생한 것으로 나타남(IRR: 1.67, 95% CI: 1.24-2.28).
- ▶ 급성파종성뇌척수염은 뇌염과 척수염을 동반하거나 매우 다양한 전신 반응(예. 발열, 두통, 및 전신 쇠약) 증상을 나타냄. 이 질병의 진단은 특정 검사 결과 보다는 의사의 임상적 종합적 판단에 따르는 경우가 많으며, 지속적인 관찰을 통하여 진단하게 됨. 따라서 코로나19백신 도입 이후 급성파종성뇌척수염과 관련된 다양한 증상을 보인 환자에게 우선적으로 급성파종성뇌척수염을 진단명을 추정하여 부여하였을 가능성이 있어 접종 도입 이후 보험청구자료의 진단명 등에 의하여 추정한 발생률이 높게 나타났을 가능성이 있음.
- ▶ 자기대조환자군(self-controlled case series) 연구설계를 적용하여 코로나19백신과 급성횡단척수염 간의 연관성 평가를 수행한 결과, 코로나19백신 접종 이후 270일을 관찰기간으로 하고 위험구간을 1~42일로 설정하였을 때의 발생위험은 대조구간에 비해 2.44배 높았으며, 통계적으로 유의하였음. 위험구간을 코로나19백신 접종 후 1~28일과 1~21일로 설정하여 민감도 분석을 수행한 결과, 위험구간을 1~28일로 설정하였을 때의 발생위험은 대조구간에 비해 2.15배, 위험구간을 1~21일로 설정하였을 때의 발생위험은 대조구간 대비 1.96배 통계적으로 유의하게 높은 것으로 관찰됨. 소그룹 분석을 수행한 결과 백신의 종류와 관계없이 코로나19백신 전반에서 통계적으로 유의한 발생위험이 관찰되었음.
- ▶ 관찰기간 및 위험구간을 다양하게 설정하여 민감도 분석을 수행하였을 때에도 모든 관찰기간(90일, 180일)과 위험구간(1~21일, 1~28일, 1~42일)에서 코로나19백신 접종 후 급성횡단척수염 발생위험이 통계적으로 유의하게 높게 나타남.
- ▶ 자기-대조환자군 연구설계를 적용하여 코로나19백신과 급성파종성뇌척수염 간의 연

관성 평가를 수행한 결과, 코로나19백신 1차 접종 이후 270일 이내 급성과중성뇌척수염이 발생한 환자는 13명이었음. 위험구간을 코로나19백신 접종 후 1~42일로 설정하였을 때의 발생위험은 대조구간에 비해 9.48배 높았으며, 통계적으로 유의하였음.

- ▶ 관찰기간을 270일로 설정하고 위험구간을 1~42일로 설정하였을 때 코로나19백신과의 통계적 유의성을 보였으나 위험구간을 1~21일과 1~28일로 설정하여 민감도 분석을 수행하였을 때에는 통계적 유의성이 관찰되지 않았음.
- ▶ 본 연구는 대규모 인구에서 잘 정의된 조작적 정의 알고리즘을 적용하여 가능한 연구기간 내 코로나19백신을 접종받고 새롭게 급성횡단척수염 또는 급성과중성뇌척수염이 발생한 환자를 연구대상으로 정의하였음.
- ▶ 본 연구는 2022년 5월 코로나19백신안전성위원회에서 기 발표하였던 코로나19백신과 급성횡단척수염 및 급성과중성뇌척수염의 연관성 평가를 수행한 이후 후속연구로 수행하였음. 이전 연구에서 코로나19백신 도입 초기 급성횡단척수염이나 급성과중성뇌척수염 간의 관련 가능성이 전문가 및 대중에게 알려지면서 평소보다 더 많은 환자가 병원에 방문하거나 유사 질환에 대한 감별진단을 못할 가능성이 있어 백신 도입 초기 이후의 자료까지 추가하여 분석할 것을 논의하였음.
- ▶ 따라서 본 연구에서는 기수행 연구의 한계점을 보완하고자 연구에 활용할 수 있는 가장 최신의 국민건강보험공단의 건강보험 청구자료(~2022년 8월 31일)를 포함하여 분석하였으며, 그 결과 이전 연구결과와 마찬가지로 코로나19백신접종 후 위험구간에서의 급성횡단척수염 발생위험이 통계적으로 유의하게 높은 것으로 관찰되었음. 다만 본 연구에서도 검사만을 위해 내원한 환자나 해당 질환과 유사한 증상으로 발현된 사례가 포함되었을 가능성을 배제할 수는 없음.
- ▶ 우리나라 인구집단을 대상으로 코로나19백신과 급성횡단척수염의 연관성에 대해 역학연구를 수행한 결과 통계적으로 유의하게 발생 위험이 증가한 것으로 관찰되었음. 기존 문헌 등을 종합적으로 고려하여 판단하였을 때 코로나19백신과 인과관계가 있음을 수용할 수 있는 수준으로 평가되었고, 이는 백신의 종류를 한정하지 않고 모두 적용할 수 있음.
- ▶ 우리나라 인구집단을 대상으로 코로나19백신과 급성과중성뇌척수염의 연관성에 대한 역학연구를 수행한 결과에서는 통계적으로 유의한 위험 발생 증가가 관찰되었으나 매우 드물게 발생하는 질환으로 연구대상(총 13건)이 매우 적은 수이며, 기존 문헌 등을 종합적으로 고려할 때 현재로서는 인과성 여부를 판단하기 어려움.

급성횡단척수염

1. 관찰발생률/기대발생률

1) 연구 방법

(1) 연구목적

- 코로나19백신 접종과 잠재적으로 관련된 질환 “급성횡단척수염”의 약 10년간의 월별 발생률 추세를 분석하여 예상 발생률을 제시하고, 실 관측된 발생률과의 차이를 확인하고자 함.

(2) 자료원

- 본 연구에서는 국민건강보험공단의 청구 데이터베이스(2012.01.01.~2022.06.30.) 연계 자료원을 활용함.
- 연구기간: 2012년 1월 1일 ~ 2022년 6월 30일
 - 코로나19 유행 이전 기간: 2011년 1월 ~ 2019년 12월
 - Pre-vaccination period: 2020년 2월 ~ 2021년 2월
 - Post-vaccination period: 2021년 3월 ~ 2022년 6월

(3) 연구대상

- 2012년 1월부터 2022년 6월까지의 월별 건강보험 청구자료 내에서 주상병 또는 모든 부상병에 급성횡단척수염으로 입원 이력이 있는 사람을 포함함.
- 연구에 활용한 질환의 조작적 정의는 아래와 같음.
 - 본 연구에서는 급성횡단척수염 발생 환자를 주상병 또는 모든 부상병에 급성횡단척수염(ICD-10 code: G37.3<급성횡단척수염>; 하위코드 포함)으로 진단받은 환자로 정의하였음.
 - 급성횡단척수염 발생 환자 가운데 다음 기준에 해당하는 사람은 제외하였음.

- 확인된 급성횡단척수염 발생 365일 이전에 주상병 또는 모든 부상병에 아래 질환의 이력이 있는 환자
 - 중추신경계통의 탈수초질환에서의 급성횡단척수염(G37.3)
 - 급성파종성뇌염(G04.0)
 - 뇌염/척수염 및 뇌척수염(G04) - 하위코드 미포함
 - 기타 뇌염, 척수염 및 뇌척수염(G04.8)
 - 상세불명의 뇌염, 척수염 및 뇌척수염(G04.9)
 - 달리 분류된 질환에서의 뇌염, 척수염 및 뇌척수염(G05.* 전체)
- 확인된 급성횡단척수염 발생 이전에 주상병 또는 모든 부상병에 아래 질환의 이력이 있는 환자

<ul style="list-style-type: none">- 시신경척수염(G36.0)- 다발경화증(G35)- 시신경염(H46)- 달리 분류된 질환에서의 안구후시신경염(H48.1)
--

(4) 분석 방법

○ 월별 발생 수 산출

- 사례정의에 따라 2012년 1월부터 2022년 6월까지 해당 질환으로 인한 입원건수 등을 산출함.

○ 관찰값(Observed value) 산출

- 2021년 3월~2022년 6월의 실제 발생 수를 산출하여 예측값과 비교함.

○ ARIMA 분석

- 인구구조의 변화, 의료행태의 변화 등을 간편하게 반영하기 위해 Seasonal ARIMA 모델을 이용하여 예측값을 산출함.
- R Auto.ARIMA 패키지로 AIC, BIC 기반 Parameter를 설정함.
- Seasonal ARIMA의 95% 신뢰구간을 넘어서는 발생이 확인될 경우 Poisson regression을 실시함.

○ 소그룹분석

- 성별: 여성 / 남성
- 연령군: 18-29세 / 30-49세 / 50-64세 / 65-74세 / 75세 이상

2) 분석 결과

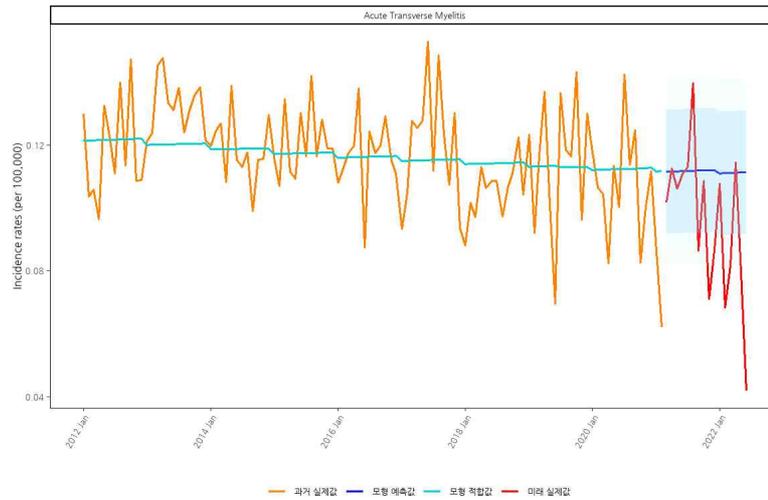


그림 1 Observed and predicted incidences of acute transverse myelitis.

- 2012년 1월부터 2021년 2월까지의 급성횡단척수염 발생률 관찰값을 바탕으로 2021년 3월부터 2022년 6월까지의 전반적인 급성횡단척수염 발생률을 예측한 값은 1,000만 명당 11.2명이었으며, 관찰값은 1,000만 명당 9.6명으로 나타남. 예측값 대비 실제 관찰값의 발생률비는 0.86(95% CI: 0.77-0.95)으로 유의수준 0.05에서 통계적으로 유의한 것으로 나타남.

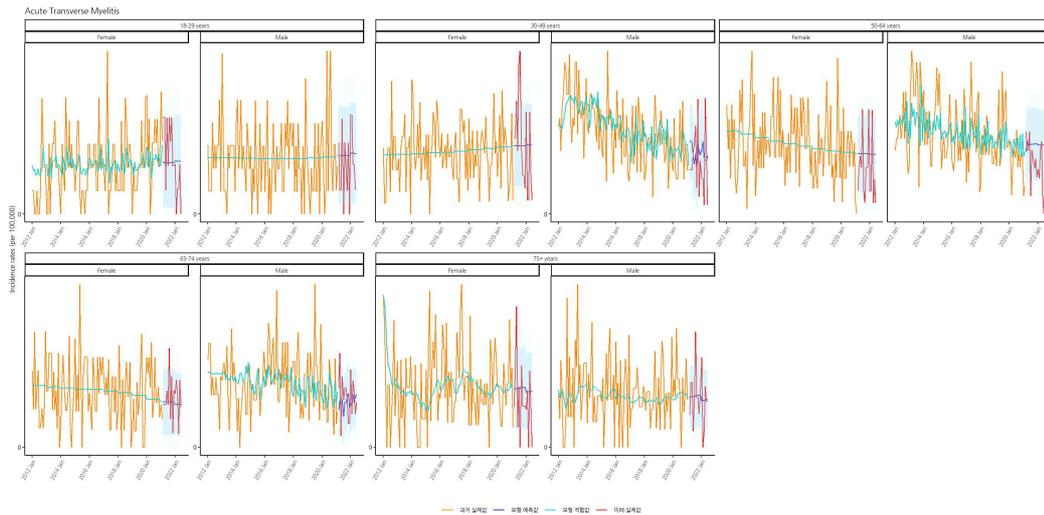


그림 2. Observed and predicted incidences of acute transverse myelitis by sex and age groups.

- 2021년 3월부터 2022년 6월까지 16개월 간의 전반적인 급성횡단척수염 발생 예측값을 성별 및 연령군별로 확인한 결과 50-64세 연령군에서 예측값과 실제 관찰값 간에 유의한 차이가 나타남(IRR: 0.80, 95% CI: 0.66-0.96)

2. 연관성 분석

- ❖ 본 연구에서는 코로나19백신 접종 후 급성횡단척수염(Acute Transverse Myelitis, ATM) 및 급성과중성뇌척수염(Acute Disseminated Encephalomyelitis, ADEM)의 발생위험 평가를 위하여 자기-대조환자군연구(Self-Controlled Case Series, SCCS)를 수행함.
- ❖ 역학연구부 3팀(이화여자대학교 최남경 교수님 연구팀)에서 ATM 및 ADEM에 대한 분석 프로토콜을 개발하였고, 임상위원회(한림대학교강동성심병원 신경과 배종석 교수님, 한림대학교성심병원 신경과 김유환 교수님)의 조작적 정의에 대한 검토 후 최종 프로토콜을 개발하였음.

1) 연구 방법

(1) 연구목적

- 우리나라 인구에서 코로나19백신 접종 후 급성횡단척수염(ATM)의 발생위험이 증가하는지 평가하고자 함.

(2) 자료원

- 본 연구에서는 질병관리청 코로나19백신 접종 등록 정보(2021.02.26.~2022.08.31)와 국민건강보험공단의 청구 데이터베이스(2002.01.01.~2022.08.31.) 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 19세 이상
- 2021년 2월 26일부터 **2021년 12월 4일**까지 코로나19백신 1차 접종자
- 2021년 2월 27일부터 2022년 8월 31일까지 급성횡단척수염으로 인한 입원 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

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

(5) 관심 질환

- 본 연구에서는 급성횡단척수염 발생 환자를 1차 코로나19백신 접종 후 입원한 환자 중 주상병 또는 모든 부상병에 급성횡단척수염(ICD-10 code: G37.3<급성횡단척수염>)으로 진단받고, 입원 에피소드 내에 급성횡단척수염 관련 시술을 받은 환자로 정의하였음.

표 2. 급성횡단척수염 관련 시술코드

B0510	뇌척수액, 복수, 늑막액, 관절액 등의 체액 일반검사
HE109	기본자기공명영상진단-척추-경추-일반
HE110	기본자기공명영상진단-척추-흉추-일반
HE111	기본자기공명영상진단-척추-요천추-일반
HE113	기본자기공명영상진단-척추-요천추-흉추와동시촬영-일반
HE114	기본자기공명영상진단-척추-척추강-경추,흉추,요천추와동시촬영-일반
HE209	기본자기공명영상진단-척추-경추-조영제주입전·후 촬영판독
HE210	기본자기공명영상진단-척추-흉추-조영제주입전·후 촬영판독
HE211	기본자기공명영상진단-척추-요천추-조영제주입전·후 촬영판독

- 입원에피소드 기준은 다음 조건 가운데 하나라도 충족하면 동일한 이벤트에 의한 연속적인 에피소드로 간주하였음.

<ul style="list-style-type: none"> ▪ 조건1: 첫 번째 청구 요양개시일과 두 번째 청구 요양개시일 사이의 간격이 28일 이내 ▪ 조건2: 첫 번째 청구 요양종료일과 두 번째 청구 요양개시일 사이의 간격이 3일 미만 ▪ 조건3: 두 번째 청구의 요양개시일과 요양종료일 사이의 간격이 1일 미만

○ 관심질환 발생 환자 가운데 다음 기준에 해당하는 사람은 제외하였음.

- 확인된 급성횡단척수염 발생 365일 이전에 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)
- 확인된 급성횡단척수염 발생 이전에 주상병 또는 모든 부상병에 아래 질환의 이력이 있는 환자
 - 시신경척수염(G36.0)
 - 다발경화증(G35)
 - 시신경염(H46)
 - 달리 분류된 질환에서의 안구후시신경염(H48.1)
- 확인된 급성횡단척수염 발생 28일 이내 코로나19 확진 환자

(6) 연구 설계 및 분석 방법

○ 기술분석

- 분석에 포함된 급성횡단척수염 환자의 연령, 성별 등 인구사회학적 특성과 접종 특성에 따른 기술분석을 수행함.
- 관찰기간 내 급성횡단척수염이 발생한 환자 수 및 접종으로부터 급성횡단척수염 발생까지의 기간 분포를 확인함.
- 위험구간에 급성횡단척수염이 발생한 환자와 대조구간에 발생한 환자의 인구사회학적 특성 및 접종 특성에 통계적으로 유의한 차이가 있는지 카이제곱검정 및 피셔(Fisher)의 정확검정을 이용하여 검정하였음.

○ 연관성 분석

- 급성횡단척수염으로 진단받은 환자를 대상으로 이상반응 발생위험에 대한 연관성 평가를 수행함

① 일차 분석(Primary analysis)

- 연구기간 내 코로나19백신을 접종받았으면서, 코로나19백신 1차 접종일로부터 270일 이내에 급성횡단척수염을 진단받은 환자를 대상으로 급성횡단척수염 발생이 백신으로 인한 것이라고 예상되는 위험구간과 급성횡단척수염 발생이 백신과 관련이 없다고 예상되는 대조구간을 비교하는 자신-대조환자군연구(Selef-controlled case series, SCCS)를 적용하였음.
- 조건부 포아송 회귀분석을 이용하여 접종 후 위험구간에서 급성횡단척수염 발생률을 관찰기간 내 대조구간에서의 발생률과 비교함으로써 발생률비(incidence rate ratio, IRR)를 산출함.
- 이때 위험구간은 1차, 2차 및 3차 접종 모두 접종 후 1~42일로 동일하게 설정함.
- 만일 관찰기간 내 사망한 경우 사망 시점에 추적관찰을 종료하여 분석을 수행함.

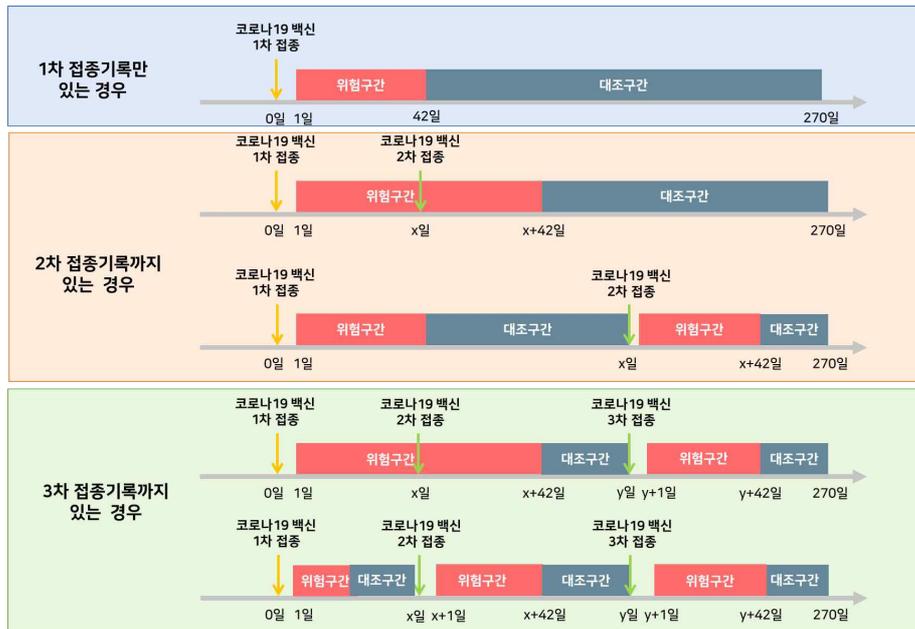


그림 3. SCCS를 적용한 Primary analysis 분석 상황별 도식.

② 소그룹 분석(Subgroup analysis)

- 인구학적 특성 및 급성횡단척수염 발생에 영향을 미칠 수 있는 특성에 따라 군을 나누어 소그룹 분석을 실시함. 이때 소그룹분석에 이용된 특성은 다음과 같음.

a) 성별: 여성 / 남성

b) 연령군: 18-29세 / 30-49세 / 50-64세 / 65-74세 / 75세 이상

c) 급성횡단척수염 진단일로부터 가장 최근에 접종받은 백신 종류: a) 아스트라제네카 (AstraZeneca)백신 / 화이자(Pfizer-BioNTech)백신 / 모더나(Moderna)백신 / 얀센 (Janssen)백신 / 노바백스(Novavax)

d) 기저질환(1차 접종 이전 365일 내에 해당 질환으로 입원 1회 또는 외래 3회 진료받은 사람으로 정의함): 동반상병지수(Charlson comorbidity index) 5점 이상과 미만

③ 민감도 분석(Sensitivity analysis)

가) 위험구간

- 위험구간을 1~21일과 1~28일로 설정하여 코로나19백신접종 후 위험구간에서 급성횡단척수염의 발생률을 관찰기간 내 대조구간에서의 발생률과 비교함.

나) 관찰기간에 따른 연구대상자의 포함기준

- 관찰기간을 90일과 180일로 설정한 경우 연구대상의 코로나19백신 1차 접종자 기준을 아래와 같이 설정하였음.

- | |
|--|
| <ul style="list-style-type: none">• 관찰기간 90일<ul style="list-style-type: none">- 2021년 2월 26일부터 2022년 6월 2일까지 코로나19백신 1차 접종자• 관찰기간 180일<ul style="list-style-type: none">- 2021년 2월 27일부터 2022년 3월 4일까지 코로나19백신 1차 접종자 |
|--|

2) 분석 결과

(1) 연구대상자 산출

- 2021년 2월 26일부터 2022년 8월 31일 사이의 전체 코로나19백신 접종 건수는 128,223,471건이었음.
- 일차 분석은 2021년 12월 4일까지 코로나19백신 1차 접종자를 대상으로 하였으며, 제외기준을 제외한 코로나19백신 접종 후 급성횡단척수염 발생 환자는 160명이었으며 이 중 Self-controlled case series 분석 대상 환자는 코로나19백신 1차, 2차, 3차 접종 당일인 환자를 제외한 (158명이었음).

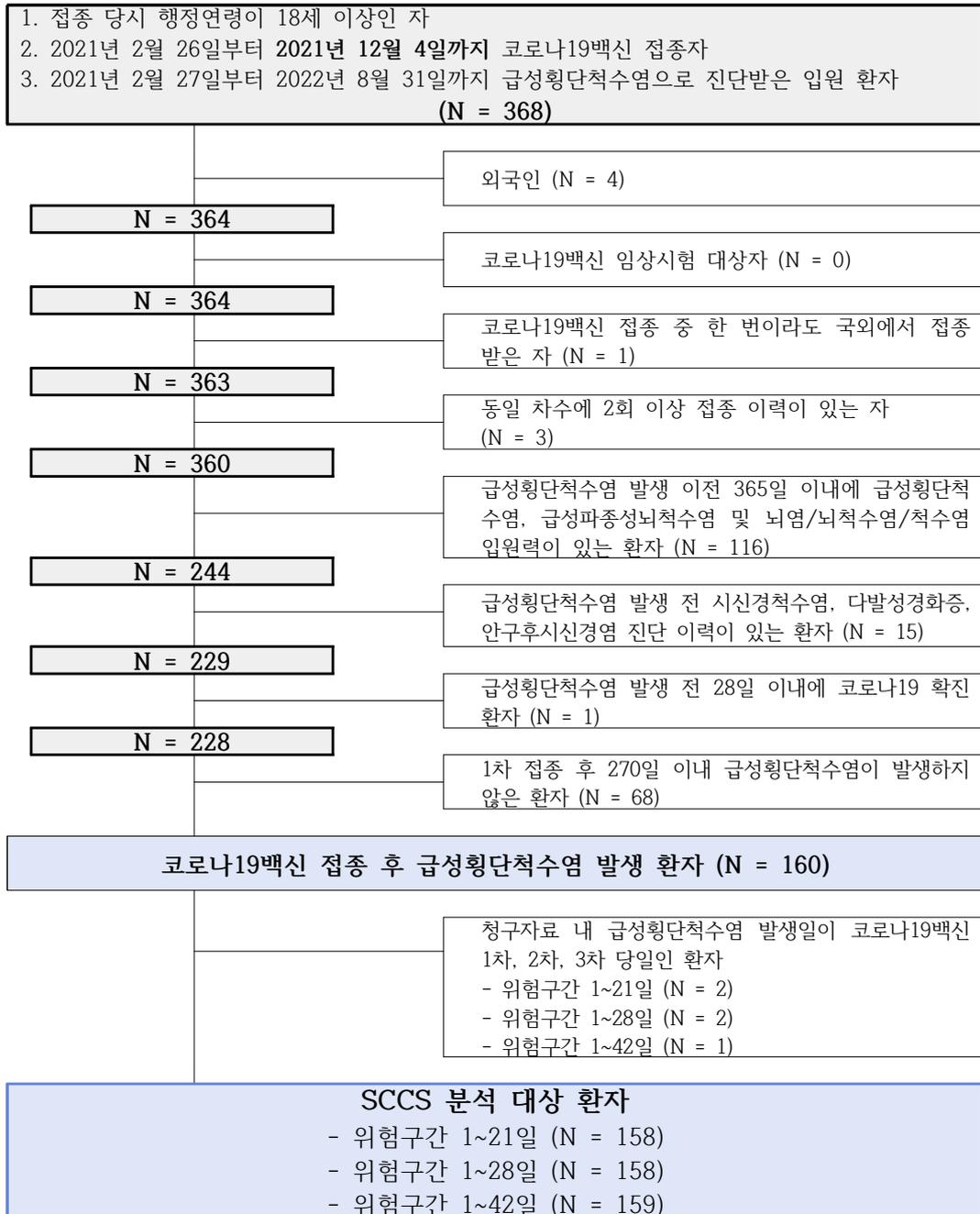


그림 4. 코로나19백신과 ATM 간의 연관성 분석을 위한 연구대상자 선정 Flow chart (관찰기간 270일).

(2) 기초 특성

- 코로나19백신 1차 접종 이후 270일 이내에 급성횡단척수염이 새로 발생한 환자 160명의 인구학적 특성 및 접종 특성은 다음 표 3과 같음.

표 3. 코로나19백신 접종 후 급성횡단척수염 발생 환자의 인구학적 특성

Characteristics	N	(%)
Total	160	(100.0%)
Age		
18-29	16	(10.0%)
30-49	42	(26.3%)
50-64	45	(28.1%)
65-74	32	(20.0%)
Over 75	25	(15.6%)
Gender		
Male	82	(51.3%)
Female	78	(48.8%)
Months of 1st vaccination		
February	0	(0.0%)
March	4	(2.5%)
April	29	(18.1%)
May	18	(11.3%)
June	40	(25.0%)
July	18	(11.3%)
August	27	(16.9%)
September	20	(12.5%)
October	2	(1.3%)
November	2	(1.3%)
December	0	(0.0%)
Insurance type		
Health insurance	155	(96.9%)
Medical aid	5	(3.1%)
Vaccine product immediately preceding to initial ATM code		
Pfizer-BioNTech	86	(53.8%)
AstraZeneca	45	(28.1%)
Moderna	25	(15.6%)
Janssen	4	(2.5%)
Heterologous vaccination	0	(0.0%)
Vaccine doses (1st dose)		
Pfizer-BioNTech	73	(45.6%)
AstraZeneca	65	(40.6%)
Moderna	17	(10.6%)
Janssen	5	(3.1%)
Vaccine doses (2nd dose)		
Pfizer-BioNTech	84	(52.5%)
AstraZeneca	33	(20.6%)
Moderna	15	(9.4%)
Novavax	0	(0.0%)
Not vaccinated	28	(17.5%)
Vaccine doses (3rd dose)		
Pfizer-BioNTech	51	(31.9%)
AstraZeneca	0	(0.0%)
Moderna	18	(11.3%)
Novavax	2	(1.3%)
Not vaccinated	89	(55.6%)

Vaccination status on the date of ATM diagnosis		
1st dose	43	(26.9%)
2nd dose	91	(56.9%)
3rd dosd	26	(16.3%)
Vaccination status during the entire study period		
1st dose only	23	(14.4%)
Fully vaccinated	66	(41.3%)
Extra vaccinated	71	(44.4%)

- 급성횡단척수염 환자의 연령 분포는 50-64세가 45명(28.1%)으로 가장 많았으며, 30-49세에서 42명(26.3%), 65-74세에서 32명(20.0%) 순으로 나타남.
- 성별은 남성이 82명(51.3%), 여성이 78명(48.8%)으로 나타났으며, 대부분의 접종은 2021년 6월에 이루어짐(40명, 25.0%).
- 급성횡단척수염 환자가 가장 많이 접종받은 코로나19백신 종류는 화이자 백신으로 나타남(1차: 73명, 45.6%; 2차: 84명, 52.5%, 3차: 51명, 31.9%).
- 급성횡단척수염발생 시점에 코로나19백신 1차까지 접종받은사람은 43명(26.9%), 2차까지 접종받은사람은 91명(56.9%), 3차까지 접종받은사람은 26명(16.3%)이었음.

○ 급성횡단척수염 발생 환자에서 코로나19백신 접종 간격 분포

- 코로나19백신 1차 접종과 2차 접종 사이의 간격을 확인한 결과, 21일 27명, 42일 18명, 77일 30명으로 많은 것으로 나타났음.

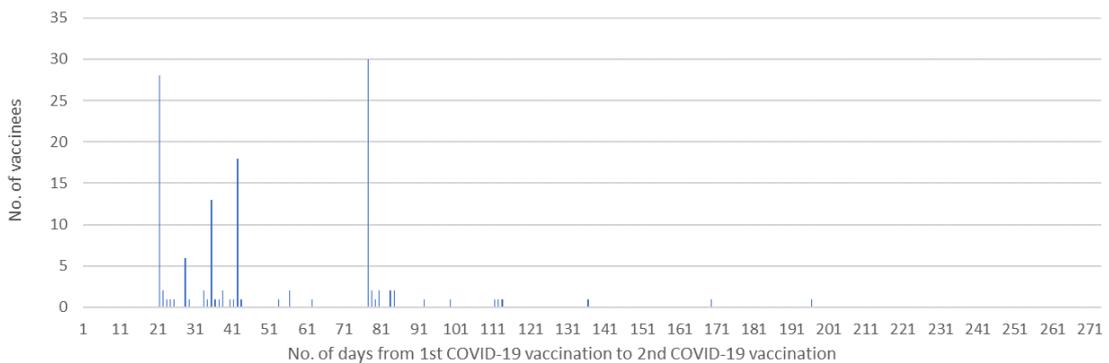


그림 5. ATM 환자에서 코로나19백신 1차 접종과 2차 접종 간격 분포.

- 코로나19백신 2차 접종과 3차 접종 사이의 간격을 확인한 결과, 2차 접종 이후 62일에서 330일 사이에 접종받은 것으로 나타남.

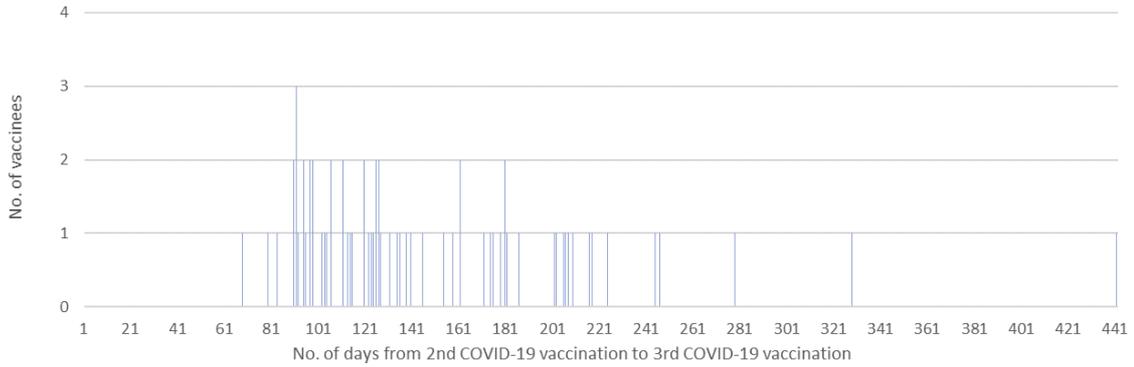


그림 6. ATM 환자에서 코로나19백신 2차 접종과 3차 접종 간격 분포.

- 코로나19백신 1차 접종부터 3차 접종까지의 접종 간격을 확인한 결과, 110일에서 260일 사이에 접종을 받았고, 길게는 1차 접종 이후 3차 접종을 완료할 때까지 461일이 소요된 사람이 있었음.

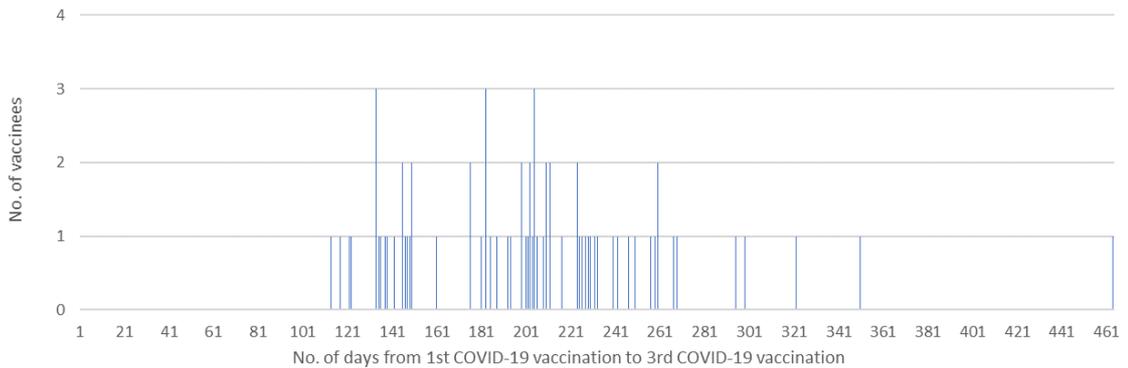


그림 7. ATM 환자에서 코로나19백신 1차 접종과 3차 접종 간격 분포.

○ 코로나19백신 1차 접종 이후 급성횡단척수염 발생 추이 (270일 기준)

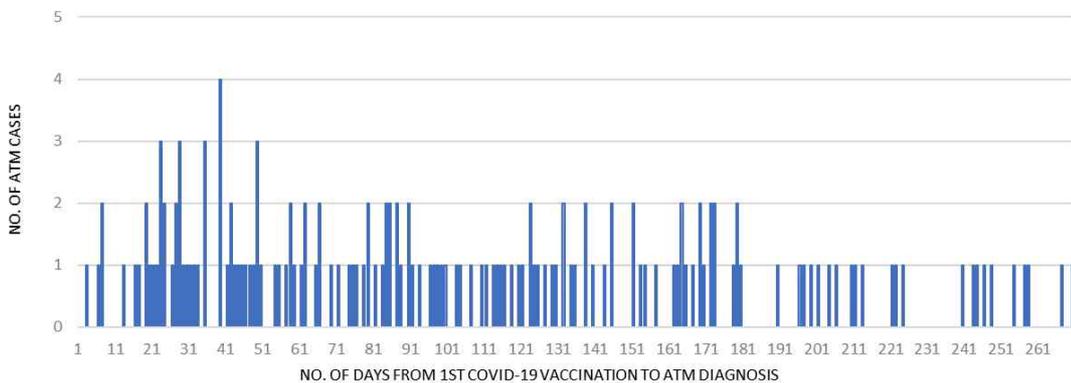


그림 8. 코로나19백신 1차 접종 후 급성횡단척수염 발생까지의 간격.

(3) 위험구간 및 대조구간에서 급성횡단척수염이 발생한 환자의 인구학적 특성

- 코로나19백신 1차 접종 이후 270일 동안 위험구간 또는 대조구간에서 급성횡단척수염이 새로 발생한 환자 159명의 인구학적 특성 및 접종 특성은 다음 표 4와 같음.
- 코로나19백신 접종 후 42일의 위험구간 내 급성횡단척수염이 새로 발생한 환자는 85명, 나머지 대조구간에서 급성횡단척수염이 발생한 환자의 수는 74명이었음.

표 4. 코로나19 백신 접종 후 ATM 발생 환자 특성 (Primary analysis; 위험구간 42일)

Characteristics	Cases in risk interval		Cases in control interval		p
	N	(%)	N	(%)	
Total	85	(100.0%)	74	(100.0%)	
Age					
18-29	6	(7.1%)	10	(13.5%)	0.6898
30-49	23	(27.1%)	19	(25.7%)	
50-64	26	(30.6%)	18	(24.3%)	
65-74	17	(20.0%)	15	(20.3%)	
Over 75	13	(15.3%)	12	(16.2%)	
Gender					
Male	44	(51.8%)	38	(51.4%)	0.9585
Female	41	(48.2%)	36	(48.7%)	
Months of 1st vaccination					
February	0	(0.0%)	0	(0.0%)	0.7126*
March	1	(1.2%)	3	(4.1%)	
April	16	(18.8%)	13	(17.6%)	
May	8	(9.4%)	10	(13.5%)	
June	22	(25.9%)	18	(24.3%)	
July	9	(10.6%)	9	(12.2%)	
August	17	(20.0%)	9	(12.2%)	
September	11	(12.9%)	9	(12.2%)	
October	1	(1.2%)	1	(1.4%)	
November	0	(0.0%)	2	(2.7%)	
December	0	(0.0%)	0	(0.0%)	
Insurance type					
Health insurance	82	(96.5%)	72	(97.3%)	1.0000*
Medical aid	3	(3.5%)	2	(2.7%)	
Vaccine doses (1st dose)					
AstraZeneca	35	(41.2%)	30	(40.5%)	0.7433*
Pfizer-BioNTech	37	(43.5%)	35	(47.3%)	
Moderna	11	(12.9%)	6	(8.1%)	
Janssen	2	(2.4%)	3	(4.1%)	
Vaccine doses (2nd dose)					
AstraZeneca	17	(20.0%)	16	(21.6%)	0.5364
Pfizer-BioNTech	41	(48.2%)	42	(56.8%)	
Moderna	9	(10.6%)	6	(8.1%)	
Novavax	0	(0.0%)	0	(0.0%)	
Not vaccinated	18	(21.2%)	10	(13.5%)	
Vaccine doses (3rd dose)					
AstraZeneca	0	(0.0%)	0	(0.0%)	0.2135*
Pfizer-BioNTech	29	(34.1%)	21	(28.4%)	
Moderna	12	(14.1%)	6	(8.1%)	
Novavax	0	(0.0%)	2	(2.7%)	
Not vaccinated	44	(60.8%)	45	(60.8%)	
Vaccine product immediately preceding to initial ATM code					
AstraZeneca	27	(31.8%)	18	(24.3%)	0.5357*
Pfizer-BioNTech	41	(48.2%)	44	(59.5%)	

Moderna	15	(17.7%)	10	(13.5%)	
Janssen	2	(2.4%)	2	(2.7%)	
Novavax	0	(0.0%)	0	(0.0%)	
Vaccination status					
1 st dose only	16	(18.8%)	7	(9.5%)	
Fully vaccinated	28	(32.9%)	38	(51.4%)	0.0415
Extra vaccinated	41	(48.2%)	29	(39.2%)	
Charlson comorbidity index					
Score < 5	14	(16.5%)	13	(17.6%)	
Score ≥ 5	71	(83.5%)	61	(82.4%)	0.8542

- 위험구간에서 코로나19백신을 1차만 접종받은 환자는 16명(18.8%), 2차까지 접종받은 환자는 28명(32.9%), 3차까지 접종받은 환자는 41명(48.2%)이었으며, 대조구간에서 코로나19백신을 1차만 접종받은 환자는 7명(9.5%), 2차까지 접종받은 환자는 38명(51.4%), 3차까지 접종받은 환자는 29명(39.2%)이었음.
- 위험구간 및 대조구간에서의 급성횡단척수염 발생 환자의 분포 차이를 확인한 결과, 백신접종 상태는 유의수준 0.05에서 통계적으로 유의한 차이가 관찰되었음.

(4) Self-controlled case series (SCCS) 분석 결과

- SCCS 연구설계를 적용하여 코로나19백신 접종 후 위험구간에서의 급성횡단척수염 발생 위험을 대조구간에서의 발생위험과 비교한 분석 결과는 표 5와 같음.

표 5. 코로나19백신 접종 후 급성횡단척수염 발생위험에 대한 SCCS 분석 결과

Risk interval	Observation period	270 days	
		N (IR*)	IRR [†] (95% CI [‡])
1~42 days	Total	159	-
	Risk interval	85 (2.31)	2.44 (1.79-3.34)
	Control interval	74 (0.95)	Ref
1~28 days	Total	158	-
	Risk interval	60 (2.36)	2.15 (1.56-2.97)
	Control interval	98 (1.10)	Ref
1~21 days	Total	158	-
	Risk interval	45 (2.32)	1.96 (1.39-2.78)
	Control interval	113 (1.18)	Ref

*IR: Incidence rate.

†IRR: Incidence rate ratio.

‡95% CI: 95% Confidence interval.

§Adjusted for Delta era and calendar period by fortnight.

- 코로나19백신 접종 후 270일을 관찰기간으로 하고, 위험구간을 1~42일로 설정하였을 때, 위험구간에서의 발생은 대조구간에서의 발생 대비 2.44배(95% CI:1.79-3.34)로 통계적으로 유의하게 높게 나타남.
- 위험구간 1~21일과 1~28일로 설정하였을 때도 통계적으로 유의하게 발생 위험이 높았음.

(5) SCCS 소그룹 분석 결과

- 성별, 연령군, 급성횡단척수염 진단일로부터 가장 최근에 접종받은 백신 종류 및 동반 질환 점수에 소그룹 분석을 수행하였음(표 6).

표 6. 코로나19백신 접종 후 급성횡단척수염 발생위험에 대한 소그룹분석 결과 (관찰기간: 270일, 위험구간: 1~42일)

Subgroup	No. of cases		Incidence rate per person-year		IRR (95% CI)
	Risk interval	Control interval	Risk interval	Control interval	
Gender					
Male	44	38	2.33	0.96	2.43 (1.56-3.82)
Female	41	36	2.28	0.93	2.45 (1.56-3.77)
Age					
18-29	6	10	1.88	1.17	1.60 (0.61-4.21)
30-49	23	19	2.48	0.89	2.79 (1.49-5.24)
50-64	26	18	2.37	0.87	2.74 (1.49-5.03)
65-74	17	15	2.15	0.98	2.19 (1.08-4.44)
≥75	13	12	2.36	0.98	2.43 (1.16-5.12)
Vaccine product immediately preceding to initial ATM code					
AstraZeneca	27	18	2.70	0.81	3.33 (1.82-6.08)
Pfizer-BioNTech	41	44	2.10	1.04	2.03 (1.34-3.09)
Moderna	15	10	2.25	0.87	2.57 (1.14-5.97)
Janssen	2	2	2.97	0.89	3.33 (0.30-36.44)
Novavax	0	0	-	-	-
Charlson comorbidity index					
Score < 5	14	13	2.11	1.01	0.74 (0.22-2.45)
Score ≥ 5	71	61	2.35	0.93	2.52 (1.79-3.56)

- SCCS 소그룹 분석 결과 18-29세 연령군, 급성횡단척수염 진단 직전 받은 백신이 얀센인 경우, 동반질환 점수가 5점 미만인 군을 제외한 모든 군에서 통계적으로 유의하게 높게 나타남(표 6).
- 위험구간의 길이를 42일로 설정한 일차 분석에서 소그룹분석을 수행한 결과, 남성과 여성 각각에서 대조구간 대비 위험구간에서의 급성횡단척수염 발생위험이 2.44배(남성 95% CI: 1.56-3.82, 여성 95% CI: 1.56-3.82) 높은 것으로 나타남.
- 연령군에 따른 소그룹 분석에서는 30-49세에서 대조구간 대비 위험구간에서의 급성횡단척수염 발생위험이 2.79배(95% CI: 1.49-5.24) 높은 것으로 나타났으며, 다음으로는 50-64세에서 2.74배(95% CI: 1.49-5.03) 높게 나타남.
- 동반질환 점수가 5점 이상인 군에서는 대조구간 대비 위험구간에서의 급성횡단척수염 발생위험이 2.52배(95% CI: 1.79-3.56) 높은 것으로 나타남.

(7) 민감도 분석 결과

○ 관찰기간을 코로나19백신 접종 후 90일로 설정하였을 때 민감도 분석 연구대상자

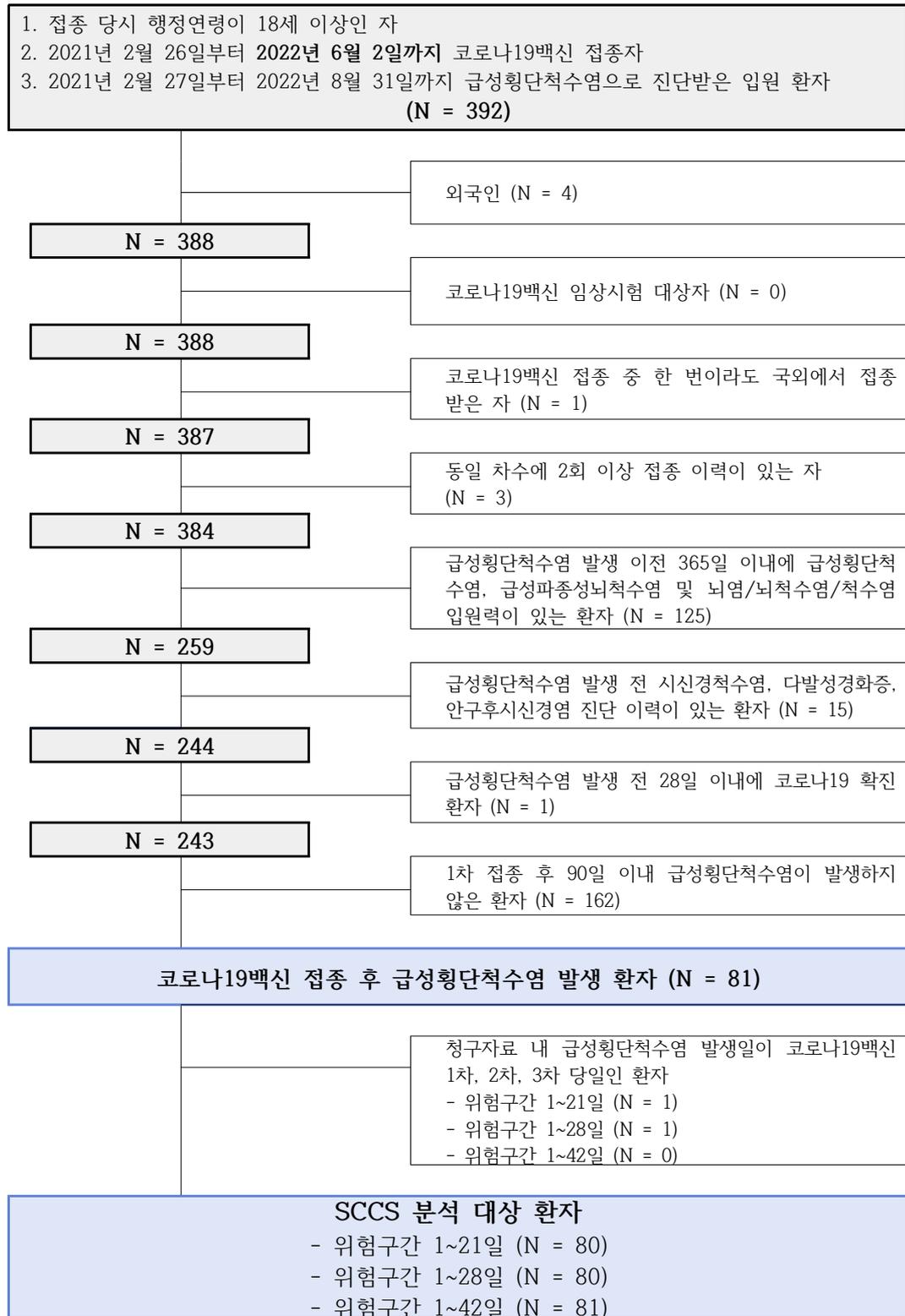


그림 9. 코로나19백신과 급성횡단척수염 간의 연관성 분석을 위한 연구대상자 선정 Flow chart (관찰기간 90일).

○ 관찰기간을 코로나19백신 접종 후 180일로 설정하였을 때 민감도 분석 연구대상자

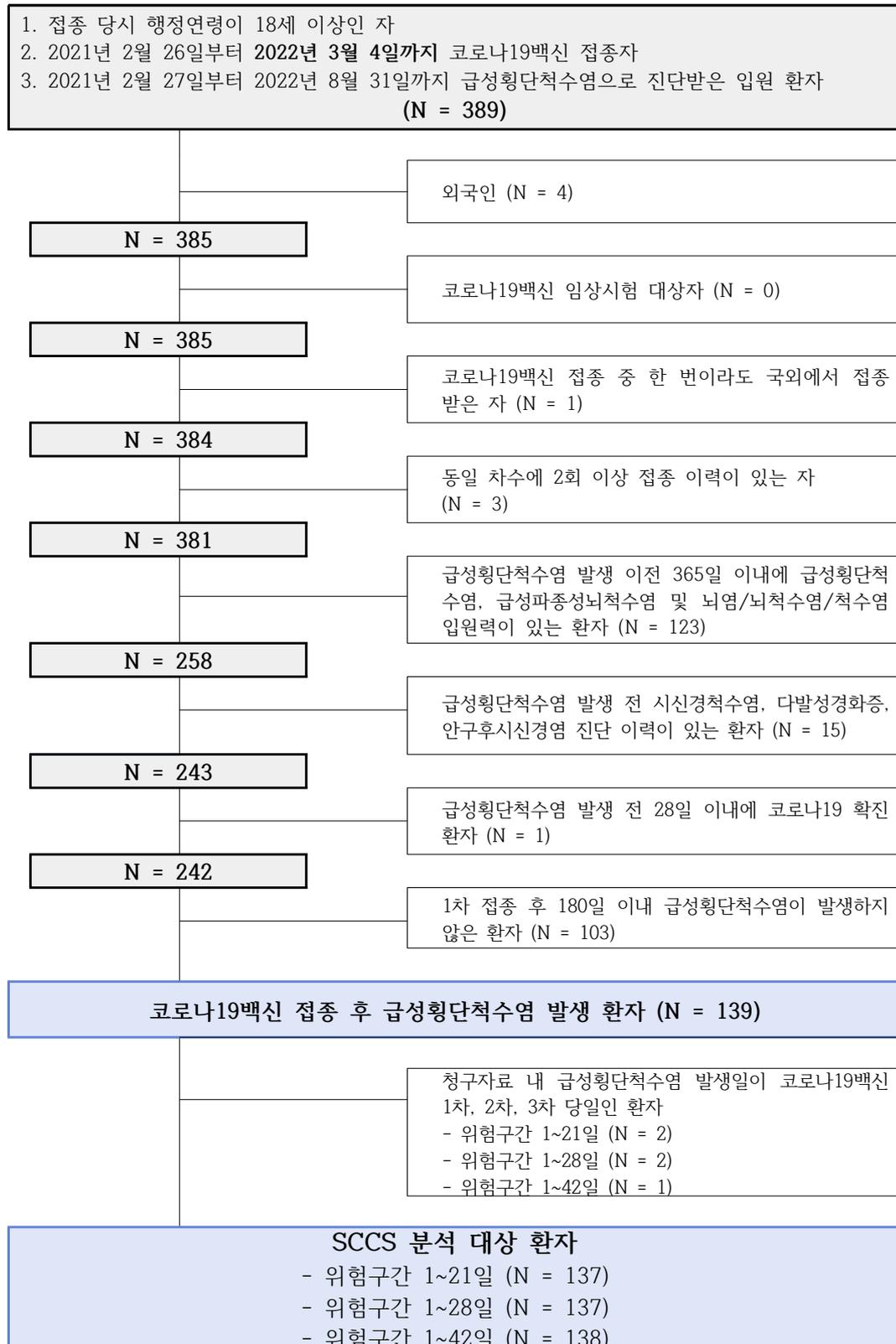


그림 10. 코로나19백신과 급성횡단척수염 간의 연관성 분석을 위한 연구대상자 선정 Flow chart (관찰기간 180일).

○ 관찰기간 90일에서의 위험구간 및 대조구간에서 급성횡단척수염이 발생한 환자의 특성

표 7. 코로나19백신 접종 후 급성횡단척수염 발생 환자 특성(관찰기간 90일)

Characteristics	Risk interval 1~21 days					Risk interval 1~28 days				
	Cases in risk interval		Cases in control interval		p	Cases in risk interval		Cases in control interval		p
	N	(%)	N	(%)		N	(%)	N	(%)	
Total	35	(100.0%)	45	(100.0%)		48	(100.0%)	32	(100.0%)	
Age										
18-29	6	(17.1%)	4	(8.9%)	0.8534	7	(14.6%)	3	(9.4%)	0.8010
30-49	10	(28.6%)	14	(31.1%)		12	(25.0%)	12	(37.5%)	
50-64	7	(20.0%)	10	(22.2%)		11	(22.9%)	6	(18.8%)	
65-74	7	(20.0%)	11	(24.4%)		11	(22.9%)	7	(21.9%)	
Over 75	5	(14.3%)	6	(13.3%)		7	(14.6%)	4	(12.5%)	
Gender										
Male	18	(51.4%)	20	(44.4%)	0.5349	24	(50.0%)	14	(43.8%)	0.5834
Female	17	(48.6%)	25	(55.6%)		24	(50.0%)	18	(56.3%)	
Months of 1st vaccination										
February	0	(0.0%)	0	(0.0%)	0.7233 *	0	(0.0%)	0	(0.0%)	0.8160 *
March	0	(0.0%)	1	(2.2%)		0	(0.0%)	1	(3.1%)	
April	5	(14.3%)	9	(20.0%)		9	(18.8%)	5	(15.6%)	
May	4	(11.4%)	3	(6.7%)		4	(8.3%)	3	(9.4%)	
June	9	(25.7%)	13	(28.9%)		13	(27.1%)	9	(28.1%)	
July	3	(8.6%)	5	(11.1%)		5	(10.4%)	3	(9.4%)	
August	5	(14.3%)	6	(13.3%)		7	(14.6%)	4	(12.5%)	
September	6	(17.1%)	6	(13.3%)		7	(14.6%)	5	(15.6%)	
October	1	(2.9%)	0	(0.0%)		1	(2.1%)	0	(0.0%)	
November	0	(0.0%)	2	(4.4%)		0	(0.0%)	2	(6.3%)	
December	2	(5.7%)	0	(0.0%)		2	(4.2%)	0	(0.0%)	
Insurance type										
Health insurance	34	(97.1%)	45	(100.0%)	0.4375 *	47	(97.9%)	32	(100.0%)	1.0000 *
Medical aid	1	(2.9%)	0	(0.0%)		1	(2.1%)	0	(0.0%)	
Vaccine doses (1st dose)										
AstraZeneca	12	(36.4%)	22	(48.9%)	0.5264 *	21	(45.7%)	13	(40.6%)	0.6022 *
Pfizer-BioNTech	15	(45.5%)	18	(40.0%)		18	(39.1%)	15	(46.9%)	
Moderna	5	(15.2%)	3	(6.7%)		6	(13.0%)	2	(6.3%)	
Janssen	1	(3.0%)	2	(4.4%)		1	(2.2%)	2	(6.3%)	
Vaccine doses (2nd dose)										
AstraZeneca	5	(14.3%)	7	(15.6%)	0.2352 *	9	(18.8%)	3	(9.4%)	0.3253 *
Pfizer-BioNTech	17	(48.6%)	18	(40.0%)		22	(45.8%)	13	(40.6%)	
Moderna	5	(14.3%)	2	(4.4%)		5	(10.4%)	2	(6.3%)	
Novavax	0	(0.0%)	0	(0.0%)		0	(0.0%)	0	(0.0%)	
Not vaccinated	8	(22.9%)	18	(40.0%)		12	(25.0%)	14	(43.8%)	
Vaccine doses (3rd dose)										
AstraZeneca	0	(0.0%)	0	(0.0%)	0.6127 *	0	(0.0%)	0	(0.0%)	0.4653 *
Pfizer-BioNTech	7	(20.0%)	13	(28.9%)		14	(29.2%)	6	(18.8%)	
Moderna	2	(5.7%)	2	(4.4%)		3	(6.3%)	1	(3.1%)	
Novavax	0	(0.0%)	0	(0.0%)		0	(0.0%)	0	(0.0%)	
Not vaccinated	26	(74.3%)	30	(66.7%)		31	(64.6%)	25	(78.1%)	
Vaccine product immediately preceding to initial ATM code										
AstraZeneca	10	(29.4%)	22	(48.9%)	0.2131 *	19	(40.4%)	13	(40.6%)	0.5752 *
Pfizer-BioNTech	17	(50.0%)	18	(40.0%)		20	(42.6%)	15	(46.9%)	
Moderna	6	(17.7%)	3	(6.7%)		7	(14.9%)	2	(6.3%)	
Janssen	1	(2.9%)	2	(4.4%)		1	(2.1%)	2	(6.3%)	
Novavax	0	(0.0%)	0	(0.0%)		0	(0.0%)	0	(0.0%)	

Vaccination status									
1st dose only	7	(20.0%)	16	(35.6%)		11	(22.9%)	12	(37.5%)
Fully vaccinated	19	(54.3%)	14	(31.1%)	0.1002	20	(41.7%)	13	(40.6%)
Extra vaccinated	9	(25.7%)	15	(33.3%)		17	(35.4%)	7	(21.9%)
Charlson comorbidity index									
Score < 5	9	(25.7%)	5	(11.1%)	0.0881	9	(18.8%)	5	(15.6%)
Score ≥ 5	26	(74.3%)	40	(88.9%)		39	(81.3%)	27	(84.4%)

- 위험구간을 1~21일로 선정하여 분석한 결과
 - 위험구간 내 급성횡단척수염이 발생한 환자는 35명, 나머지 대조구간 내 급성횡단척수염이 발생한 환자는 45명이었음.
 - 위험구간 내 급성횡단척수염 진단 직전에 맞은 백신은 화이자 백신이 17건(50.0%), 아스트라제네카 백신이 10건(29.4%), 모더나 백신이 6건(17.7%) 및 얀센 백신이 1건(2.9%)이었으며, 대조구간 내에서는 아스트라제네카 백신이 22건(48.9%), 화이자 백신이 18건(40.0%), 모더나 백신이 3건(6.7%) 및 얀센 백신이 2건(4.4%)으로 나타남.
 - 코로나19백신 접종 후 급성횡단척수염이 발생한 환자의 백신접종 상태는 위험구간의 경우 2차까지 접종 받은 환자가 19명(54.3%)으로 가장 많았으며 다음으로는 3차까지 접종받은 환자가 9명(25.7%)이었음. 반면 대조구간의 경우 1차까지만 접종받은 환자가 16명(35.6%)으로 가장 많았으며 다음으로는 3차까지 접종받은 환자가 15명(33.3%) 순이었음.
 - 위험구간에서 기저질환 점수가 5점 이상인 급성횡단척수염 환자는 26명(74.3%)이었으며, 대조구간에서 기저질환 점수가 5점 이상인 환자는 40명(88.9%)이었음.
 - 관찰기간 90일 내에서 위험구간을 1~21일로 선정하여 위험구간 및 대조구간에서의 급성횡단척수염 발생 환자의 분포 차이를 확인한 결과 유의수준 0.05에서 통계적으로 유의한 차이가 관찰되지 않았음.
- 위험구간을 1~28일로 선정하여 분석한 결과
 - 위험구간 내 급성횡단척수염이 발생한 환자는 48명, 나머지 대조구간 내 급성횡단척수염이 발생한 환자는 32명이었음.
 - 위험구간과 대조구간 내 급성횡단척수염이 가장 많이 발생한 연령군은 위험구간과 대조구간 각각 12명(위험구간: 25.0%, 대조구간: 37.5%)이었음. 다음으로 많이 발생한 연령군은 위험구간에서 50-64세, 65-74세 각각 11명(22.9%)이었으며, 대조구간에서 65-74세 7명(21.9%)이었음.
 - 위험구간 내 급성횡단척수염 진단 직전에 맞은 백신은 화이자 백신이 20건(42.6%), 아스트라제네카 백신이 19건(40.4%), 모더나 백신이 7건(14.9%) 및 얀센 백신이 1건(2.1%)이었으며, 대조구간 내에서는 화이자 백신이 15건(46.9%), 아스트라제네카 백신이 13건(40.6%), 모더나 백신이 2건(6.3%) 및 얀센 백신이 2건(6.3%)

으로 나타남.

- 코로나19백신 접종 후 급성횡단척수염이 발생한 환자의 백신접종 상태는 위험구간의 경우 2차까지 접종받은 환자가 20명(41.7%)로 가장 많았으며 다음으로는 3차까지 접종받은 환자가 17명(35.4%)이었음. 반면 대조구간의 경우 2차까지 접종받은 환자가 13명(37.5%)으로 가장 많았으며 다음으로는 2차까지 접종받은 환자가 13명(40.6%) 순이었음.
- 위험구간에서 기저질환 점수가 5점 이상인 급성횡단척수염 환자는 39명(81.3%)이었으며, 대조구간에서 기저질환 점수가 5점 이상인 환자는 27명(84.4%)였음.
- 관찰기간 90일 내에서 위험구간을 1~28일로 선정하여 위험구간 및 대조구간에서의 급성횡단척수염 발생 환자의 분포 차이를 확인한 결과 유의수준 0.05에서 통계적으로 유의한 차이가 관찰되지 않았음.

○ 관찰기간 180일에서의 위험구간 및 대조구간에서 급성횡단척수염이 발생한 환자의 특성

표 8. 코로나19백신 접종 후 급성횡단척수염 발생 환자 특성(관찰기간 180일)

Characteristics	Risk interval 1~21 days				p	Risk interval 1~28 days				p
	Cases in risk interval		Cases in control interval			Cases in risk interval		Cases in control interval		
	N	(%)	N	(%)		N	(%)	N	(%)	
Total	43	(100.0%)	94	(100.0%)		58	(100.0%)	79	(100.0%)	
Age										
18-29	6	(14.0%)	10	(10.6%)	0.9621	7	(12.1%)	9	(11.4%)	0.8112
30-49	12	(27.9%)	28	(29.8%)		14	(24.1%)	26	(32.9%)	
50-64	12	(27.9%)	24	(25.5%)		16	(27.6%)	20	(25.3%)	
65-74	8	(18.6%)	18	(19.2%)		13	(22.4%)	13	(16.5%)	
Over 75	5	(11.6%)	14	(14.9%)		8	(13.8%)	11	(14.0%)	
Gender										
Male	23	(53.5%)	46	(48.9%)	0.6209	30	(51.7%)	39	(49.4%)	0.7851
Female	20	(46.5%)	48	(51.1%)		28	(48.3%)	40	(50.6%)	
Months of 1st vaccination										
February	0	(0.0%)	0	(0.0%)	0.7346*	0	(0.0%)	0	(0.0%)	0.6935*
March	0	(0.0%)	2	(2.1%)		0	(0.0%)	2	(2.5%)	
April	6	(14.0%)	16	(17.0%)		10	(17.2%)	12	(15.2%)	
May	4	(9.3%)	11	(11.7%)		5	(8.6%)	10	(12.7%)	
June	11	(25.6%)	20	(21.3%)		16	(27.6%)	15	(19.0%)	
July	5	(11.6%)	12	(12.8%)		7	(12.1%)	10	(12.7%)	
August	7	(16.3%)	17	(18.1%)		9	(15.5%)	15	(19.0%)	
September	7	(16.3%)	13	(13.8%)		8	(13.8%)	12	(15.2%)	
October	1	(2.3%)	1	(1.1%)		1	(1.7%)	1	(1.3%)	
November	0	(0.0%)	2	(2.1%)		0	(0.0%)	2	(2.5%)	
December	2	(4.7%)	0	(0.0%)		2	(3.5%)	0	(0.0%)	
Insurance type										
Health insurance	42	(97.7%)	91	(96.8%)	1.0000*	57	(98.3%)	76	(96.2%)	0.6374*
Medical aid	1	(2.3%)	3	(3.2%)		1	(1.7%)	3	(3.8%)	
Vaccine doses (1st dose)										
AstraZeneca	15	(34.9%)	37	(39.4%)	0.6460*	25	(43.1%)	27	(34.2%)	0.4911*
Pfizer-BioNTech	19	(44.2%)	44	(46.8%)		23	(39.7%)	40	(50.6%)	
Moderna	8	(18.6%)	10	(10.6%)		9	(15.5%)	9	(11.4%)	
Janssen	1	(2.3%)	3	(3.2%)		1	(1.7%)	3	(3.8%)	

Vaccine doses (2nd dose)										
AstraZeneca	7	(16.3%)	15	(16.0%)		12	(20.7%)	10	(12.7%)	
Pfizer-BioNTech	21	(48.8%)	50	(53.2%)		27	(46.6%)	44	(55.7%)	
Moderna	7	(16.3%)	9	(9.6%)	0.7177	7	(12.1%)	9	(11.4%)	0.5936
Novavax	0	(0.0%)	0	(0.0%)		0	(0.0%)	0	(0.0%)	
Not vaccinated	8	(18.6%)	20	(21.3%)		12	(20.7%)	16	(20.3%)	
Vaccine doses (3rd dose)										
AstraZeneca	0	(0.0%)	0	(0.0%)		0	(0.0%)	0	(0.0%)	
Pfizer-BioNTech	10	(23.3%)	30	(31.9%)		18	(31.0%)	22	(27.9%)	
Moderna	5	(11.6%)	5	(5.3%)	0.7068*	7	(12.1%)	3	(3.8%)	0.1637*
Novavax	0	(0.0%)	2	(2.1%)		0	(0.0%)	2	(2.5%)	
Not vaccinated	28	(65.1%)	57	(60.6%)		33	(56.9%)	52	(65.8%)	
Vaccine product immediately preceding to initial ATM code										
AstraZeneca	11	(25.6%)	30	(31.9%)		21	(36.2%)	20	(25.3%)	
Pfizer-BioNTech	22	(51.2%)	51	(54.3%)		26	(44.8%)	47	(59.5%)	
Moderna	9	(20.9%)	10	(10.6%)	0.3622*	10	(17.2%)	9	(11.4%)	0.2653*
Janssen	1	(2.3%)	3	(3.2%)		1	(1.7%)	3	(3.8%)	
Novavax	0	(0.0%)	0	(0.0%)		0	(0.0%)	0	(0.0%)	
Vaccination status										
1st dose only	7	(16.3%)	17	(18.1%)		11	(19.0%)	13	(16.5%)	
Fully vaccinated	21	(48.8%)	40	(42.6%)	0.7896	22	(37.9%)	39	(49.4%)	0.4056
Extra vaccinated	15	(34.9%)	37	(39.4%)		25	(43.1%)	27	(34.2%)	
Charlson comorbidity index										
Score < 5	10	(23.3%)	14	(14.9%)	0.2321	10	(17.2%)	14	(17.7%)	0.9418
Score ≥ 5	33	(76.7%)	80	(85.1%)		48	(82.8%)	65	(82.3%)	

- 위험구간을 1~21일로 선정하여 분석한 결과(표 8)
 - 위험구간 내 급성횡단척수염이 발생한 환자는 43명, 나머지 대조구간 내 급성횡단척수염이 발생한 환자는 94명이었음.
 - 위험구간 내 급성횡단척수염이 발생한 환자는 남성이 23명(53.5%), 여성이 20명(46.5%)으로 남성이 여성보다 더 많았으나 대조구간 내 급성횡단척수염이 발생한 환자는 여성이 48명(51.1%), 남성이 46명(48.9%)으로 여성이 남성보다 더 많았음.
 - 위험구간 내 급성횡단척수염 진단 직전에 맞은 백신은 화이자 백신이 22건(51.2%), 아스트라제네카 백신이 11건(25.6%), 모더나 백신이 9건(20.9%) 및 얀센 백신이 1건(2.3%)이었으며, 대조구간 내에서는 화이자 백신이 51건(54.3%), 아스트라제네카 백신이 30건(31.9%), 모더나 백신이 10건(10.6%) 및 얀센 백신이 3건(3.2%)으로 나타남.
 - 위험구간에서 기저질환 점수가 5점 이상인 급성횡단척수염 환자는 33명(76.7%)이었으며, 대조구간에서 기저질환 점수가 5점 이상인 환자는 80명(85.1%)이었음.
 - 관찰기간 180일 내에서 위험구간을 1~21일로 선정하여 위험구간 및 대조구간에서의 급성횡단척수염 발생 환자의 분포 차이를 확인한 결과 유의수준 0.05에서 통계적으로 유의한 차이가 관찰되지 않았음.

- 위험구간을 1~28일로 선정하여 분석한 결과(표 8)
 - 위험구간 내 급성횡단척수염이 발생한 환자는 58명, 나머지 대조구간 내 급성횡단척수염이 발생한 환자는 79명이었음.
 - 급성횡단척수염 진단 직전에 맞은 백신으로는 위험구간과 대조구간 모두 화이자 백신이 많은 것으로 나타남(위험구간: 26건, 44.8%, 대조구간: 47건 59.5%).
 - 코로나19백신 접종 후 급성횡단척수염이 발생한 환자의 백신접종 상태는 위험구간의 경우 3차까지 접종받은 환자가 25명(43.1%)로 가장 많았으며 다음으로는 2차까지 접종받은 환자가 22명(37.9%)이었음. 반면 대조구간의 경우 2차까지 접종받은 환자가 39명(49.4%)으로 가장 많았으며 다음으로는 3차까지 접종받은 환자가 27명(34.2%) 순이었음.
 - 관찰기간 90일 내에서 위험구간을 1~28일로 선정하여 위험구간 및 대조구간에서의 급성횡단척수염 발생 환자의 분포 차이를 확인한 결과 유의수준 0.05에서 통계적으로 유의한 차이가 관찰되지 않았음.

○ SCCS 민감도 분석 결과

표 9. 코로나19백신 접종 후 급성횡단척수염 발생위험에 대한 SCCS 민감도 분석 결과

Observation period		90 days		180 days	
		N (IR*)	IRR [†] (95% CI [‡])	N (IR*)	IRR [†] (95% CI [‡])
1~42 days	Total	81	-	138	-
	Risk interval	65 (4.61)	3.85 (2.19-6.76)	81 (2.91)	2.23 (1.60-3.11)
	Control interval	16 (1.32)	Ref	57 (1.31)	Ref
1~28 days	Total	80	-	137	-
	Risk interval	48 (4.90)	2.63 (1.64-4.22)	58 (3.00)	1.97 (1.40-2.76)
	Control interval	32 (1.95)	Ref	79 (1.53)	Ref
1~21 days	Total	80	-	137	-
	Risk interval	35 (4.70)	2.03 (1.32-3.12)	43 (2.92)	1.75 (1.23-2.50)
	Control interval	45 (2.40)	Ref	94 (1.67)	Ref

*IR: Incidence rate.

†IRR: Incidence rate ratio.

‡95% CI: 95% Confidence interval.

§Adjusted for Delta era and calendar period by fortnight.

- 관찰기간을 90일과 180일로 설정하고, 위험구간을 1~21일과 1~28일로 설정하여 민감도 분석을 수행한 결과, 모든 위험구간에서 급성횡단척수염의 발생위험은 대조구간에 비해 유의한 위험증가가 관찰되었음(표 9).
- 관찰기간 90일 내 위험구간 1~42일에서의 발생위험은 3.85배(95% CI: 2.19-6.76), 위험구간 1~28일에서의 발생위험은 2.63배(95% CI: 1.64-4.22), 위험구간 1~21일에서의 발생위험은 대조구간 대비 2.03배(95% CI: 1.32-3.12)였음.
- 관찰기간 180일 내 위험구간 1~42일에서의 발생위험은 2.23배(95% CI: 1.60-3.11), 위험구간 1~28일에서의 발생위험은 1.97배(95% CI: 1.40-2.76), 위험구간 1~21일에서의 발생위험은 대조구간 대비 1.75배(95% CI: 1.23-2.50)였음.

○ 관찰기간 90일에서의 급성횡단척수염 발생위험에 대한 소그룹 분석 결과

표 10. 코로나19백신 접종 후 급성횡단척수염 발생위험에 대한 소그룹분석 결과

Characteristics	Interval	Risk interval 1~21 days		Risk interval 1~28 days	
		N (IR*)	IRR† (95% CI‡)	N (IR*)	IRR† (95% CI‡)
Gender					
Male	RI	18 (5.30)	2.28 (1.25-4.16)	24 (5.34)	2.91 (1.47-5.76)
	CI [¶]	20 (2.50)	Ref	14 (2.02)	Ref
Female	RI	17 (4.20)	1.81 (0.98-3.36)	24 (4.52)	2.40 (1.25-4.63)
	CI [¶]	25 (2.33)	Ref	18 (1.90)	Ref
Age					
18-29	RI	6 (6.09)	2.59 (0.87-7.71)	7 (5.45)	2.56 (0.57-11.44)
	CI [¶]	4 (2.35)	Ref	3 (2.14)	Ref
30-49	RI	10 (4.45)	1.52 (0.67-3.47)	12 (4.06)	1.40 (0.59-3.34)
	CI [¶]	14 (3.06)	Ref	12 (3.09)	Ref
50-64	RI	7 (4.73)	1.99 (0.77-5.17)	11 (5.51)	3.41 (1.21-9.62)
	CI [¶]	10 (2.59)	Ref	6 (1.79)	Ref
65-74	RI	7 (4.26)	1.90 (0.75-4.83)	11 (4.96)	3.13 (1.22-8.03)
	CI [¶]	11 (2.30)	Ref	7 (1.66)	Ref
≥75	RI	5 (4.57)	2.88 (0.93-8.87)	7 (5.19)	4.58 (1.28-16.40)
	CI [¶]	6 (1.59)	Ref	4 (1.13)	Ref
Vaccine product immediately preceding to initial ATM code					
AstraZeneca	RI	10 (3.73)	1.55 (0.74-3.28)	19 (5.25)	3.36 (1.61-7.00)
	CI [¶]	22 (2.53)	Ref	13 (1.67)	Ref
Pfizer-	RI	17 (4.63)	2.02 (1.05-3.86)	20 (4.24)	1.94 (0.95-3.97)
	CI [¶]	18 (2.36)	Ref	15 (2.27)	Ref
Moderna	RI	6 (6.85)	3.40 (0.81-14.32)	7 (5.92)	3.56 (0.62-20.55)
	CI [¶]	3 (2.01)	Ref	2 (1.66)	Ref
Janssen	RI	1 (6.09)	2.68 (0.31-23.39)	1 (4.51)	1.85 (0.21-16.01)
	CI [¶]	2 (2.28)	Ref	2 (2.44)	Ref
Novavax	RI	0 (-)	-	0 (-)	-
	CI [¶]	0 (-)	Ref	0 (-)	Ref
Charlson Comorbidity Index					
<5	RI	9 (6.09)	4.32 (1.61-11.60)	10 (3.63)	2.41 (1.10-5.29)
	CI [¶]	5 (1.62)	Ref	14 (1.51)	Ref
≥5	RI	26 (4.36)	1.73 (1.06-2.82)	33 (2.76)	1.63 (1.09-2.43)
	CI [¶]	40 (2.63)	Ref	80 (1.70)	Ref

*IR: Incidence rate.
 †IRR: Incidence rate ratio.
 ‡95% CI: 95% Confidence interval.
 ||RI: Risk interval.
 ¶CI: Control interval.

- 관찰기간 90일 내에서의 성별, 연령군, 급성횡단척수염 진단일로부터 가장 최근에 접종받은 백신 종류 및 동반질환 점수에 대해 위험구간을 1~21일과 1~28일로 나누어 소그룹 분석을 수행하였음(표 10).
- 위험구간 1~21일에서는 남성(IRR: 2.28, 95% CI: 1.25-4.16), 급성횡단척수염 진단 직전 화이자백신 접종군(IRR: 2.02, 95% CI: 1.05-3.86)과 동반질환 점수 5점 미만(IRR: 4.32, 95% CI: 1.61-11.60)과 5점 이상(IRR: 1.73, 95% CI: 1.73-2.82)에서 유의미한 증가가 관찰되었음.
- 위험구간 1~28일에서는 남성(IRR: 2.91, 95% CI: 1.47-5.76), 여성(IRR: 2.40, 95% CI: 1.25-4.63), 50-64세(IRR: 3.41, 95% CI: 1.21-9.62), 65-74세(IRR: 3.13, 95% CI: 1.22-8.03) 및 75세 이상(IRR: 4.58, 95% CI: 1.28-16.40) 연령군, 급성횡단척수염 진단 직전 아스트라제네카 접종군(IRR: 3.36, 95% CI: 1.61-7.00)과 동반질환 점수 5점

미만(IRR: 2.41, 95% CI: 1.10-5.29)과 5점 이상(IRR: 1.63, 95% CI: 1.09-2.43)에서 유의미한 증가가 관찰되었음.

○ 관찰기간 180일에서의 급성횡단척수염 발생위험에 대한 소그룹 분석 결과

표 11. 코로나19백신 접종 후 관찰기간 180일 이내 급성횡단척수염 발생위험에 대한 소그룹분석 결과

Characteristics	Interval	Risk interval 1~21 days		Risk interval 1~28 days	
		N (IR*)	IRR† (95% CI‡)	N (IR*)	IRR† (95% CI‡)
Gender					
Male	RI	24 (2.40)	2.01 (1.24-3.25)	30 (3.20)	2.13 (1.33-3.43)
	CI [¶]	58 (1.20)	Ref	39 (1.50)	Ref
Female	RI	21 (2.24)	1.92 (1.16-3.18)	28 (2.81)	1.81 (1.12-2.92)
	CI [¶]	55 (1.17)	Ref	40 (1.55)	Ref
Age					
18-29	RI	5 (2.80)	2.52 (0.90-7.05)	7 (3.12)	1.93 (0.75-4.94)
	CI [¶]	11 (1.11)	Ref	9 (1.62)	Ref
30-49	RI	12 (2.46)	2.10 (1.05-4.20)	14 (2.51)	1.43 (0.75-2.72)
	CI [¶]	30 (1.17)	Ref	26 (1.76)	Ref
50-64	RI	13 (2.38)	2.08 (1.10-3.95)	16 (2.85)	1.83 (0.96-3.50)
	CI [¶]	30 (1.15)	Ref	20 (1.57)	Ref
65-74	RI	10 (2.54)	2.22 (1.04-4.73)	13 (3.84)	2.95 (1.34-6.49)
	CI [¶]	22 (1.14)	Ref	13 (1.30)	Ref
≥75	RI	5 (1.51)	1.10 (0.41-2.97)	11 (3.16)	2.48 (1.01-6.08)
	CI [¶]	20 (1.38)	Ref	8 (1.27)	Ref
Vaccine product immediately preceding to initial ATM code					
AstraZeneca	RI	11 (2.99)	1.76 (0.89-3.45)	21 (4.23)	3.46 (1.91-6.27)
	CI [¶]	30 (1.71)	Ref	20 (1.23)	Ref
Pfizer-	RI	22 (2.59)	1.52 (0.92-2.51)	26 (2.37)	1.39 (0.86-2.24)
	CI [¶]	51 (1.70)	Ref	47 (1.71)	Ref
Moderna	RI	9 (3.89)	2.71 (1.17-6.26)	10 (3.21)	2.20 (0.92-5.29)
	CI [¶]	10 (1.44)	Ref	9 (1.45)	Ref
Janssen	RI	1 (4.57)	2.77 (0.30-25.90)	1 (3.38)	1.96 (0.21-18.36)
	CI [¶]	3 (1.65)	Ref	3 (1.72)	Ref
Novavax	RI	0 (-)	-	0 (-)	-
	CI [¶]	0 (-)	Ref	0 (-)	Ref
Charlson Comorbidity Index					
<5	RI	10 (3.63)	2.41 (1.10-5.29)	10 (2.74)	1.65 (0.76-3.62)
	CI [¶]	14 (1.51)	Ref	14 (1.66)	Ref
≥5	RI	33 (2.76)	1.63 (1.09-2.43)	48 (3.06)	2.04 (1.41-2.96)
	CI [¶]	80 (1.70)	Ref	65 (1.50)	Ref

*IRR: Incidence rate ratio.

†Adjusted for SARS-CoV-2 variants (delta) and calendar period by fortnight.

‡95% CI: 95% Confidence interval.

|| RI: Risk interval.

¶CI: Control interval.

- 관찰기간 180일 내에서의 성별, 연령군, 급성횡단척수염 진단일로부터 가장 최근에 접종받은 백신 종류 및 동반질환 점수에 대해 위험구간을 1~21일과 1~28일로 나누어 소그룹 분석을 수행하였음(표 11).
- 위험구간 1~21일에서는 남성(IRR: 2.01, 95% CI: 1.24-3.25), 여성(IRR: 1.92, 95% CI: 1.16-3.18), 30-49세(IRR: 2.10, 95% CI: 1.05-4.20), 50-64세(IRR: 2.08, 95% CI: 1.10-3.95), 65-74세(IRR: 2.22, 95% CI: 1.04-4.73) 연령군, 급성횡단척수염 진단 직전 모더나 백신 접종군(IRR: 2.71, 95% CI: 1.17-6.26)과 동반질환 점수 5점 미만

(IRR: 2.41, 95% CI: 1.10-5.29)과 5점 이상(IRR: 1.63, 95% CI: 1.09-2.43)에서 유의미한 증가가 관찰되었음.

- 위험구간 1~28일에서는 남성(IRR: 2.13, 95% CI: 1.33-3.43), 여성(IRR: 1.81, 95% CI: 1.12-2.92), 65-74세(IRR: 2.95, 95% CI: 1.34-6.49) 및 75세 이상(IRR: 2.48, 95% CI: 1.01-6.08) 연령군, 급성황단척수염 진단 직전 아스트라제네카 접종군(IRR: 3.46, 95% CI: 1.91-6.27)과 동반질환 점수 5점 이상(IRR: 2.04, 95% CI: 1.41-2.96)에서 유의한 증가가 관찰되었음.

3. 급성횡단척수염 인과성 검토

1) 국내외 문헌고찰

(1) 백신과 급성횡단척수염의 연관성을 보고한 역학연구

○ 백신과 급성횡단척수염 간의 연관성 연구

- Vaccine Safety Datalink는 미국 질병통제예방센터(CDC) 예방접종안전국과 미국 전역의 여러 통합의료시스템 간의 협력시스템으로 약 6,400만 건의 백신 접종 후 부작용에 대해 분석함. 횡단척수염의 경우 단 7건만이 발병 5-28일 전에 1차 노출 기간 동안 예방접종을 받았으며 예방접종 위험이 통계적으로 유의하게 증가하지 않아 횡단척수염과 사전 예방접종 사이에는 연관성이 없음을 확인함¹⁾.

○ 코로나19 백신과 급성횡단척수염 간의 연관성 연구

- 2020년 9월 아스트라제네카백신 임상시험 중 급성횡단척수염이 발생하여 임상시험이 중단되었다 재개되었으며, 2022년 1월 유럽의약품청에서는 백신 접종 후 보고된 매우 드문 횡단척수염 사례에 대해 예방접종을 받는 사람들과 의료 전문가들의 인식을 높이기 위해 횡단척수염을 아스트라제네카와 얀센 백신의 제품 정보에 추가할 것을 권고하였음.
- 영국, 브라질 및 남아프리카 공화국에서 진행된 4건의 무작위배정 비교임상시험에서 ChAdOx1 nCoV-19 백신 접종군 또는 대조군(수막구균 그룹 A, C, W 및 Y 결합 백신 또는 식염수)에 2020년 4월 23일부터 11월 4일 사이에 23,848명의 참가자가 등록되었으며 11,636명의 참여 대상 중 3건의 급성횡단척수염 사례가 보고됨. AstraZeneca 백신 접종 후 2명의 급성횡단척수염 발생이 보고되었고 이 중 한 증례는 궁극적으로 예방 접종과 관련이 없을 것으로 간주되었고(기존 MS를 질환자 포함) 한 증례만 ChAdOx1 nCoV-19 추가 백신 접종 후 14일째 특발성, 짧은 분절, 척수의 탈수초화 양상으로 볼 때 백신 접종과 관련이 있다고 보고되었음. 세 번째 환자는 대조군에서 수막구균백신(MenACWY) 접종 후 68일에 발생했으나 백신과 관련성 없는 것으로 간주됨²⁾.
- 오스트리아에서 28편의 연구결과를 분석한 결과 SARS CoV-2 백신 접종의 가장 흔한 부작용은 두통으로 3051건이었고 네 번째 신경학적 부작용은 횡단척수염으로 지금까지 11건이 보고되었음. 그 중 7건에서 AstraZeneca 백신 후 횡단척수염이 발생하였고 Johnson & Johnson 백신 접종한 환자에서 횡단척수염은 안면마비와 관련이 있었음. 모더나 백신 접종 후 횡단척수염이 발생한 환자는 추가로 비타민 B12 결핍이 있었음³⁾.

1) Baxter, R., et al., Acute Demyelinating Events Following Vaccines: A Case-Centered Analysis. Clin Infect Dis, 2016. 63(11): p. 1456-1462.

2) Voysey, M., et al., Safety and efficacy of the ChAdOx1 nCoV-19 vaccine (AZD1222) against SARS-CoV-2: an interim analysis of four randomised controlled trials in Brazil, South Africa, and the UK. The Lancet, 2021. 397(10269): p. 99-111.

3) Finsterer, J., Neurological side effects of SARS-CoV-2 vaccinations. Acta Neurol Scand, 2022. 145(1): p. 5-9.

- 대만 질병통제예방센터에 따르면 2021년 3월 22일부터 2021년 7월 28일까지 예방접종을 시작한 이후 대만에서 접종된 백신은 9,987,157건이고 부작용 사례는 5620건이 보고되었고 중증 부작용 사례 2548건 중 횡단척수염 2건이 확인됨. 이 중 대만에서 COVID-19 백신 접종 후 급성횡단척수염이 발생한 것은 처음임⁴⁾.
- 2021년 9월 30일 현재 COVID-19 백신은 64억 회 투여되었으며 27억 회는 완전히 예방접종을 받은 상황이며 12건의 횡단척수염 사례가 보고됨. 횡단척수염의 연간 발생률이 일반 인구에서 1.34~4.60/백만, 후천성 탈수초의 경우 24.6/백만, COVID-19 환자에서 0.5/백만이라는 점을 고려하면⁵⁾ 현재 백신 접종 후 횡단척수염의 발생률은 낮은 것으로 간주됨⁶⁾.
- 2022년 12월 이탈리아에서 보고된 체계적 문헌고찰에서는 49개의 연구가 체계적 검토에 포함되어 총 91건의 CNS 염증성 탈수초성 사건(CIDE)가 보고되었음. 24건의 ATM, 11건의 ADEM, 47건의 MS 및 9건의 NMOSD/MOGAD 포함됨. CIDE는 mRNA(n = 46), adenoviral-vectored (n = 37) 및 inactivated vaccines (n = 8) 으로 발생함. ADEM(55%) 및 NMOSD/MOGAD(56%)의 대부분은 adenoviral-vectored vaccine에서 발생한 반면, MS 신규 진단(87%) 및 재발(56%)에서는 mRNA 백신이 더 빈번했음. 연령은 이질적이었고(19-88세) 여성이 많았으며 백신 접종 후 증상 발현까지의 시간은 ADEM 및 NMOSD/MOGAD (12.5일/10일)에서 ATM 및 MS (6일/7일)에 비해 더 길었음⁷⁾.
- 2022년 발표된 영국과 스페인의 병원 데이터와 연결된 1차 진료 기록을 토대로 한 연구에서 8,330,497명의 COVID-19 백신 접종자 중 ChAdOx1 nCoV-19, BNT162b2, mRNA-1273 또는 Ad.26.COVID.S를 1회 이상 접종받은 사람(영국: 2021년 5월 9일, 스페인: 2021년 6월 30일까지)과 일반인구를 분석함. 연구 샘플은 2020년 9월 1일부터 SARS-CoV-2에 대한 첫 번째 RT-PCR 결과가 양성인 백신을 접종하지 않은 735,870명의 코호트와 일반 인구의 14,330,080명의 참가자로 구성됨. SARS-CoV-2 감염자 735,870명은 ChAdOx1 nCoV-19: 4,376,535명, BNT162b2: 3,588,318명, mRNA-1273: 244,913명, Ad26.CoV.2: 120,731명이 포함됨. Self-controlled case series analysis 등을 이용한 분석에서 영국의 데이터에서 벨마비의 발병률은 1.33(1.02~1.74), 뇌척수염의 경우 6.89(3.82~12.44), 길랭바레증후군의 경우 3.53(1.83~6.77)이었음. 횡단 척수염은 백신 접종한 모든 코호트에서 5건 미만으로 드물었음. Covid-19 백신과 벨마비, 뇌척수염, 길랭바레증후군 및 횡단척수염의 면역 매개 신경학적 사건 사이에 유의성이 관찰되지 않았으나 SARS-CoV-2 감염자에게서는 벨마비, 뇌척수염, 길랭바레증후군의 위험이 증가하는 것이 관찰됨⁸⁾.

4) Hsiao, Y.T., et al., Acute Transverse Myelitis after COVID-19 Vaccination. Medicina (Kaunas), 2021. 57(10).

5) Roman, G.C., et al., Acute Transverse Myelitis (ATM):Clinical Review of 43 Patients With COVID-19-Associated ATM and 3 Post-Vaccination ATM Serious Adverse Events With the ChAdOx1 nCoV-19 Vaccine (AZD1222). Front Immunol, 2021. 12: p. 653786.

6) Ismail, II and S. Salama, A systematic review of cases of CNS demyelination following COVID-19 vaccination. J Neuroimmunol, 2022. 362: p. 577765.

7) Rinaldi, V., et al., CNS inflammatory demyelinating events after COVID-19 vaccines: A case series and systematic review. Front Neurol, 2022. 13: p. 1018785.

8) Li, X., et al., Association between covid-19 vaccination, SARS-CoV-2 infection, and risk of immune mediated neurological events: population based cohort and self-controlled case series analysis. Bmj, 2022. 376: p. e068373.

- COVID-19 백신 접종과 3가지 급성 신경학적 사건(길랭-바레 증후군(GBS), 횡단 척수염 및 벨 마비)의 잠재적 연관성을 조사했던 연구에서는 NHS England의 승인을 받아 OpenSAFELY 플랫폼에서 응급 치료, 병원 입원 및 사망 기록과 관련된 영국의 1,700만 명 이상의 환자로부터 1차 의료 데이터를 분석했음. 각 백신 브랜드에 대해 별도로 self-controlled case series (SCCS) design을 사용하여 백신 접종 후 기간(GBS의 경우 4~42일, 횡단 척수염 및 벨 마비의 경우 4~28일)의 각 결과에 대한 발생률 비율을 추정함. 결과는 7,783,441명의 ChAdOx1 백신 접종자 중 GBS(N = 517; 발생률 비율 2.85; 95% CI 2.33-3.47) 및 벨마비(N = 5,350; 1.39; 1.27-1.53)의 발생률이 증가함. 단, ChAdOx1 백신 접종과 횡단 척수염의 연관성에 대한 명확한 증거는 없었음(N = 199; 1.51; 0.96-2.37). 5,729,152명의 BNT162b2 백신 접종자 중 GBS(N = 283; 1.09; 0.75-1.57), 횡단척수염(N = 109; 1.62; 0.86-3.03), 벨마비(N = 3,609; 0.89; 0.76-1.03)로 이들 질환과 **백신과의 연관성에 대한 증거는 없었음**. 결론적으로 ChAdOx1 백신을 처음 접종한 후 길랭-바레 증후군과 벨 마비의 단기적인 증가를 관찰했으나 백신 접종으로 인한 인과적 영향을 가정했을 때 절대 위험도는 낮았음⁹⁾.
- COVID-19 백신 관련 횡단척수염(TM) 환자의 임상적 특징, 방사선학적 소견 및 예후 인자를 규명하는 것을 목적으로 하는 체계적 문헌고찰에서는 2022년 4월 8일까지 적절한 키워드를 사용하여 Scopus, Pubmed, Cochrane 라이브러리, Google Scholar 및 preprint 데이터베이스를 체계적으로 검토했음. 그 결과 COVID-19 백신 접종 후 척수염 환자 31명(여성 17명, 남성 14명)을 보고하는 28건의 연구를 포함했으며 포함된 환자의 평균 연령은 52±19세였음. ChAdOx1 nCoV-19 백신(Oxford-AstraZeneca)은 척수염(31개 중 12개)과 관련하여 가장 흔한 유형의 백신이었고, 화이자(31개 중 8개), Moderna(31개 중 7개), Sinopharm(31개 중 3개), Janssen 백신(31개 중 1개)로 확인됨. 척수염은 백신의 첫 번째 용량과 두 번째 용량을 각각 투여한 후 24명과 7명의 환자에서 발생함. 21명과 10명의 환자는 척수염으로부터 각각 좋은 회복(추적 시 수정된 순위 점수(MRS<3)과 불량한 회복(추적 시 MRS≥3)을 보였고 연령(OR 1.09, 95%CI 1.01-1.18, p-value 0.02) 및 입원 시 MRS(OR 17.67, 95% CI 1.46-213.76, p-value 0.024)는 척수염의 회복 불량에 대한 두 가지 독립적인 위험 요소였음. 결론적으로 나이가 많고 내원 당시 MRS가 높은 환자는 예후가 더 나빴으며 보다 적극적인 치료 전략이 필요했음을 의미함¹⁰⁾.
- 24건의 ATM 중 11건은 아데노바이러스 벡터(46%), 10건은 mRNA 기반(42%), 3건은 비활성화 백신(12%)에 따라 발생했고 백신에서 증상 발현까지의 평균 시간은 6일이었지만 mRNA 백신의 경우는 아데노바이러스 벡터와 비교하여(8일, IQR: 7.5-11) 더 짧은 시간(2.5일, IQR: 2-3)을 보였음. 더욱이, 9건의 매우 초기 발병 ATM(백신 투여로부터 3일 이내) 중 8건은 mRNA 백신 후에 발생함. 평균 연령은 52세였으며 사건은 성별 그룹 간에 균등하게 분포됨¹¹⁾.

9) Walker, J.L., 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): p. 4479-4487.

10) Ostovan, V.R., et al., Clinical characteristics, radiological features and prognostic factors of transverse myelitis following COVID-19 vaccination: A systematic review. *Mult Scler Relat Disord*, 2022. 66: p. 104032.

- 미국식품의약국(FDA) 또는 유럽의약품청(EMA)에서 승인된 5개의 SARS-CoV-2 백신과 횡단척수염(TM)의 관련성 연구가 있었음. Ad26.COV2.S(Janssen/Johnson & Johnson), SARS-CoV-2 vaccines (BNT162b2 [Pfizer/BioNTech], mRNA-1273 [Moderna], ChAdOx1nCov-19[Oxford-AstraZeneca] 및 NVX-CoV2373[Novavax])의 5가지 백신계열과 TM 사이의 연관성을 평가하는 것을 목표로 함. 관찰, 단면, 약물감시 코호트 연구로서 세계보건기구(WHO)의 약물감시 데이터베이스인 VigiBase의 개별 사례 안전성 보고서를 조사했음. 2020년 12월 1일부터 FDA 또는 EMA 라벨이 붙은 SARS-CoV-2 백신에 노출된 후 28일 이내에 발생한 TM 보고를 사용하여 정보 구성요소(IC)의 불균형 분석을 먼저 수행했으며 VigiBase에서 보고된 SARS-CoV-2 백신 관련 TM 사례의 임상 특징을 분석함. 그 결과 TM은 mRNA 기반(n = 364; IC025 = 0.62) 및 벡터 기반(n = 136; IC025 = 0.52) SARS-CoV-2 백신과 유의미한 연관성이 확인됨. 그러나 TM은 이전 보고된 비율이 100만 백신 용량당 0.28건으로 드물기 때문에 SARS-CoV-2 바이러스에 대한 백신 접종은 문제되지 않으며 임상이가 SARS-CoV-2 백신 접종 후 척수 기능 장애의 초기 징후를 보일 경우 TM 진단을 초기에 고려해야 한다고 제안함¹²⁾.

(2) 백신 메커니즘 관련 연구

- 현재 COVID-19에 대한 4가지 유형의 백신이 있으며 전체바이러스백신 [whole virus vaccine (live attenuated, inactivated)], 핵산백신 [nucleic acid vaccine (mRNA, DNA)], 바이러스벡터백신 [viral vector vaccine (non-replicating, replicating)], 그리고 단백질소단위백신 [protein-based (subunit, virus-like particle)]이 그것임. 전체 바이러스 백신은 약화되거나 비활성화된 형태의 SARS-CoV-2를 사용하여 보호 면역을 유발함. 핵산 백신은 SARS-CoV-2 스파이크 단백질을 코딩하는 mRNA 또는 DNA를 세포에 도입하여 세포가 항체를 생산하도록 유도함. 바이러스 벡터 백신은 화학적으로 약화된 바이러스를 사용하여 SARS-CoV-2 항원 코드를 세포에 삽입함. 반면 단백질 소단위 백신은 스파이크 단백질 또는 그 항원 단편을 기반으로 함.¹³⁾
- 2021년 9월 30일 현재 총 32건의 백신접종 후 발생한 탈수초성질환이 보고되었음. 화이자-바이오엔텍 백신 접종 후 11건, 옥스포드 아스트라제네카 백신 접종 후 8건, 모더나 접종 후 6건, 시노박/시노팜 백신 후 5건, 스푸트니크 백신 및 존슨앤존슨 백신 접종 후 1건 발생함. 대부분의 경우는 여성이었음[22/32(68.8%)]. 가장 흔한 증상은 횡단척수염(12/32)과 다발성경화증-유사(첫 진단 또는 재발)(12/32), 급성파종성뇌척수염-유사(5/32), 시신경척수염-유사였음(3/18). 횡단척수염은 12명의 환자(남자 6명, 여자 6명)에서 보고되었으며 중앙 연령은 44.5세(36-78세)였음. 백신 접

11) Rinaldi, V., et al., CNS inflammatory demyelinating events after COVID-19 vaccines: A case series and systematic review. *Front Neurol*, 2022. 13: p. 1018785.

12) Nguyen, S., et al., Transverse Myelitis Following SARS-CoV-2 Vaccination: A Pharmacoepidemiological Study in the World Health Organization's Database. *Ann Neurol*, 2022. 92(6): p. 1080-1089.

13) Ismail, II and S. Salama, A systematic review of cases of CNS demyelination following COVID-19 vaccination. *J Neuroimmunol*, 2022. 362: p. 577765.

중과 증상 발현 사이의 중간 간격은 6.5일(1-21)이며 CSF 분석은 6/12명의 환자에서 중앙값이 15개 세포(6-481개 세포/ μ)인 pleocytosis를 보여줌. 림프구는 4/6에서 우세한 세포인 반면, 다형핵 세포는 2명의 환자에서 우세하였고 8/12 사례에서 높은 단백질 수준이 보고되었으며 중앙값은 0.596g/L(0.44-1.68g/L) 였음. 척수 MRI에서 흉추와 경추의 동시 침범이 6/12 사례에서 보고되었으며, 5/12 환자에서 단독 흉수 손상이 보고됨. 경추단독은 2명의 환자에서 관찰되었고, conus medullaris 침범은 1명의 환자에서 보고됨.¹⁴⁾

- 횡단척수염 12건의 사례 중에서 바이러스 벡터 백신은 (6/12) 사례에서, mRNA 기반 백신 (5/12), 비활성화된 백신 (1/12)이었음. 이렇듯 횡단척수염 사례는 바이러스 벡터백신과 mRNA기반백신 모두와 관련이 있었으며(각각 50% 대 41.6%), 횡단척수염이 바이러스벡터백신에만 국한된 이전 발표된 데이터와 대조적이었음. 또한 비활성화된 COVID-19 백신을 접종한 후 증상 발생 사이의 중앙값 간격이 14일로, 바이러스벡터 및 mRNA백신의 경우 각각 7.5일 및 6일인 것과 대조적으로 더 길었음.¹⁵⁾
- COVID-19 백신 후 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.¹⁶⁾ ChAdOx1백신(AZD1222)에서 SARS-CoV-2 구조적 표면 벡터 당단백질 항원(스파이크 단백질, nCoV-19) 유전자는 탈수초화를 유발할 수 있다고 알려짐.¹⁷⁾
- ATM이 Oxford-AstraZeneca 백신과 더 연관되어 있음을 보여주는 연구가 있음. 백신 유발 ATM의 정확한 병태생리학적 기전은 아직 밝혀지지 않았으나 개인의 유전적 감수성과 관련하여 백신 관련 요인이 제안됨. 감염성 항원과 자기 항원 사이의 분자 모방은 백신 접종 후 탈수초화를 발생시키기 위해 제안된 주요 메커니즘 중 하나이며 보조제(항원 특이적 면역 반응을 증가시키는 물질)는 비정상적으로 선천적 및 적응적 면역 반응을 유발할 수 있음. Toll-like 수용체 TLR-7 및 TLR-8은 유형 I 인터페론 생산 및 B 림프구의 다클론 활성화를 촉진하여 자가 반응성 T 세포의 확장을 초래하고 사이토카인을 분비하는 대식세포와 함께 자가반응성 T 세포의 활성화는 보조 T 세포의 추가 모집을 유발하고 결과적으로 국소 염증을 유발하는 것으로 알려짐. 더욱이 mRNA 백신은 염증성 사이토카인의 혈청 수준 상승을 통해 여러 전 염증성 캐스케이드를 촉진할 수 있고 최근 연구에서는 척수염에서 Interleukin-6(IL-6) 및 IL-17의 병원성 역할이 강조되고 있음. COVID-19 후 특발성 TM 백신의 발생률과 연간 인구 100만 명당 0.5명의 COVID-19 감염 관련 TM 발생률(Rom'an et al., 2021)을 비교하면 COVID-19 백신과 관련된 TM의 위험이

14) Ismail, II and S. Salama, A systematic review of cases of CNS demyelination following COVID-19 vaccination. J Neuroimmunol, 2022. 362: p. 577765.

15) Ismail, II and S. Salama, A systematic review of cases of CNS demyelination following COVID-19 vaccination. J Neuroimmunol, 2022. 362: p. 577765.

16) Garcia-Grimshaw, M., et al., Neurologic adverse events among 704,003 first-dose recipients of the BNT162b2 mRNA COVID-19 vaccine in Mexico: A nationwide descriptive study. Clinical Immunology, 2021. 229: p. 108786.

17) Knoll, M.D. and C. Wonodi, Oxford-AstraZeneca COVID-19 vaccine efficacy. The Lancet, 2021. 397(10269): p. 72-74.

COVID-19 감염보다 현저히 낮으며 이번 결과는 백신 접종 후 척수염 발작의 강도가 COVID-19 감염 후보다 덜 심각하다는 것을 보여주었음¹⁸⁾.

- 비활성화된 바이러스 백신과 mRNA 기반 백신 보다는 아데노바이러스 기반 백신이 급성 횡단 척수염과 더 자주 연관되며 COVID-19 백신 또는 백신의 아데노바이러스 보조제에 존재하는 항원이 척수에서 면역학적 반응을 유도하여 척수병증을 일으킬 수 있다고 알려짐. 백신 실험 참가자 11,636명 중 보고된 3건의 급성 횡단 척수염 이상 반응의 발생은 높은 것으로 간주되었으며 우려의 원인이 되어왔고 전반적으로 COVID 백신 접종 후 횡단 척수염 발생률은 일반 인구에서 예상되는 것보다 여전히 높으며 좋은 결과를 보장하기 위해서는 신속한 진단과 치료가 필요함¹⁹⁾.

2) 인과적기준에 따른 인과성의 근거평가

- COVID-19 Vaccine and acute transverse myelitis

기준(Criterion)		증거(Evidence)	충족 여부
Hill	Committee of US Surgeon General		
관련성의 강도 (Strength of association)	관련성의 강도 (Strength of association)	<ul style="list-style-type: none"> • 영국, 브라질 및 남아프리카 공화국에서 진행 된 4건의 무작위배정 비교임상시험에서 ChAdOx1 nCoV-19 백신 접종군 또는 대조군에 2020년 4월 23일부터 11월 4일 사이에 23,848명의 참가자가 등록되었으며 11,636명의 참여 대상 중 3건의 급성횡단척수염 사례가 보고됨. AstraZeneca 백신 접종 후 2명의 급성횡단척수염 발생이 보고되었고 이 중 한 증례는 궁극적으로 예방 접종과 관련이 없을 것으로 간주되었고 (기존 MS를 질환자 포함) 한 증례만 ChAdOx1 nCoV-19 추가 백신 접종 후 14일째 특발성, 짧은 분절, 척수의 탈수초화 양상으로 볼 때 백신 접종과 관련이 있다고 보고되었음. 세 번째 환자는 대조군에서 수막구균백신(MenACWY) 접종 후 68일에 발생했으나 백신과 관련성 없는 것으로 간주됨. [The Lancet, 2021.397(10269):p.99-111.] • 오스트리아에서 28편의 연구결과를 분석한 결과 SARS CoV-2 백신 접종의 가장 흔한 부작용은 두통으로 3051건이었고 네 번째 신경학적 부작용은 횡단척수염으로 지금까지 11건이 보고되었음. 그 중 7건에서 AstraZeneca 백신 후 횡단척수염이 발생하였고 Johnson & Johnson 백신 접종한 환자에서 횡단척수염은 안면마비와 관련이 있었음. 모더나 백신 접종 후 횡단성 척수염이 발생한 환자는 추가로 비타민 B12 결핍이 있었음. [Acta Neurol Scand,2022.145(1):p.5-9.] • 대만 질병통제예방센터에 따르면 2021년 3월 22일부터 2021년 7월 28일까지 예방접종을 시작한 이후 대만에서 접종된 백신은 9,987,157건이고 부작용 사례는 5620건이 보고되었고 중증 부작용 사례 2548건 중 횡단척수염 2건이 확인됨. 이 중 대만에서 COVID-19 백신 접종 후 급성횡단척수염이 발생 	Not

18) Ostovan, V.R., et al., Clinical characteristics, radiological features and prognostic factors of transverse myelitis following COVID-19 vaccination: A systematic review. Mult Scler Relat Disord, 2022. 66: p. 104032.

19) Chatterjee, A. and A. Chakravarty, Neurological Complications Following COVID-19 Vaccination. Curr Neurol Neurosci Rep, 2023. 23(1): p. 1-14.

기준(Criterion)		증거(Evidence)	충족 여부
Hill	Committee of US Surgeon General		
		<p>한 것은 처음임. [Medicina(Kaunas),2021.57(10).]</p> <ul style="list-style-type: none"> 2021년 9월 30일 현재 COVID-19 백신은 64억 회 투여되었으며 27억 회는 완전히 예방접종을 받은 상황이며 12건의 횡단적수염 사례가 보고됨. 횡단적수염의 연간 발생률이 일반 인구에서 1.34~4.60/백만, 후천성 탈수초의 경우 24.6/백만, COVID-19 환자에서 0.5/백만이라는 점을 고려하면 [Front Immunol,2021.12:p.653786.] 현재 백신 접종 후 횡단적수염의 발생률은 낮은 것으로 간주됨. [J Neuroimmunol, 2022. 362:p.577765.] 2022년 발표된 영국과 스페인의 병원 데이터와 연결된 1차 진료 기록을 토대로 한 연구에서 8,330,497명의 COVID-19 백신 접종자 중 ChAdOx1 nCoV-19, BNT162b2, mRNA-1273 또는 Ad.26.COV2.S를 1회 이상 접종받은 사람(영국: 2021년 5월 9일, 스페인: 2021년 6월 30일까지)과 일반인구를 분석함. 횡단 적수염은 백신 접종한 모든 코호트에서 5건 미만으로 드물었음. Covid-19 백신과 벨마비, 뇌척수염, 길랭바레증후군 및 횡단 적수염의 면역 매개 신경학적 사건 사이에 유의성이 관찰되지 않았음.[Li, X., et al., Association between covid-19 vaccination, SARS-CoV-2 infection, and risk of immune mediated neurological events: population based cohort and self-controlled case series analysis. Bmj, 2022. 376: p. e068373.] COVID-19 백신 접종과 3가지 급성 신경학적 사건(길랭-바레 증후군(GBS), 횡단 적수염 및 벨 마비)의 잠재적 연관성을 조사했던 연구에서는 NHS England의 승인을 받아 OpenSAFELY 플랫폼에서 응급 치료, 병원 입원 및 사망 기록과 관련된 영국의 1,700만 명 이상의 환자로부터 1차 의료 데이터를 분석했음. 각 백신 브랜드에 대해 별도로 self-controlled case series (SCCS) design을 사용하여 백신 접종 후 기간(GBS의 경우 4~42일, 횡단 적수염 및 벨 마비의 경우 4~28일)의 각 결과에 대한 발생률 비율을 추정함. 결과는 7,783,441명의 ChAdOx1 백신 접종자 중 GBS(N = 517; 발생률 비율 2.85; 95% CI 2.33-3.47) 및 벨마비(N = 5,350; 1.39; 1.27-1.53)의 발생률이 증가함. 단, ChAdOx1 백신 접종과 횡단 적수염의 연관성에 대한 명확한 증거는 없었음(N = 199; 1.51; 0.96-2.37). 5,729,152명의 BNT162b2 백신 접종자 중 GBS(N = 283; 1.09; 0.75-1.57), 횡단적수염(N = 109; 1.62; 0.86-3.03), 벨마비(N = 3,609; 0.89; 0.76-1.03)로 이들 질환과 백신과의 연관성에 대한 증거는 없었음. [Walker, J.L., 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): p. 4479-4487.] 미국식품의약국(FDA) 또는 유럽의약품청(EMA)에서 승인된 5개의 SARS-CoV-2 백신과 횡단적수염(TM)의 관련성 연구가 있었음. TM은 mRNA 기반(n = 364; IC025 = 0.62) 및 벡터 기반(n = 136; IC025 = 0.52) SARS-CoV-2 백신과 유의미한 연관성이 확인됨. 그러나 TM은 이전 보고된 비율이 100만 백신 용량당 0.28건으로 드물기 때문에 SARS-CoV-2 바이러스에 대한 백신 접종은 문제되지 않으며 임상적이 SARS-CoV-2 백신 접종 후 척수 기능 장애의 초기 징후를 보일 경우 TM 진단을 초기에 고려해야 한다고 제안 	

기준(Criterion)		증거(Evidence)	충족 여부
Hill	Committee of US Surgeon General		
		<p>함.[Nguyen, S., et al., Transverse Myelitis Following SARS-CoV-2 Vaccination: A Pharmacoepidemiological Study in the World Health Organization's Database. Ann Neurol, 2022. 92(6): p. 1080-1089.]</p>	
일관성 (Consistency)	결과의 반복성 (Replication of the findings)	<ul style="list-style-type: none"> 위의 첫 번째 선행 연구에서 백신 접종 후 급성횡단척수염(ATM)은 11,636명의 참가자 중 ChAdOx1 nCoV-19 백신(AZD1222) 임상시험 중 3건이 관찰되어 시험 초반에 우려를 불러일으켰으나 나중에 결국 한 케이스만 백신 접종과 관련이 있다고 보고되었음. [Front. Immunol. 2021, 12, 653786.] 두 번째 오스트리아 연구는 11건의 사례가 보고되었으나 발생률을 확인하기 어려웠고 세 번째, 네 번째 선행 연구에서는 현재 백신 접종 후 횡단척수염의 발생률은 낮은 것으로 비교적 일관되게 나타남. 미국식품의약국(FDA) 또는 유럽의약품청(EMA)에서 승인된 5개의 SARS-CoV-2 백신과 횡단 척수염(TM)의 관련성 연구가 있었음. TM은 mRNA 기반(n = 364; IC025 = 0.62) 및 벡터 기반(n = 136; IC025 = 0.52) SARS-CoV-2 백신과 유의미한 연관성이 확인됨. 그러나 TM은 이전 보고된 비율이 100만 백신 용량당 0.28건으로 드물기 때문에 SARS-CoV-2 바이러스에 대한 백신 접종은 문제되지 않으며 임상이가 SARS-CoV-2 백신 접종 후 척수 기능 장애의 초기 징후를 보일 경우 TM 진단을 초기에 고려해야 한다고 제안함.[Nguyen, S., et al., Transverse Myelitis Following SARS-CoV-2 Vaccination: A Pharmacoepidemiological Study in the World Health Organization's Database. Ann Neurol, 2022. 92(6): p. 1080-1089.] 대부분의 연구가 백신과 관련성이 없었다는 결과이나 Nguyen, S. et al. 연구에서는 드물지만 관련성 있다고 해석함. 	Not
특이성 (Specificity)	연관성의 특이성 (Specificity of the association)	<ul style="list-style-type: none"> 백신 접종 후의 급성횡단척수염의 발생 관련한 특이성이 연구마다 상이함. 	Not
시간적 선후 관계 (Temporality)	시간적 선후 관계(Temporal relationship)	<ul style="list-style-type: none"> 2021년 9월 30일 현재 COVID-19 백신은 64억 회 투여되었으며 27억 회는 완전히 예방접종을 받은 상황이며 12건의 횡단척수염 사례가 보고됨. 횡단척수염의 연간 발생률이 일반 인구에서 1.34~4.60/백만, 후천성 탈수초의 경우 24.6/백만, COVID-19 환자에서 0.5/백만이라는 점을 고려하면 [Front Immunol, 2021.12: p.653786.] 현재 백신 접종 후 횡단척수염의 발생률은 낮은 것으로 간주됨. [J Neuroimmunol, 2022. 362:p.577765.] 	Not
생물학적 용량-반응 관계 (Biologic gradient)	용량-반응관계 (Dose-response relationship)	<ul style="list-style-type: none"> 백신의 용량을 증가시키거나 감소시켜서 급성횡단척수염의 발생률이 변화하였다는 연구는 시행된 바 없으며, 윤리적으로도 시행하기 어려움. 총 12명의 급성횡단척수염 환자 중 10명의 환자에서 1차 접종 후 급성횡단척수염이 발생했고, 2차 접종 후 2명에서만 급성횡단척수염이 발생했음. [J Neuroimmunol, 2022. 362:p.577765.] 척수염은 백신의 첫 번째 용량과 두 번째 용량을 각각 투여한 후 24명과 7명의 환자에서 발생함. [Ostovan, V.R., et al., Clinical characteristics, radiological features and prognostic factors of transverse myelitis following COVID-19 vaccination: A systematic review. Mult Scler 	Not

기준(Criterion)		증거(Evidence)	충족 여부
Hill	Committee of US Surgeon General		
		Relat Disord, 2022. 66: p. 104032.]	
개연성 (Plausibility)	생물학적 개연성 (Biological plausibility)	<ul style="list-style-type: none"> 백신 1회 더 접종이 발생률을 높이지는 않았음. 횡단척수염은 12명의 환자(남자 6명, 여자 6명)에서 보고되었으며 중앙 연령은 44.5세(36-78세)였음. 백신 접종과 증상 발현 사이의 중간 간격은 6.5일(1-21)이며 CSF 분석은 6/12명의 환자에서 중앙값이 15개 세포(6-481개 세포/μl)인 pleocytosis를 보여줌. 림프구는 4/6에서 우세한 세포인 반면, 다형핵 세포는 2명의 환자에서 우세하였고 8/12 사례에서 높은 단백질 수준이 보고되었으며 중앙값은 0.596g/L(0.44-1.68g/L) 었음. 척수 MRI에서 흉추와 경추의 동시 침범이 6/12 사례에서 보고되었으며, 5/12 환자에서 단독 흉수 손상이 보고됨. 경추단독은 2명의 환자에서 관찰되었고, conus medullaris 침범은 1명의 환자에서 보고됨.[J Neuroimmunol, 2022. 362: p.577765.] 횡단척수염 12건의 사례 중에서 바이러스 벡터 백신은 (6/12) 사례에서, mRNA 기반 백신 (5/12), 비활성화된 백신 (1/12) 었음. 이렇듯 횡단척수염 사례는 바이러스벡터백신과 mRNA 기반백신 모두와 관련이 있었으며(각각 50% 대 41.6%), 횡단척수염이 바이러스벡터백신에만 국한된 이전 발표된 데이터와 대조적이었음. 또한 비활성화된 COVID-19 백신을 접종한 후 증상 발생 사이의 중앙값 간격이 14일로, 바이러스벡터 및 mRNA백신의 경우 각각 7.5일 및 6일인 것과 대조적으로 더 길었음.[J Neuroimmunol, 2022. 362: p.577765.] COVID-19 백신 후 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.[Clinical Immunology, 2021. 229: p. 108786.] ChAdOx1 백신(AZD1222)에서 SARS-CoV-2 구조적 표면 벡터 당단백질 항원(스파이크 단백질, nCoV-19) 유전자는 탈수초화를 유발할 수 있다고 알려짐. [Lancet, 2021. 397(10269): p. 72-74.] 백신 유발 ATM의 정확한 병태생리학적 기전은 아직 밝혀지지 않았으나 개인의 유전적 감수성과 관련하여 백신 관련 요인이 제안됨. 감염성 항원과 자기 항원 사이의 분자 모방은 백신 접종 후 탈수초화를 발생시키기 위해 제안된 주요 메커니즘 중 하나이며 보조제(항원 특이적 면역 반응을 증가시키는 물질)는 비정상적으로 선천적 및 적응적 면역 반응을 유발할 수 있음. Toll-like 수용체 TLR-7 및 TLR-8은 유형 I 인터페론 생산 및 B 림프구의 다클론 활성화를 촉진하여 자가 반응성 T 세포의 확장을 초래하고 사이토카인을 분비하는 대식세포와 함께 자가반응성 T 세포의 활성화는 보조 T 세포의 추가 모집을 유발하고 결과적으로 국소 염증을 유발하는 것으로 알려짐. 더욱이 mRNA 백신은 염증성 사이토카인의 혈청 수준 상승을 통해 여러 전 염증성 캐스케이드를 촉진할 수 있고 최근 연구에서는 척수염에서 Interleukin-6(IL-6) 및 IL-17의 병원성 역할이 강조되고 있음. COVID-19 후 특발성 TM 백신의 발생률과 연간 인구 100만 명당 0.5명의 COVID-19 감염 관련 TM 발생률(Rom'an et al., 2021)을 비교하면 COVID-19 백신과 관련된 TM의 위험이 COVID-19 감염보다 현저히 낮으며 이번 결과는 백신 접종 후 척수염 발 	Not

기준(Criterion)		증거(Evidence)	충족 여부
Hill	Committee of US Surgeon General		
		작의 강도가 COVID-19 감염 후보다 덜 심각하다는 것을 보여주었음.[Ostovan, V.R., et al., Clinical characteristics, radiological features and prognostic factors of transverse myelitis following COVID-19 vaccination: A systematic review. Mult Scler Relat Disord, 2022. 66: p. 104032.]	
기존 지식과의 일치성 (Coherence to previous knowledge)	기존 지식과의 일치성 (Consistency of other knowledge)	<ul style="list-style-type: none"> Vaccine Safety Datalink는 미국 질병통제예방센터(CDC) 예방접종안전국과 미국 전역의 여러 통합의료시스템 간의 협력 시스템으로 COVID-19 백신 이전의 약 6,400만 건의 백신접종 후 부작용에 대해 분석함. 횡단적수염의 경우 단 7건만이 발병 5-28일 전에 1차 노출 기간 동안 예방접종을 받았으며 예방접종 위험이 통계적으로 유의하게 증가하지 않아 횡단적수염과 사전 예방접종 사이에는 연관성이 없음을 확인함. [Clin Infect Dis, 2016. 63(11): p. 1456-1462.] 대부분의 연구가 백신과 관련성이 없었다는 결과이나 Nguyen, S. et al. 연구에서는 드물지만 관련성 있다고 해석함. 	Not
실험 (Experiment)		<ul style="list-style-type: none"> 동물시험 등 특별한 시험은 시행된 적이 없음. 	Not
유사성 (Analogy)		<ul style="list-style-type: none"> COVID-19 백신 이전의 예방접종에서는 횡단적수염과 사전 예방접종 사이에는 연관성이 없음을 확인함. 	Not
	가능한 다른 해석에 대한 고려 (Consideration of alternative explanations)	<ul style="list-style-type: none"> 여러 요인들에 대한 보고가 있으나, 현재로서는 근거가 부족함. 	Not
	노출의 중단 (Cessation of exposure)	<ul style="list-style-type: none"> 추후 백신접종이 완전히 완료되는 경우에 노출의 중단에 대한 결과를 알 수 있을 것이라 판단됨. 	Not

3) 급성횡단척수염 백신 유해사례 인과성 평가 프레임워크 적용 결과

○ 기전적 근거(mechanistic evidence) 문헌 평가

번호	저자, (발행연도)	주요내용	비고
1	Roman, G.C. (2021) ²⁰⁾	<ul style="list-style-type: none"> 2020년 9월 아스트라제네카백신 임상시험 중 급성횡단척수염이 발생하여 임상시험이 중단되었다 재개되었으며, 2022년 1월 유럽의약품청에서는 백신 접종 후 보고된 매우 드문 횡단척수염 사례에 대해 예방접종을 받는 사람들과 의료 전문가들의 인식을 높이기 위해 횡단척수염을 아스트라제네카와 안센 백신의 제품 정보에 추가할 것을 권고하였음. 	아스트라제네카
2	Voysey, M. (2021) ²¹⁾	<ul style="list-style-type: none"> 영국, 브라질 및 남아프리카 공화국에서 진행된 4건의 무작위배정 비교임상시험에서 ChAdOx1 nCoV-19 백신 접종군 또는 대조군(수막구균 그룹 A, C, W 및 Y 결합 백신 또는 식염수)에 2020년 4월 23일부터 11월 4일 사이에 23,848명의 참가자가 등록되었으며 11,636명의 참여 대상 중 3건의 급성횡단척수염 사례가 보고됨. AstraZeneca 백신 접종 후 2명의 급성횡단척수염 발생이 보고되었고 이 중 한 증례는 궁극적으로 예방 접종과 관련이 없을 것으로 간주되었고(기존 MS를 질환자 포함) 한 증례만 ChAdOx1 nCoV-19 추가 백신 접종 후 14일째 특발성, 짧은 분절, 척수의 탈수초화 양상으로 볼 때 백신 접종과 관련이 있다고 보고되었음. 세 번째 환자는 대조군에서 수막구균백신(MenACWY) 접종 후 68일에 발생했으나 백신과 관련성 없는 것으로 간주됨. 	아스트라제네카
3	Hsiao, Y.T. (2021) ²²⁾	<ul style="list-style-type: none"> 대만 질병통제예방센터에 따르면 2021년 3월 22일부터 2021년 7월 28일까지 예방접종을 시작한 이후 대만에서 접종된 백신은 9,987,157건이고 부작용 사례는 5620건이 보고되었고 중증 부작용 사례 2548건 중 횡단척수염 2건이 확인됨. 이 중 대만에서 ChAdOx1 nCoV-19 백신 접종 후 급성횡단척수염이 발생한 것은 처음임. 	아스트라제네카
4	Finsterer, J. (2022) ²³⁾	<ul style="list-style-type: none"> 오스트리아에서 28편의 연구결과를 분석한 결과 SARS CoV-2 백신 접종의 가장 흔한 부작용은 두통으로 3051건이었고 네 번째 신경학적 부작용은 횡단척수염으로 지금까지 11건이 보고되었음. 그 중 7건에서 AstraZeneca 백신 후 횡단척수염이 발생하였고 Johnson & Johnson 백신 접종한 환자에서 횡단척수염은 안면마비와 관련이 있었음. 모더나 백신 접종 후 횡단척수염이 발생한 환자는 추가로 비타민 B12 결핍이 있었음. 	아스트라제네카 안센, 모더나, 시노팜

20) Roman, G.C., et al., Acute Transverse Myelitis (ATM):Clinical Review of 43 Patients With COVID-19-Associated ATM and 3 Post-Vaccination ATM Serious Adverse Events With the ChAdOx1 nCoV-19 Vaccine (AZD1222). Front Immunol, 2021. 12: p. 653786.

21) Voysey, M., et al., Safety and efficacy of the ChAdOx1 nCoV-19 vaccine (AZD1222) against SARS-CoV-2: an interim analysis of four randomised controlled trials in Brazil, South Africa, and the UK. The Lancet, 2021. 397(10269): p. 99-111.

22) Hsiao, Y.T., et al., Acute Transverse Myelitis after COVID-19 Vaccination. Medicina (Kaunas), 2021. 57(10).

5	Ismail, II. (2022) ²⁴	<ul style="list-style-type: none"> 2021년 9월 30일 현재 COVID-19 백신은 64억 회 투여되었으며 27억 회는 완전히 예방접종을 받은 상황이며 12건의 횡단척수염 사례가 보고됨. 횡단척수염의 연간 발생률이 일반 인구에서 1.34~4.60/백만, 후천성 탈수초의 경우 24.6/백만, COVID-19 환자에서 0.5/백만이라는 점을 고려하면 현재 백신 접종 후 횡단척수염의 발생률은 낮은 것으로 간주됨. 	Viral-vector, mRNA
6	Ostovan, V.R. (2022) ²⁵	<ul style="list-style-type: none"> COVID-19 백신 관련 횡단척수염(TM) 환자의 임상적 특징, 방사선학적 소견 및 예후인자를 규명하는 것을 목적으로 하는 체계적 문헌고찰에서는 2022년 4월 8일까지 적절한 키워드를 사용하여 Scopus, Pubmed, Cochrane 라이브러리, Google Scholar 및 preprint 데이터베이스를 체계적으로 검토했음. 그 결과 COVID-19 백신 접종 후 척수염 환자 31명(여성 17명, 남성 14명)을 보고하는 28건의 연구를 포함했으며 포함된 환자의 평균 연령은 52±19세였음. ChAdOx1 nCoV-19 백신(Oxford-AstraZeneca)은 척수염(31개 중 12개)과 관련하여 가장 흔한 유형의 백신이었고, 화이자(31개 중 8개), Moderna(31개 중 7개), Sinopharm(31개 중 3개), Janssen 백신(31개 중 1개)로 확인됨. 척수염은 백신의 첫 번째 용량과 두 번째 용량을 각각 투여한 후 24명과 7명의 환자에서 발생함. 21명과 10명의 환자는 척수염으로부터 각각 좋은 회복(추적 시 수정된 순위 점수(MRS<3)과 불량한 회복(추적 시 MRS≥3)을 보였고 연령(OR 1.09, 95%CI 1.01-1.18, p-value 0.02) 및 입원 시 MRS(OR 17.67, 95% CI 1.46-213.76, p-value 0.024)는 척수염의 회복 불량에 대한 두 가지 독립적인 위험 요소였음. 결론적으로 나이가 많고 내원 당시 MRS가 높은 환자는 예후가 더 나빴으며 보다 적극적인 치료 전략이 필요했음을 의미함. 	아스트라제네카 화이자, 모더나, 시노팜, 안센
7	Rinaldi, V. (2022) ²⁶	<ul style="list-style-type: none"> 24건의 ATM 중 11건은 아데노바이러스 벡터(46%), 10건은 mRNA 기반(42%), 3건은 비활성화 백신(12%)에 따라 발생했고 백신에서 증상 발현까지의 평균 시간은 6일 이었지만 mRNA 백신의 경우는 아데노바이러스 벡터와 비교하여(8일, IQR: 7.5-11) 더 짧은 시간(2.5일, IQR: 2-3)을 보였음. 더욱이, 9건의 매우 초기 발병 ATM(백신 투여로부터 3일 이내) 중 8건은 mRNA 백신 후에 발생함. 평균 연령은 52세였으며 사건은 성별 그룹 간에 균등하게 분포됨. 	전체 코로나19백신
8	Kim (2022) ²⁷	<ul style="list-style-type: none"> 인플루엔자 백신과 코로나19백신에 대해 불균형 분석을 수행한 결과를 비교하였음(연령 및 성별 보정). mRNA 백신은 고혈압 위기, 상심실성 빈맥과 같은 몇 가지 심혈관 합병증에 대해 상당히 높은 위험을 나타냄. 그러나 실신, 신경통, 의식 상실, 길랭-바레 증후군, 보행 장애, 시각 장애, 운동이상증 및 척수염과 같은 신경학적 합병증의 위험은 낮았음. 	전체 코로나19백신

23) Finsterer, J., Neurological side effects of SARS-CoV-2 vaccinations. Acta Neurol Scand, 2022. 145(1): p. 5-9.

24) Ismail, II and S. Salama, A systematic review of cases of CNS demyelination following COVID-19 vaccination. J Neuroimmunol, 2022. 362: p. 577765.

25) Ostovan, V.R., et al., Clinical characteristics, radiological features and prognostic factors of transverse myelitis following COVID-19 vaccination: A systematic review. Mult Scler Relat Disord, 2022. 66: p. 104032.

26) Rinaldi, V., et al., CNS inflammatory demyelinating events after COVID-19 vaccines: A case series and systematic review. Front Neurol, 2022. 13: p. 1018785.

27) Kim MS, Jung SY, Ahn JG, et al. Comparative safety of mRNA COVID-19 vaccines to influenza vaccines: A pharmacovigilance analysis using WHO international database. J

9	EOM, H. (2022) ²⁸	<ul style="list-style-type: none"> • 국내에서 mRNA 백신 접종 후 급성횡단척수염 2가지 사례를 보고함. 첫 번째는 BNT162b2백신을 접종받은 81세 남성으로 2주간 증상이 진행되었으며, 고혈압과 당뇨 병력이 있었으나 감각 증상 관련 병력은 없었으며 신경학적 검사에서 감각이상을 동반한 MRC (Medical Research Council) grade 2로 손과 손가락에서 관찰됨. • 두 번째는 관련 병력이 없는 23세 여성으로 BNT162b2 백신 접종 후 3주 후 증상이 시작되어 발병 1일에 응급실에 방문함. 내원 당시 양쪽 다리 MRC grade 2였으며, 2일 동안 MRC grade 1로 진행되었음. • 최근 mRNA 백신 접종 후 CNS demyelinating disease 사례가 보고되고 있으며, mRNA 백신 접종 후 ATM 발생률은 낮을 것으로 예상되나 몇 가지 증례보고가 됨. 	화이자
10	Castillo, R.A. (2022) ²⁹	<ul style="list-style-type: none"> • 2022년 1월 8~21일 사이에 Pubmed에서 문헌검색을 한 결과, 11건의 ATM이 검색되었음(남성 6명, 66.7%; 여성 3명, 33.3%), 증상은 코로나19백신 접종 3주 이내에 시작되었음. 11건 중 6건은 ChAdOx1-S 투여 후 빈번하게 발생했으며, BNT162b2가 11건 중 3건으로 보고되었음. 	아스트라제네카 화이자
11	Naeem, F.N. (2022) ³⁰	<ul style="list-style-type: none"> • PubMed와 Google scholar를 통해 2021년 11월 25일까지 문헌리뷰하여 총 11개의 TM사례(아스트라제네카 백신 4건, 화이자 백신 3건, 모더나 백신 3건 및 안센 백신 1건)를 분석하였음. 대부분 감각, 운동 및 자율신경 기능 장애와 같은 다양한 신경학적 징후를 보였으며 대다수의 경우 하지의 감각이상 및 무감각과 함께 하지통증 및 약화를 포함함. 일부의 경우 urinary retention, urinary incontinence 및 fecal retention와 같은 자율신경계증상이 나타나기도 함. 사지의 감각 및 운동장애를 동반했음. 대부분의 사례의 CSF 분석에서 proteins 및 white blood cells (WBC) 상승을 보임. 척추 MRI 결과 경추에서 흉추까지 비정상적인 급성 염증을 나타내는 신호가 나타남. 비정상 CSF 결과와 MRI에서 관찰된 척추의 급성 염증은 SARS-CoV-2 백신 투여 후 TM 사례로 확인함. 	아스트라제네카 화이자 모더나 안센
12	Guarnaccia, J. (2022)	<ul style="list-style-type: none"> • 화이자 백신 접종 후 발생한 횡단척수염 증례보고 후 FDA의 Vaccine Adverse Event Reporting System (VAERS)에 코로나19백신 접종 후 보고된 횡단척수염 사례 중 유사 사례를 검토하였음. 그러나 해당 사례는 incomplete TM secondary to multiple sclerosis의 예이며, 대부분 화이자 백신에 의해 유발되는 것을 확인함. 뇌와 척수에 병변이 있을 가능성을 감안할 때 다발성 경화증의 전조인 radiographically isolated syndrome으로 진단될 가능성이 있는 환자였고, 코로나19백신 접종과 신경학적 증상의 시작 사이의 시간적 관계를 고려할 때 백신이 환자의 재발을 유발했다고 볼 수 있음. • 미국에서 1억 3천만 명 이상이 코로나19백신을 1회 이상 접종받았고 분명히 척수염 같은 합병증은 적음. 그러나 예방접종 후 척수염의 징후와 증상에 주의를 기울여 신속한 진단과 치료를 받을 수 있도록 하는 것이 중요함. 	전체 코로나19백신

Med Virol. 2022;94(3):1085-1095.

28) Eom, H., et al., Case Reports of Acute Transverse Myelitis Associated With mRNA Vaccine for COVID-19. J Korean Med Sci. 2022. 37(7):e52.

13	Nguyen, S. (2022) ³¹⁾	<ul style="list-style-type: none"> 미국식품의약국(FDA) 또는 유럽의약품청(EMA)에서 승인된 5개의 SARS-CoV-2 백신과 횡단척수염(TM)의 관련성 연구가 있었음. Ad26.COV2.S(Janssen/Johnson & Johnson), SARS-CoV-2 vaccines (BNT162b2 [Pfizer/BioNTech], mRNA-1273 [Moderna], ChAdOx1nCov-19[Oxford-AstraZeneca] 및 NVX-CoV2373[Novavax])의 5가지 백신계열과 TM 사이의 연관성을 평가하는 것을 목표로 함. 관찰, 단면, 약물감시 코호트 연구로서 세계보건기구(WHO)의 약물감시 데이터베이스인 VigiBase의 개별 사례 안전성 보고서를 조사했음. 2020년 12월 1일부터 FDA 또는 EMA 라벨이 붙은 SARS-CoV-2 백신에 노출된 후 28일 이내에 발생한 TM 보고를 사용하여 정보 구성요소(IC)의 불균형 분석을 먼저 수행했으며 VigiBase에서 보고된 SARS-CoV-2 백신 관련 TM 사례의 임상 특징을 분석함. 그 결과 TM은 mRNA 기반(n = 364; IC025 = 0.62) 및 벡터 기반(n = 136; IC025 = 0.52) SARS-CoV-2 백신과 유의미한 연관성이 확인됨. 그러나 TM은 이전 보고된 비율이 100만 백신 용량당 0.28건으로 드물기 때문에 SARS-CoV-2 바이러스에 대한 백신 접종은 문제되지 않으며 임상적 SARS-CoV-2 백신 접종 후 척수 기능 장애의 초기 징후를 보일 경우 TM 진단을 초기에 고려해야 한다고 제안함. 	아스트라제네카 화이자 모더나 얀센 노바백스
14	Lamprinou, M. (2023) ³²⁾	<ul style="list-style-type: none"> 급성횡단척수염은 바이러스 감염의 결과로 나타날 수 있으며 이는 백신에 존재하는 바이러스 항원 또는 아데노바이러스 자체가 관련 면역 반응을 유도할 수 있음을 시사함. 가장 높은 메커니즘은 자가면역으로 이어지는 면역 체계의 분자 모방 및 bystander activation임. mRNA 백신의 경우 가능한 메커니즘은 SARS-CoV-2 스파이크 단백질 항체가 myelin과 직접 반응할 수 있고, 스파이크 단백질과 뉴런에 존재하는 ACE2 수용체의 상호작용으로 인한 탈수초화 과정이 발생할 수 있음. 	mRNA
15	Chatterjee, A. (2023) ³³⁾	<ul style="list-style-type: none"> 비활성화된 바이러스 백신과 mRNA 기반 백신보다는 아데노바이러스 기반 백신이 급성횡단척수염과 더 자주 연관되며 COVID-19 백신 또는 백신의 아데노바이러스 보조제에 존재하는 항원이 척수에서 면역학적 반응을 유도하여 척수병증을 일으킬 수 있다고 알려짐. 백신 실험 참가자 11,636명 중 보고된 3건의 급성 횡단척수염 이상 반응의 발생은 높은 것으로 간주되었으며 우려의 원인이 되어왔고 전반적으로 COVID 백신 접종 후 횡단척수염 발생률은 일반 인구에서 예상되는 것보다 여전히 높으며 좋은 결과를 보장하기 위해서는 신속한 진단과 치료가 필요함. 	전체 코로나19백신

29) Alonso Castillo, R., & Martínez Castrillo, J. C. (2022). Neurological manifestations associated with COVID-19 vaccine. *Neurologia*, S2173-5808(22)00141-9.

30) Naeem, F. N., Hasan, S. F. S., Ram, M. D., Waseem, S., Ahmed, S. H., & Shaikh, T. G. (2022). The association between SARS-CoV-2 vaccines and transverse myelitis: A review. *Annals of medicine and surgery* (2012), 79, 103870.

31) Nguyen, S., et al., Transverse Myelitis Following SARS-CoV-2 Vaccination: A Pharmacoepidemiological Study in the World Health Organization's Database. *Ann Neurol*, 2022. 92(6): p. 1080-1089.

32) Lamprinou, M., Sachinidis, A., Stamoula, E., Vavilis, T., & Papazisis, G. (2023). COVID-19 vaccines adverse events: potential molecular mechanisms. *Immunologic research*, 1-17.

33) Chatterjee, A. and A. Chakravarty, Neurological Complications Following COVID-19 Vaccination. *Curr Neurol Neurosci Rep*, 2023. 23(1): p. 1-14.

○ 역학적 근거(epidemiologic evidence) 문헌 평가

번호	저자 (발행연도)	주요내용	비고
1	Walker, J.L. (2022) ³⁴	<ul style="list-style-type: none"> COVID-19 백신 접종과 3가지 급성 신경학적 사건(길랭-바레 증후군(GBS), 횡단척수염 및 벨 마비)의 잠재적 연관성을 조사했던 연구에서는 NHS England의 승인을 받아 OpenSAFELY 플랫폼(GP 의료정보 DB)에서 응급 치료, 병원 입원 및 사망 기록과 관련된 영국의 1,700만 명 이상의 환자로부터 1차 의료 데이터를 분석했음. 각 백신 브랜드에 대해 별도로 self-controlled case series (SCCS) design을 사용하여 백신 접종 후 기간(GBS의 경우 4~42일, 횡단척수염 및 벨 마비의 경우 4~28일)의 각 결과에 대한 발생률 비율을 추정함. 결과는 7,783,441명의 ChAdOx1 백신 접종자 중 GBS(N = 517; 발생률 비율 2.85; 95% CI 2.33-3.47) 및 벨마비(N = 5,350; 1.39; 1.27-1.53)의 발생률이 증가함. 단, ChAdOx1 백신 접종과 횡단척수염의 연관성에 대한 명확한 증거는 없었음(N = 199; 1.51; 0.96-2.37). 5,729,152명의 BNT162b2 백신 접종자 중 GBS(N = 283; 1.09; 0.75-1.57), 횡단척수염(N = 109; 1.62; 0.86-3.03), 벨마비(N = 3,609; 0.89; 0.76-1.03)로 이들 질환과 백신과의 연관성에 대한 증거는 없었음. 결론적으로 ChAdOx1 백신을 처음 접종한 후 길랭-바레 증후군과 벨 마비의 단기적인 증가를 관찰했으나 백신 접종으로 인한 인과적 영향을 가정했을 때 절대 위험도는 낮았음. 	아스트라제네카 화이자
2	Li, X. (2022) ³⁵	<ul style="list-style-type: none"> 2022년 발표된 영국(CPRD DB)과 스페인(SIDIAP DB)의 병원 데이터와 연결된 1차 진료 기록을 토대로 한 연구에서 8,330,497명의 COVID-19 백신 접종자 중 ChAdOx1 nCoV-19, BNT162b2, mRNA-1273 또는 Ad.26.COVID.S를 1회 이상 접종받은 사람(영국: 2021년 5월 9일, 스페인: 2021년 6월 30일까지)과 일반인구를 분석함. 연구 샘플은 2020년 9월 1일부터 SARS-CoV-2에 대한 첫 번째 RT-PCR 결과가 양성인 백신을 접종하지 않은 735,870명의 코호트와 일반 인구의 14,330,080명의 참가자로 구성됨. SARS-CoV-2 감염자 735,870명은 ChAdOx1 nCoV-19: 4,376,535명, BNT162b2: 3,588,318명, mRNA-1273: 244,913명, Ad26.CoV.2: 120,731명이 포함됨. Self-controlled case series analysis 등을 이용한 분석에서 영국의 데이터에서 벨마비의 발병률은 1.33(1.02~1.74), 뇌척수염의 경우 6.89(3.82~12.44), 길랭바레증후군의 경우 3.53(1.83~6.77)이었음. 횡단척수염은 백신 접종한 모든 코호트에서 5건 미만으로 드물었음. Covid-19 백신과 벨마비, 뇌척수염, 길랭바레증후군 및 횡단척수염의 면역 매개 신경학적 사건 사이에 유의성이 관찰되지 않았으나 SARS-CoV-2 감염자에게서는 벨마비, 뇌척수염, 길랭바레증후군의 위험이 증가하는 것이 관찰됨. 	아스트라제네카 화이자 모더나 얀센

34) Walker, J.L., 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): p. 4479-4487.

35) Li, X., et al., Association between covid-19 vaccination, SARS-CoV-2 infection, and risk of immune mediated neurological events: population based cohort and self-controlled case series analysis. Bmj, 2022. 376: p. e068373.

3	Takuva (2022) ³⁶⁾	<ul style="list-style-type: none"> South Africa에서 national Electronic Vaccination Data System (EVDS)에 등록된 18세 이상 healthcare workers들을 대상으로 한 얀센 백신 접종 후 자가 보고를 기반으로 한 open-label phase 3b study에서 severe adverse events (SAEs)중 허혈성 뇌졸중, 폐색전증, 심부 정맥 혈전증, 급성 관상 동맥 증후군, 벨마비, 횡단척수염[0.08 (0.01-0.27)], 발작 및 심근염의 경우 O/E 비율은 1 미만이었음. 	임상시험 (허가 후)
4	CoVaSC (2023)	<ul style="list-style-type: none"> 대규모 인구에서 잘 정의된 조작적 정의 알고리즘을 적용하여 국내의 코로나19백신 접종 후 급성횡단척수염 발생위험을 평가하고자 하였음. 자기대조환자군(self-controlled case series) 연구 설계를 적용하여 코로나19백신과 급성횡단척수염 간의 연관성 평가를 수행한 결과, 관찰기간 270일 내 위험구간을 코로나19백신 접종 후 1~42일로 설정하였을 때의 발생위험은 대조구간에 비해 2.44배 높았으며, 통계적으로 유의하였음. 위험구간을 코로나19백신 접종 후 1~21일과 1~28일로 설정하여 민감도 분석을 수행한 결과, 21일로 위험구간을 설정하였을 때의 발생위험은 대조구간에 비해 2.19배, 28일로 위험구간을 설정하였을 때의 발생위험은 대조구간 대비 2.15배 통계적으로 유의하게 높은 것으로 관찰됨. 	전체 코로나19백신

36) Takuva S, Takalani A, Seocharan I, et al. Safety evaluation of the single-dose Ad26.COV2.S vaccine among healthcare workers in the Sisonke study in South Africa: A phase 3b implementation trial. PLoS Med. 2022;19(6):e1004024.

○ 인과성 평가: 코로나19백신과 급성횡단척수염

구분	평가 결과					
	Strong	Inter-mediate	Low-Inter-mediate	Weak	Lacking	
기전적 평가	코로나19 백신 접종 후 급성횡단척수염 발생 사례가 여러 환자에서 보고되었으며, 세계보건기구(WHO)의 약물감시 데이터베이스인 VigiBase에서 불균형분석을 한 결과 다른 백신에 비하여 코로나19 백신 접종 후 급성횡단척수염 보고가 높은 것으로 나타남. (inter-mediate)					
역학적 평가	High (increased risk)	High (decreased risk or no effect)	Moderate (increased risk)	Moderate (decreased risk or no effect)	Limited	Insufficient
	유럽 및 한국에서 대규모 데이터베이스 연구가 수행되었으며, 영국보험청구자료를 활용한 자기대조연구에서는 백신 접종 후 급성횡단척수염의 위험은 증가하는 방향이나 통계적인 유의성을 보이지 않았고, 한국보험청구자료를 활용한 자기대조연구에서는 통계적으로 유의한 위험이 관찰되었음. (moderate)					
인과성 평가	기전적 평가 결과와 역학적 평가 결과를 종합하여 백신 유해사례 인과성 평가 프레임워크를 적용하였을 때, 코로나19백신과 급성횡단척수염의 인과성은 현재로서는 관련성이 근거가 인과관계의 수용을 선호한다(evidence favors acceptance of a causal relationship)고 평가할 수 있음.					

급성파종성뇌척수염

4. 관찰발생률/기대발생률

1) 연구 방법

(1) 연구목적

- 코로나19백신 접종과 잠재적으로 관련된 질환 “급성파종성뇌척수염” 의 약 10년간의 월별 발생률 추세를 분석하여 2021년의 예상 발생률을 제시하고, 실 관측된 발생률과의 차이를 확인하고자 함.

(2) 자료원

- 본 연구에서는 국민건강보험공단의 청구 데이터베이스(2012.01.01.~2022.06.30.) 연계 자료원을 활용함.
- 연구기간: 2012년 1월 1일 ~ 2022년 6월 30일
 - 코로나19 유행 이전 기간: 2011년 1월 ~ 2019년 12월
 - Pre-vaccination period: 2020년 2월 ~ 2021년 2월
 - Post-vaccination period: 2021년 3월 ~ 2022년 6월

(3) 연구대상

- 2012년 1월부터 2022년 6월까지의 월별 건강보험 청구자료 내에서 주상병 또는 모든 부상병에 급성파종성뇌척수염으로 입원 이력이 있는 사람을 포함함.
- 연구에 활용한 질환의 조작적 정의는 아래와 같음.
 - 본 연구에서는 급성파종성뇌척수염 발생 환자를 주상병 또는 모든 부상병에 급성횡단척수염 (ICD-10 code: G04.0<급성파종성뇌척수염>; 하위코드 포함)으로 진단받은 환자로 정의하였음.
 - 급성파종성뇌척수염 발생 환자 가운데 다음 기준에 해당하는 사람은 제외하였음.

- 확인된 급성파종성뇌척수염 발생 365일 이전에 주상병 또는 모든 부상병에 아래 질환 이력이 있는 환자
 - 급성파종성뇌염(G04.0)
 - 중추신경계통의 탈수초질환에서의 급성횡단척수염(G37.3)
 - 뇌염/척수염 및 뇌척수염(G04) - 하위코드 미포함
 - 기타 뇌염, 척수염 및 뇌척수염(G04.8)
 - 상세불명의 뇌염, 척수염 및 뇌척수염(G04.9)
 - 달리 분류된 질환에서의 뇌염, 척수염 및 뇌척수염(G05.* 전체)
- 확인된 급성파종성뇌척수염 발생 이전에 주상병 또는 모든 부상병에 아래 질환의 이력이 있는 환자
 - 시신경척수염(G36.0)
 - 다발경화증(G35)
 - 시신경염(H46)
 - 달리 분류된 질환에서의 안구후시신경염(H48.1)

(4) 분석 방법

○ 월별 발생 수 산출

- 사례정의에 따라 2012년 1월부터 2022년 6월까지 해당 질환으로 인한 입원 건수 등을 산출함.

○ 관찰값(Observed value) 산출

- 2021년 3월~2022년 6월의 실제 발생 수를 산출하여 예측값과 비교함.

○ ARIMA 분석

- 인구구조의 변화, 의료행태의 변화 등을 간편하게 반영하기 위해 Seasonal ARIMA 모델을 이용하여 예측값을 산출함.
- R Auto.ARIMA 패키지로 AIC, BIC 기반 Parameter를 설정함.
- Seasonal ARIMA의 95% 신뢰구간을 넘어서는 발생이 확인될 경우 Poisson regression을 실시함.

○ 소그룹분석

- 성별: 여성 / 남성
- 연령군:18-29세 / 30-49세 / 50-64세 / 65-74세 / 75세 이상

2) 분석 결과

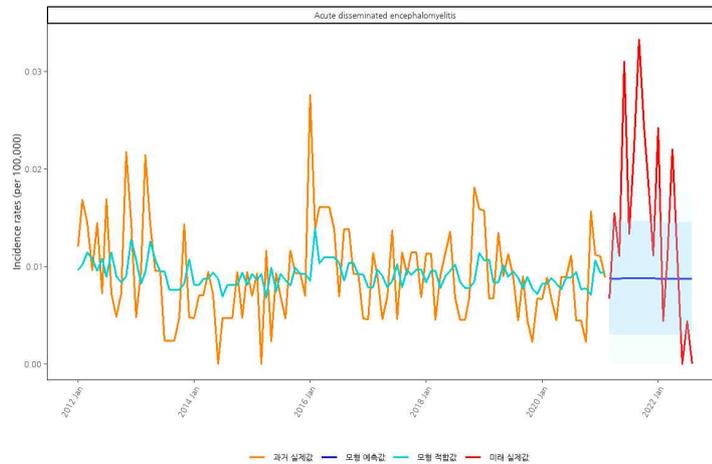


그림 11. Observed and predicted incidences of acute disseminated encephalomyelitis.

- 2021년 3월부터 2022년 6월까지 16개월 간의 전반적인 전반적인 급성파종성뇌척수염 발생률 예측값은 1,000만 명당 0.9명이었으며, 실제 발생률 관찰값은 1,000만 명당 1.5명으로 나타남. 예측값 대비 실제 관찰값의 발생률비는 1.67(95% CI: 1.24-2.28)로 유의수준 0.05에서 통계적으로 유의하게 높게 발생한 것으로 나타남.

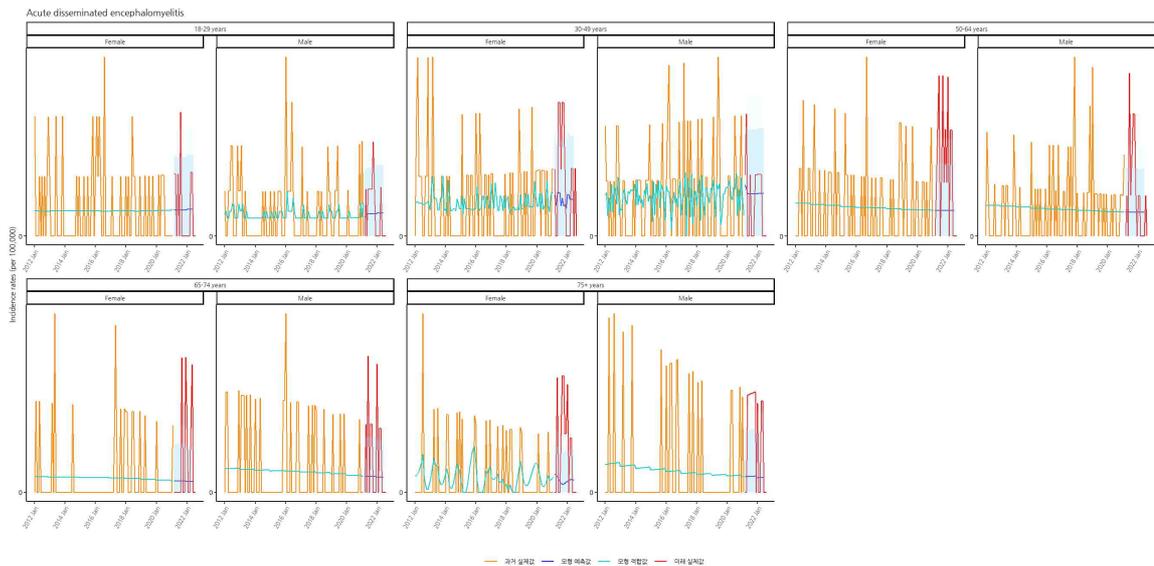


그림 12. Observed and predicted incidences of acute disseminated encephalomyelitis by sex and age groups.

- 2021년 3월부터 2022년 6월까지 16개월 간의 전반적인 급성파종성뇌척수염 발생 예측값과 관찰값을 성별 및 연령군별로 확인한 결과 50-64세(IRR: 2.04, 95% CI: 1.13-3.84), 75세 이상(IRR: 3.40, 95% CI: 1.35-10.21) 연령군에서 예측값과 실제 관찰값 간에 유의한 차이가 나타남.

5. 연관성 분석

- ❖ 본 연구에서는 코로나19백신 접종 후 급성파종성뇌척수염(Acute Disseminated Encephalomyelitis, ADEM)의 발생위험 평가를 위하여 자기-대조환자군연구(Self-Controlled Case Series, SCCS)를 수행함.
- ❖ 역학 3분과(이화여자대학교 최남경 교수님 연구팀)에서 ADEM에 대한 분석 프로토콜을 개발하였고, 임상위원회(한림대학교강동성심병원 신경과 배종석 교수님, 한림대학교성심병원 신경과 김유환 교수님)의 조작적 정의에 대한 검토 후 최종 프로토콜을 개발하였음.

1) 연구 방법

(1) 연구목적

- 우리나라 인구에서 코로나19백신 접종 후 급성파종성뇌척수염(ADEM)의 발생위험이 증가하는지 평가하고자 함.

(2) 자료원

- 본 연구에서는 질병관리청 코로나19 접종 등록 정보(2021.02.26.~2022.06.30.)와 국민건강보험공단의 청구 데이터베이스(2002.01.01.~2022.06.30.) 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 19세 이상
- 2021년 2월 26일부터 **2021년 12월 4일**까지 코로나19백신 1차 접종자
- 2021년 2월 27일부터 2022년 6월 30일까지 급성파종성뇌척수염으로 인한 입원 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

- 본 연구에서는 관찰기간 내 모든 종류 및 차수의 코로나19백신 접종을 노출로 정의하였음.

○ 이때 분석대상 백신의 종류 및 권장 접종 간격은 표 12와 같음.

표 12. 코로나19백신 종류별 권장 접종 차수 및 접종 간격

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

(5) 관심 질환

○ 본 연구에서는 급성파종성뇌척수염 발생 환자를 1차 코로나19백신 접종 후 입원한 환자 중 주상병 또는 모든 부상병에 급성파종성뇌척수염(ICD-10 code: G04.0<급성파종성뇌염>)으로 진단받고, 입원 에피소드 내에 급성파종성뇌척수염 관련 시술을 받은 환자로 정의하였음.

표 13. 급성파종성뇌척수염 관련 시술코드

B0510	뇌척수액, 복수, 늑막액, 관절액 등의 체액 일반검사
HE109	기본자기공명영상진단-척추-경추-일반
HE110	기본자기공명영상진단-척추-흉추-일반
HE111	기본자기공명영상진단-척추-요천추-일반
HE113	기본자기공명영상진단-척추-요천추-흉추와동시촬영-일반
HE114	기본자기공명영상진단-척추-척추강-경추,흉추,요천추와동시촬영-일반
HE209	기본자기공명영상진단-척추-경추-조영제주입전·후 촬영판독
HE210	기본자기공명영상진단-척추-흉추-조영제주입전·후 촬영판독
HE211	기본자기공명영상진단-척추-요천추-조영제주입전·후 촬영판독

○ 입원에피소드 기준은 다음 조건 가운데 하나라도 충족하면 동일한 이벤트에 의한 연속적인 에피소드로 간주하였음.

▪ 조건1: 첫 번째 청구 요양개시일과 두 번째 청구 요양개시일 사이의 간격이 28일 이내
▪ 조건2: 첫 번째 청구 요양종료일과 두 번째 청구 요양개시일 사이의 간격이 3일 미만
▪ 조건3: 두 번째 청구의 요양개시일과 요양종료일 사이의 간격이 1일 미만

○ 관심질환 발생 환자 가운데 다음 기준에 해당하는 사람은 제외하였음.

▪ 확인된 급성파종성뇌척수염 발생 365일 이전에 주상병 또는 모든 부상병에 아래 질환의 이력이 있는 환자
- 급성파종성뇌염(G04.0)
- 중추신경계통의 탈수초질환에서의 급성횡단척수염(G37.3)
- 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)
▪ 확인된 급성파종성뇌척수염 발생 이전에 주상병 또는 모든 부상병에 아래 질환의 이력이 있는 환자
- 시신경척수염(G36.0)
- 다발경화증(G35)

- 시신경염(H46)
- 달리 분류된 질환에서의 안구후시신경염(H48.1)
- 확인된 급성파종성뇌척수염 발생 28일 이내 코로나19 확진 환자

(6) 연구 설계 및 분석 방법

- 본 연구에서는 Self-controlled case series (SCCS) 연구설계를 적용하여 코로나19백신 접종 이후 270일 동안을 관찰기간으로 두고, 접종 후 위험구간과 관찰기간 내 위험구간을 제외한 나머지 대조구간에서의 급성파종성뇌척수염 발생위험을 비교하였음.
- 기술분석
 - 분석에 포함된 급성파종성뇌척수염 환자의 연령, 성별 등 인구사회학적 특성과 접종 특성에 따른 기술분석을 수행함.
 - 관찰기간 내 급성파종성뇌척수염 발생한 환자 수 및 접종으로부터 급성파종성뇌척수염 발생까지의 기간 분포를 확인함.
 - 위험구간에 급성파종성뇌척수염이 발생한 환자와 대조구간에 발생한 환자의 인구사회학적 특성 및 접종 특성에 통계적으로 유의한 차이가 있는지 카이제곱검정 및 피셔(Fisher)의 정확검정을 이용하여 검정하였음.
- 일차 분석(Primary analysis)
 - SCCS 연구설계를 기반으로 조건부 포아송 회귀분석을 이용하여 접종 후 위험구간에서 급성파종성뇌척수염의 발생률을 관찰기간 내 대조구간에서의 발생률과 비교함으로써 발생률비(incidence rate ratio, IRR)를 산출함. 이때 위험구간은 1차, 2차 접종 모두 접종 후 1~42일로 동일하게 설정함.
 - 만일 관찰기간 내 사망한 경우 사망 시점에 추적관찰을 종료하여 분석을 수행함.

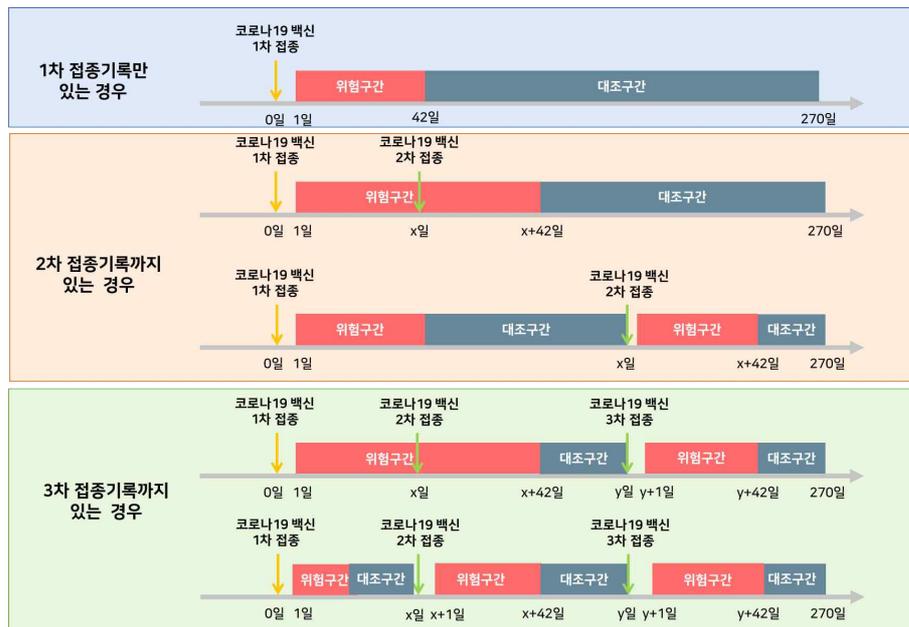


그림 13. SCCS를 적용한 Primary analysis 분석 상황별 도식.

○ 소그룹 분석

- 인구학적 특성 및 급성횡단척수염 발생에 영향을 미칠 수 있는 특성에 따라 군을 나누어 소그룹 분석을 실시함. 이때 소그룹분석에 이용된 특성은 다음과 같음.
 - a) 성별: 여성 / 남성
 - b) 연령군: 18-29세 / 30-49세 / 50-64세 / 65-74세 / 75세 이상
 - c) 급성횡단척수염 진단일로부터 가장 최근에 접종받은 백신 종류: a) 아스트라제네카 (AstraZeneca)백신 / 화이자(Pfizer- ϵ BioNTech)백신 / 모더나(Moderna)백신 / 얀센 (Janssen)백신 / 노바백스(Novavax))
 - d) 기저질환(1차 접종 이전 365일 내에 해당 질환으로 입원 1회 또는 외래 3회 진료받은 사람으로 정의함): 동반상병지수(Charlson comorbidity index) 5점 이상과 미만

○ 민감도 분석(Sensitivity analysis)

가) 위험구간

- 위험구간을 1~21일과 1~28일로 설정하여 코로나19백신접종 후 위험구간에서 급성횡단척수염의 발생률을 관찰기간 내 대조구간에서의 발생률과 비교함.

나) 관찰기간에 따른 연구대상자의 포함기준

- 관찰기간을 90일과 180일로 설정한 경우 연구대상의 코로나19백신 1차 접종자 기준을 아래와 같이 설정하였음.

- | |
|--|
| <ul style="list-style-type: none">• 관찰기간 90일<ul style="list-style-type: none">- 2021년 2월 26일부터 2022년 6월 2일까지 코로나19백신 1차 접종자• 관찰기간 180일<ul style="list-style-type: none">- 2021년 2월 27일부터 2022년 3월 4일까지 코로나19백신 1차 접종자 |
|--|

2) 분석 결과

(1) 연구대상자 산출

- 2021년 2월 26일부터 12월 4일까지 코로나19백신 1차를 접종받은 전체 접종자 수는 19,639,721명이었음.
- 연구기간 동안 코로나19백신 접종 후 270일 이내에 급성파종성뇌척수염이 처음 발생한 환자의 수는 13명이었음.

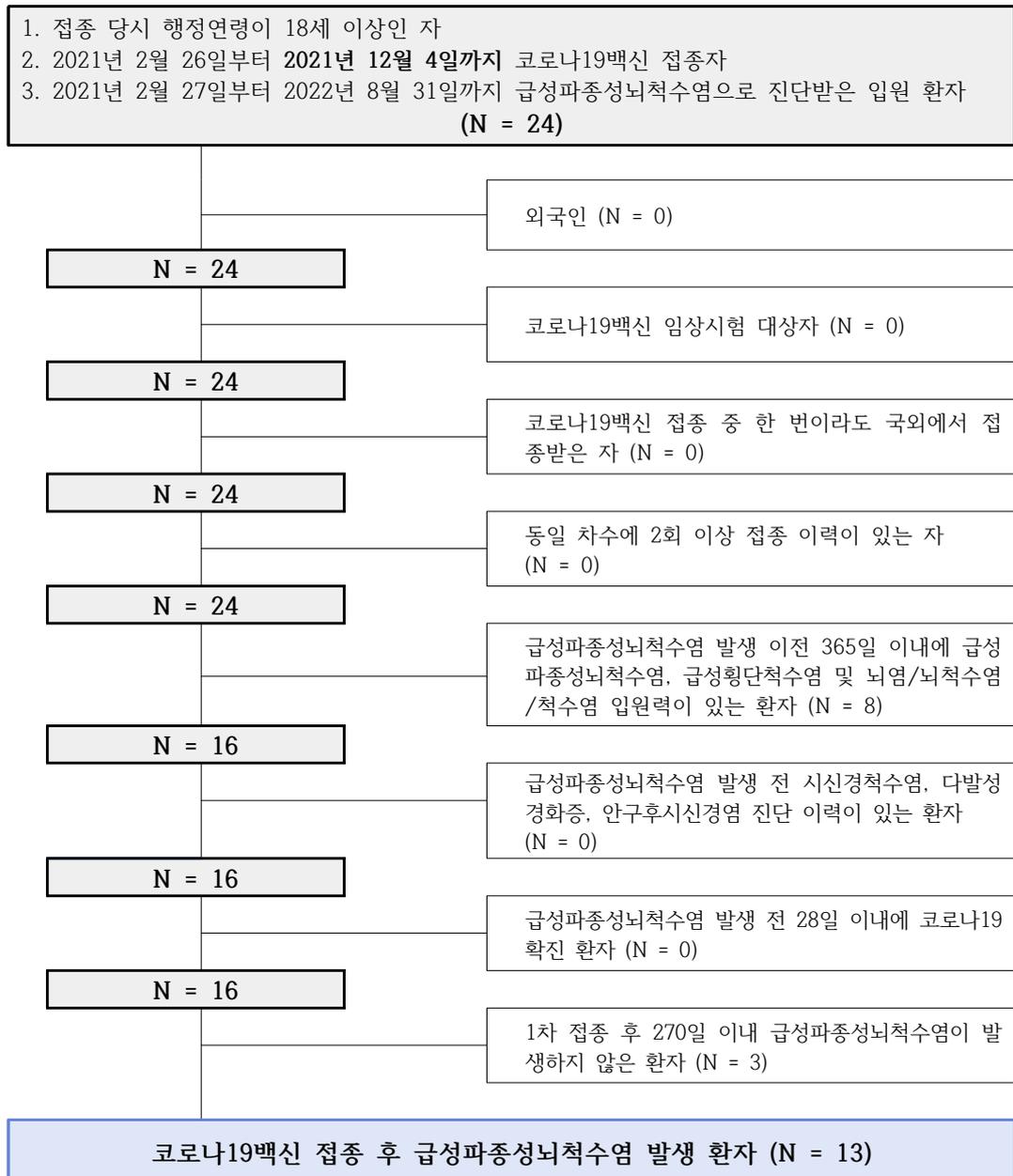


그림 14. 코로나19백신과 급성횡단척수염 간의 연관성 분석을 위한 연구대상자 선정 Flow chart (관찰기간 270일).

(2) 기초특성

- 코로나19백신 1차 접종 이후 270일 이내에 급성파종성뇌척수염이 새로 발생한 환자 13명의 인구학적 특성 및 접종 특성은 다음 표 14와 같음.

표 14. 코로나19백신 접종 후 급성파종성뇌척수염 발생 환자의 인구학적 특성

Characteristics	N	(%)
Total	13	(100.0%)
Age		
18-29	3	(23.1%)
30-49	4	(30.8%)
50-64	5	(38.5%)
65-74	0	(0.0%)
Over 75	1	(7.7%)
Gender		
Male	7	(53.9%)
Female	6	(46.2%)
Months of 1st vaccination		
February	0	(0.0%)
March	2	(15.4%)
April	2	(15.4%)
May	0	(0.0%)
June	4	(30.8%)
July	2	(15.4%)
August	0	(0.0%)
September	2	(15.4%)
October	0	(0.0%)
November	1	(7.7%)
December	0	(0.0%)
Insurance type		
Health insurance	13	(100.0%)
Medical aid	0	(0.0%)
Type of vaccination		
AstraZeneca	5	(38.5%)
Pfizer-BioNTech	6	(46.2%)
Moderna	2	(15.4%)
Janssen	0	(0.0%)
Novavax	0	(0.0%)
Vaccine doses (1st dose)		
AstraZeneca	6	(46.2%)
Pfizer-BioNTech	6	(46.2%)
Moderna	1	(7.7%)
Janssen	0	(0.0%)
Vaccine doses (2nd dose)		
AstraZeneca	2	(15.4%)
Pfizer-BioNTech	5	(38.5%)
Moderna	0	(0.0%)
Novavax	0	(0.0%)
Not vaccinated	6	(46.2%)
Vaccine doses (3rd dose)		
AstraZeneca	0	(0.0%)
Pfizer-BioNTech	0	(0.0%)
Moderna	1	(7.7%)
Novavax	0	(0.0%)
Not vaccinated	12	(92.3%)

Vaccination status on the date of ADEM diagnosis		
1st dose only	6	(46.2%)
Fully vaccinated	6	(46.2%)
Extra vaccinated	1	(7.7%)
Vaccination status during the entire study period		
1st dose only	6	(46.2%)
Fully vaccinated	6	(46.2%)
Extra vaccinated	1	(7.7%)

- 급성파종성뇌척수염 환자의 연령 분포는 50-64세가 5명(38.5%)으로 가장 많았으며, 30-49에서 4명(30.8.3%), 18-29세에서 3명(23.1%), 75세 이상에서 1명(7.7%)으로 나타남.
- 급성파종성뇌척수염 환자의 성별 분포는 남성(7명, 53.9%)이 여성(6명, 46.2%)보다 더 많았음.
- 전체 급성횡단척수염 환자의 접종 상태로는 코로나19백신을 1차까지만 접종받은 환자와 2차 접종까지 완료한 환자는 각각 6명(46.2%)이었으며, 3차 접종까지 완료한 환자는 1명(7.7%)이었음.

○ 급성파종성뇌척수염 발생 환자에서 코로나19백신 접종 간격 분포

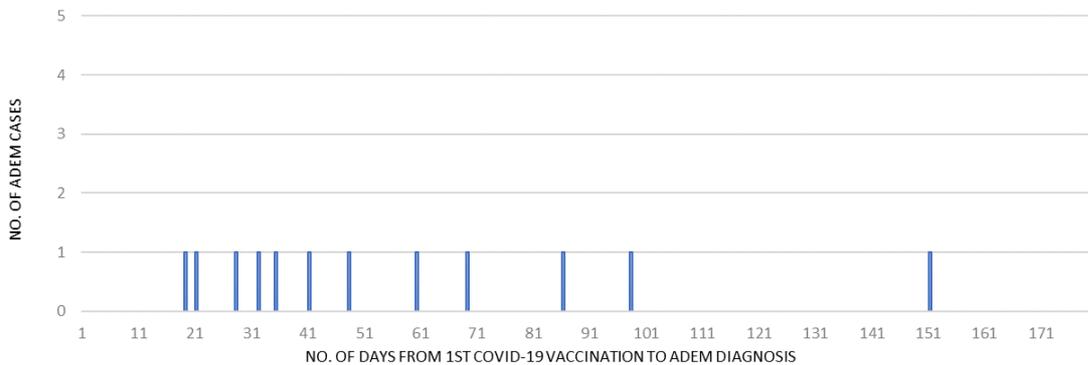


그림 15. 코로나19백신 1차 접종 이후 급성파종성뇌척수염 발생 간격 분포.

- 코로나19백신 1차 접종 이후 급성파종성뇌척수염 발생 추이를 살펴본 결과 코로나 19백신 접종 후 급성파종성뇌척수염이 발생한 환자의 수는 일별 최대 1명으로 나타났으며 접종 후 19일째 발생한 급성파종성뇌척수염 사례가 가장 빠른 시일 내 발생한 사례로 확인되었으며, 발생 간격 분포에 특정한 군집이 확인되지는 않음.

○ 코로나19백신 1차 접종 이후 90일과 180일 이내에 급성파종성뇌척수염이 새로 발생한 환자의 인구학적 특성 및 접종 특성은 다음 표 15와 같음.

표 15. 코로나19백신 접종 후 급성파종성뇌척수염 발생 환자의 인구학적 특성

Characteristics	90 days		180 days	
	N	(%)	N	(%)
Total	10	(100.0%)	12	(100.0%)
Age				
18-29	2	(20.0%)	3	(25.0%)
30-49	3	(30.0%)	4	(33.3%)
50-64	4	(40.0%)	4	(33.3%)
65-74	0	(0.0%)	0	(0.0%)
Over 75	1	(10.0%)	1	(8.3%)
Gender				
Male	5	(50.0%)	6	(50.0%)
Female	5	(50.0%)	6	(50.0%)
Months of 1st vaccination				
February	0	(0.0%)	0	(0.0%)
March	2	(20.0%)	2	(16.7%)
April	2	(20.0%)	2	(16.7%)
May	0	(0.0%)	0	(0.0%)
June	2	(20.0%)	3	(25.0%)
July	1	(10.0%)	2	(16.7%)
August	0	(0.0%)	0	(0.0%)
September	2	(20.0%)	2	(16.7%)
October	0	(0.0%)	0	(0.0%)
November	1	(10.0%)	1	(8.3%)
December	0	(0.0%)	0	(0.0%)
Insurance type				
Health insurance	10	(100.0%)	12	(100.0%)
Medical aid	0	(0.0%)	0	(0.0%)
Vaccine product immediately preceding to initial ATM code				
AstraZeneca	5	(50.0%)	5	(41.7%)
Pfizer-BioNTech	4	(40.0%)	6	(50.0%)
Moderna	1	(10.0%)	1	(8.3%)
Janssen	0	(0.0%)	0	(0.0%)
Novavax	0	(0.0%)	0	(0.0%)
Vaccine doses (1st dose)				
AstraZeneca	5	(50.0%)	5	(41.7%)
Pfizer-BioNTech	4	(40.0%)	6	(50.0%)
Moderna	1	(10.0%)	1	(8.3%)
Janssen	0	(0.0%)	0	(0.0%)
Vaccine doses (2nd dose)				
AstraZeneca	1	(10.0%)	1	(8.3%)
Pfizer-BioNTech	3	(30.0%)	5	(41.7%)
Moderna	0	(0.0%)	0	(0.0%)
Novavax	0	(0.0%)	0	(0.0%)
Not vaccinated	6	(60.0%)	6	(50.0%)
Vaccine doses (3rd dose)				
AstraZeneca	0	(0.0%)	0	(0.0%)
Pfizer-BioNTech	0	(0.0%)	0	(0.0%)
Moderna	0	(0.0%)	0	(0.0%)
Novavax	0	(0.0%)	0	(0.0%)
Not vaccinated	10	(100.0%)	12	(100.0%)
Vaccination status on the date of ATM diagnosis				
1st dose only	6	(60.0%)	6	(50.0%)
Fully vaccinated	4	(40.0%)	6	(50.0%)
Extra vaccinated	0	(0.0%)	0	(0.0%)

Vaccination status during the entire study period				
1st dose only	6	(60.0%)	6	(50.0%)
Fully vaccinated	4	(40.0%)	6	(50.0%)
Extra vaccinated	0	(0.0%)	0	(0.0%)

(3) SCCS 분석 결과

표 16. 코로나19백신 접종 후 급성파종성뇌척수염 발생위험에 대한 SCCS 분석 결과

Risk interval	No. of cases		Incidence rate per person-year		IRR (95% CI)
	Risk interval	Control interval	Risk interval	Control interval	
Days 1~42 post-vaccination for risk interval (Primary analysis)					
	10	3	4.75	0.50	9.48 (2.64-33.04)
Days 1~21 post-vaccination for risk interval (Sensitivity analysis)					
	4	9	3.48	1.30	2.68 (0.80-8.94)
Days 1~28 post-vaccination for risk interval (Sensitivity analysis)					
	5	8	3.35	1.21	2.76 (0.88-8.64)

- SCCS 연구설계를 적용하여 관찰기간 270일에서 코로나19백신 접종 후 위험구간을 1~42일로 설정하여 급성파종성뇌척수염 발생위험을 대조구간에서의 발생위험과 비교한 결과 위험구간에서의 발생위험은 대조구간에서의 발생위험 대비 9.48배(95% CI: 2.64-33.04)로 유의한 위험 증가가 관찰되었음.
- 위험구간을 1~21일로 짧게 설정하여 분석한 결과 코로나19백신 접종 후 위험구간에서의 급성파종성뇌척수염 발생위험은 대조구간에서의 발생위험 대비 2.68배(95% CI: 0.80-8.94)로 유의한 위험 증가는 관찰되지 않았음.
- 위험구간을 1~28일로 설정하여 분석한 결과 코로나19백신 접종 후 위험구간에서의 급성파종성뇌척수염 발생위험은 대조구간에서의 발생위험 대비 2.76배(95% CI: 0.88-8.64)이나 통계적으로 유의하지 않았음.

(4) SCCS 소그룹분석 결과

- 관찰기간 270일 내 코로나19백신 접종 후 위험구간을 42일 이내를 설정하여 성별, 연령군, 급성과중성뇌척수염 진단 직전 접종받은 백신 및 동반질환지수에 따른 소그룹분석 결과는 아래 표 17과 같음.

표 17. 코로나19 백신 접종 후 급성과중성뇌척수염 발생위험에 대한 소그룹분석 결과 (Primary analysis: 위험구간 42일)

Subgroup	No. of cases		Incidence rate per person-year		IRR (95% CI)
	Risk interval	Control interval	Risk interval	Control interval	
Gender					
Male	5	2	3.65	0.65	5.76 (1.29-25.77)
Female	5	1	6.79	0.35	19.22 (2.00-184.4)
Age					
18-29	1	2	1.96	1.19	1.65 (0.15-18.54)
30-49	3	1	5.12	0.49	10.46 (1.01-108.3)
50-64	5	0	-	-	-
65-74	0	0	-	-	-
≥ 75	1	0	-	-	-
Vaccine product immediately preceding to initial ATM code					
AstraZeneca	5	0	-	-	-
Pfizer-BioNTech	3	3	3.05	1.06	2.88 (0.64-13.00)
Moderna	2	0	-	-	-
Janssen	0	0	-	-	-
Novavax	0	0	-	-	-
Charlson comorbidity index					
Score < 5	9	3	4.78	0.55	8.75 (2.37-32.26)
Score ≥ 5	1	0	-	-	-

- 성별에서는 남성(5.76배, 95% CI: 1.29-25.77)과 여성(19.22배, 95% CI: 2.00-184.4) 위험구간에서의 급성과중성뇌척수염 발생위험을 대조구간에서의 발생위험과 비교하였을 때, 유의한 위험 증가가 관찰되었으며, 30-49세 연령군에서는 10.46배(95% CI: 1.01-108.3), 동반질환 지수가 5점 미만인 군에서는 위험구간에서의 발생위험이 대조구간에서의 발생위험 대비 8.75배(95% CI: 2.37-32.26)로 유의미한 증가가 관찰되었음.

- 관찰구간 270일 내 위험구간을 21일과 28일로 설정한 분석에서 성별, 연령군, 백신 접종 상태, 백신 종류 및 동반질환지수에 따른 소그룹분석 결과는 아래 표 18과 같음.

표 18. 코로나19 백신 접종 후 급성파종성뇌척수염 발생위험에 대한 소그룹분석 결과 (위험구간 21일, 28일)

Characteristics	Risk interval	21 days		28 days	
		N (IR)	IRR*† (95% CI‡)	N (IR)	IRR*† (95% CI‡)
Gender					
Male	RI	3 (3.91)	3.67 (0.81-16.55)	3 (3.04)	2.69 (0.61-11.84)
	CI [†]	4 (1.07)	Ref	4 (1.13)	Ref
Female	RI	1 (2.61)	1.66 (0.16-16.90)	2 (3.95)	3.02 (0.50-18.28)
	CI [†]	5 (1.57)	Ref	4 (1.31)	Ref
Age					
18-29	RI	0 (-)	-	0 (-)	-
	CI [†]	3 (1.61)	Ref	3 (1.00)	Ref
30-49	RI	2 (6.09)	6.97 (0.85-57.35)	3 (6.94)	15.23 (1.40-165.3)
	CI [†]	2 (0.87)	Ref	1 (0.46)	Ref
50-64	RI	1 (2.28)	1.53 (0.17-13.87)	1 (1.69)	1.07 (0.12-9.73)
	CI [†]	4 (1.50)	Ref	4 (1.59)	Ref
65-74	RI	0 (-)	-	0 (-)	-
	CI [†]	0 (-)	Ref	0 (-)	Ref
≥75	RI	1 (3.25)	-	1 (13.53)	-
	CI [†]	0 (0.00)	Ref	0 (0.00)	Ref
Vaccine product immediately preceding to initial ATM code					
AstraZeneca	RI	2 (6.09)	5.68 (0.97-33.30)	2 (4.54)	4.04 (0.69-23.68)
	CI [†]	3 (1.07)	Ref	3 (1.12)	Ref
Pfizer-	RI	2 (3.32)	2.65 (0.52-13.40)	2 (2.66)	2.03 (0.42-9.78)
	CI [†]	4 (1.25)	Ref	4 (1.31)	Ref
Moderna	RI	0 (-)	-	1 (3.38)	2.89 (0.11-73.96)
	CI [†]	2 (2.15)	Ref	1 (1.17)	Ref
Janssen	RI	0 (-)	-	0 (-)	-
	CI [†]	0 (-)	Ref	0 (-)	Ref
Novavax	RI	0 (-)	-	0 (-)	-
	CI [†]	0 (-)	Ref	0 (-)	Ref
Charlson Comorbidity Index					
<5	RI	3 (2.88)	2.02 (0.53-7.76)	4 (2.98)	2.24 (0.65-7.71)
	CI [†]	9 (1.43)	Ref	8 (1.33)	Ref
≥5	RI	1 (9.13)	-	1 (6.76)	-
	CI [†]	0 (-)	Ref	0 (-)	Ref

- 코로나19백신 접종 후 21일 이내를 위험구간으로 설정하여 소그룹분석 결과, 위험구간에서의 급성파종성뇌척수염 발생위험을 대조구간에서의 발생위험과 비교하였을 때 유의한 위험 증가는 관찰되지 않았음.
- 관찰기간 내 위험구간을 28일 이내로 설정하여 소그룹분석을 수행한 결과에서는 30-49세 연령군에서 위험구간에서의 급성파종성뇌척수염 발생위험이 대조구간 대비 15.23배로 유의미한 증가가 관찰됨.

6. 급성파종성뇌척수염 인과성 검토

1) 국내외 문헌고찰

(1) 백신과 급성횡단척수염의 연관성을 보고한 역학연구

○ 백신과 급성횡단척수염 간의 연관성 연구

- 백신접종 후 급성파종성뇌척수염은 광견병, 디프테리아-파상풍-소아마비, 천연두, 홍역, 볼거리, 풍진, 일본뇌염, 백일해, 인플루엔자, B형 간염 및 돼지 백신을 포함한 여러 백신과 관련이 있는 것으로 알려져있음. 대부분의 백신에서 발병률은 예방 접종을 받은 개인 100,000명당 0.1~0.2 정도로 낮았음. 예방접종 후 급성파종성 뇌척수염은 재접종에 비해 1차 예방 접종 후에 훨씬 더 자주 발생하는 것으로 보고됨³⁷⁾.
- Vaccine Safety Datalink(VSD)는 미국 질병통제예방센터(CDC) 예방접종안전국과 미국 전역의 여러 통합의료시스템 간의 협력시스템으로 약 6,400만 건의 백신 접종 후 부작용에 대해 분석함. 급성파종성뇌척수염의 경우 8건만이 발병 5-28일 전에 1차 노출 기간 동안 예방접종을 받았으며 급성파종성뇌척수염 발병 5~28일 전의 Tdap 노출은 15.8(95% [CI], 1.2~471.6, P= .04)로 급성파종성뇌척수염과 Tdap 백신의 연관성이 있을 수 있지만 초과위험(excess risk)은 접종된 백신 100만개당 1.16건을 넘지 않음³⁸⁾.

○ 코로나19백신과 급성횡단척수염 간의 연관성 연구

- 2021년 5월 말까지 EU/EEA에서 10건의 급성파종성뇌척수염이 아스트라제네카백신 접종 후 보고되었으나 인과 관계는 확인되지 않아 추가 데이터를 수집하여 평가하고자 하였으나 이후 백신의 제품 정보에 추가하거나 인과성이 확인되지 않음.
- 오스트리아에서 28편의 연구결과를 분석한 결과 SARS CoV-2 백신 접종의 가장 흔한 부작용은 두통으로 3051건이었고 급성파종성뇌척수염은 한건만 보고됨³⁹⁾.
- 대만 질병통제예방센터에 따르면 2021년 3월 22일부터 2021년 7월 28일까지 예방접종을 시작한 이후 대만에서 접종된 백신은 9,987,157건이고 부작용 사례는 5620건이 보고되었고 중증 부작용 사례 2548건 중 급성파종성뇌척수염 2건이 확인됨⁴⁰⁾.
- 인도에서 초기 백신접종 11개월간 2개지역 819만명의 ChAdOx1 접종 후 3건의

37) Huynh, W., et al., Post-vaccination encephalomyelitis: literature review and illustrative case. J Clin Neurosci, 2008. 15(12): p. 1315-22.

38) Baxter, R., et al., Acute Demyelinating Events Following Vaccines: A Case-Centered Analysis. Clin Infect Dis, 2016. 63(11): p. 1456-1462.

39) Finsterer, J., Neurological side effects of SARS-CoV-2 vaccinations. Acta Neurol Scand, 2022. 145(1): p. 5-9.

40) Hsiao, Y.T., et al., Acute Transverse Myelitis after COVID-19 Vaccination. Medicina (Kaunas), 2021. 57(10).

ADEM 사례가 보고되었고 이는 ADEM의 경우 0.36건/백만 으로 확인됨. 이것은 전 세계적으로 지역 사회 획득 ADEM의 연간 발생률(3.2-4/백만)과 비교되며, 지역사회 발병률과 비교하여 백신 접종 후 ADEM 발병률의 증가는 없는 것으로 확인됨⁴¹).

- 현재까지 COVID-19 백신 안전성 데이터는 연구 모집단에서 ADEM의 위험 증가를 설명하지 않으며 Oxford/Astra-Zeneca COVID-19 백신에 대한 초기 안전성 시험은 2건의 횡단 척수염 이후 일시적으로 중단되었지만, 접종이 이들 사례에 명확히 기인하지 않는 것으로 판단되었고 마찬가지로 “Janssen“ Ad26.COV2.S 백신, “Moderna“ mRNA-1273 SARS-CoV-2 백신, “Pfizer“ BNT162b2 mRNA COVID-19 백신 및 “Sputnik V“ Gam-COVID의 초기 효능 및 안전성 시험은 ADEM을 부작용으로 식별하지 않고 있음⁴²).
- 체계적 검토 및 메타 분석을 위한 선호 보고 항목(PRISMA) 지침에 따라 2020년 12월 1일부터 2021년 12월 31일까지 게시된 레코드를 고려하여 PubMed, SCOPUS 및 Google Scholar 데이터베이스에서 체계적 검토를 수행한 연구에서 11건의 ADEM 중 6건은 아데노바이러스 벡터화 후(55%), 3건은 mRNA 기반(27%), 2건은 비활성화 백신(18%) 후에 발생함. 백신 접종부터 증상 발현까지의 평균 시간은 12.5일(2~30일)이었고, 1건을 제외한 모든 사례가 적어도 7일 후에 발생함. 평균 연령은 46세였으며 여성의 성별이 더 많았음(73%)⁴³).
- 2020년부터 Pfizer-BioNTech와 Moderna SARS-CoV-2 백신 간에 미국과 전 세계적으로 수억 회 분량의 mRNA 기반 SARS-CoV-2 백신이 2억 5천만회 이상 투여된 상황에서 단일 23개 병원 의료 시스템 내에서 mRNA 기반 SARS-CoV-2 백신을 투여받은 후 2주 이내에 새로 발병한 CNS 염증성 질환이 발병한 5명의 환자 사례를 보고함. 백신 접종 후 면역 기원의 CNS 장애는 5건이었고 ADEM은 한 건이었음. mRNA 기반 백신 접종과 의심되는 면역 기원의 신경학적 부작용 발생 사이의 잠재적 연관성을 평가하는 더 큰 규모의 전향적 연구가 필요하며 mRNA 기반 SARS-CoV-2 백신의 사용이 지속적으로 권장됨⁴⁴).

41) Maramattom, B.V., R.S. Lotlikar, and S. Sukumaran, Central nervous system adverse events after ChAdOx1 vaccination. *Neurol Sci*, 2022. 43(6): p. 3503-3507.

42) Permezel, F., et al., Acute disseminated encephalomyelitis (ADEM) following recent Oxford/AstraZeneca COVID-19 vaccination. *Forensic Sci Med Pathol*, 2022. 18(1): p. 74-79.

43) Rinaldi, V., et al., CNS inflammatory demyelinating events after COVID-19 vaccines: A case series and systematic review. *Front Neurol*, 2022. 13: p. 1018785.

44) Ballout, A.A., et al., A Single-Health System Case Series of New-Onset CNS Inflammatory Disorders Temporally Associated With mRNA-Based SARS-CoV-2 Vaccines. *Front Neurol*, 2022. 13: p. 796882.

(2) 백신 메커니즘 관련 연구

- 2021년 9월 30일 현재 총 32건의 백신접종 후 발생한 탈수초성질환이 보고되었음. 화이자-바이오엔텍 백신 접종 후 11건, 옥스포드 아스트라제네카 백신 접종 후 8건, 모더나 접종 후 6건, 시노박/시노팜 백신 후 5건, 스푸트니크 백신 및 존슨앤존슨 백신 접종 후 1건 발생함. 대부분의 경우는 여성이었음[22/32(68.8%)]. 가장 흔한 증상은 횡단척수염(12/32)과 다발성경화증-유사(첫 진단 또는 재발)(12/32), 급성과중성뇌척수염-유사(5/32), 시신경척수염-유사였음(3/18)⁴⁵.
- 급성과중성뇌척수염-유사 발현은 5명의 환자(3명의 여성, 2명의 남성)에서 보고되었으며, 중앙값 연령은 46세(24-56세) 였고 증상 발생까지의 시간 간격은 다른 케이스보다 길었으며 중앙값은 14일(12-30일)이었음. 긴장간대발작(GTCS)이 3/5의 환자에서, 두통은 2/5의 환자에서 보고됨. AQP-4 항체 및 MOG 항체에 대한 혈청학적 검사는 4명의 환자에서 음성이었고 5번째 환자에서는 검사를 받지 않았음. CSF 분석은 3/5명의 환자(환자 2, 4 및 5)에서 다혈구증가증을 보여주었으며, 증가된 단백질은 1명의 환자(0.75g/L)에서만 보고되었고 또한 OCB는 4/5 환자에서 테스트되었으며 음성이었음. 급성과중성뇌척수염-유사 5명 사례 중에서 mRNA기반백신(2/5), 비활성화된백신(2/5), 바이러스백신은(1/5)였음⁴⁶.
- 급성과중성뇌척수염은 일반적으로 광범위하고 다양한 임상적 표현을 갖는 단상성 질환으로서 급성과중성뇌척수염이 프로토타입이며 백신과 관련된 가장 흔한 백질질환 중 하나라는 점을 감안 할 때 급성과중성뇌척수염의 사례는 거의 보고되지 않았다고 볼 수 있음⁴⁷.
- 항-COVID-19 백신에는 두 가지 구성 요소가 있으며 중화 항체와 특정 T 세포가 요구되는 병원체 특정 항원(pathogen-specific antigen)과 두 번째 신호를 제공하고 전염증을 일으키는 선천적 면역 반응을 자극할 수 있는 보조제(adjuvant)가 그것임. 다른 가능한 메커니즘으로는 분자 모방(molecular mimicry) 및 에피토프 확산(epitope spreading)으로 설명함⁴⁸.

45) Ismail, II and S. Salama, A systematic review of cases of CNS demyelination following COVID-19 vaccination. J Neuroimmunol, 2022. 362: p. 577765.

46) Ismail, II and S. Salama, A systematic review of cases of CNS demyelination following COVID-19 vaccination. J Neuroimmunol, 2022. 362: p. 577765.

47) Ismail, II and S. Salama, A systematic review of cases of CNS demyelination following COVID-19 vaccination. J Neuroimmunol, 2022. 362: p. 577765.

48) Rinaldi, V., et al., CNS inflammatory demyelinating events after COVID-19 vaccines: A case series and systematic review. Front Neurol, 2022. 13: p. 1018785.

2) 인과적기준에 따른 인과성의 근거평가

○ COVID-19 Vaccine and acute disseminated encephalomyelitis

기준(Criterion)		증거(Evidence)	충족 여부
Hill	Committee of US Surgeon General		
관련성의 강도 (Strength of association)	관련성의 강도 (Strength of association)	<ul style="list-style-type: none"> 오스트리아에서 28편의 연구결과를 분석한 결과 SARS CoV-2 백신 접종 의 가장 흔한 부작용은 두통으로 3051건이었고 급성 파종성뇌척수염은 1건만 보고됨. [Acta Neurol Scand, 2022.145(1): p.5-9.] 대만 질병통제예방센터에 따르면 2021년 3월 22일부터 2021년 7월 28일까지 예방접종을 시작한 이후 대만에서 접종된 백신은 9,987,157건이고 부작용 사례는 5620건이 보고되었고 중증 부작용 사례 2548건 중 급성파종성뇌척수염 2건이 확인됨. [Medicina(Kaunas),2021.57(10).] 인도에서 초기 백신접종 11개월간 2개지역 819만명의 ChAdOx1 접종 후 3건의 ADEM 사례가 보고되었고 이는 ADEM의 경우 0.36건/백만 으로 확인됨. 이것은 전 세계적으로 지역 사회 획득 ADEM의 연간 발생률(3.2-4/백만)과 비교되며, 지역사회 발병률과 비교하여 백신 접종 후 ADEM 발병률의 증가는 없는 것으로 확인됨.[Maramattom, B.V., R.S. Lotlikar, and S. Sukumaran, Central nervous system adverse events after ChAdOx1 vaccination. Neurol Sci, 2022. 43(6): p. 3503-3507.] 현재까지 COVID-19 백신 안전성 데이터는 연구 모집단에서 ADEM의 위험 증가를 설명하지 않으며 Oxford/Astra-Zeneca COVID-19 백신에 대한 초기 안전성 시험은 2건의 횡단 척수염 이후 일시적으로 중단되었지만, 접종이 이들 사례에 명확히 기인하지 않는 것으로 판단되었고 마찬가지로 "Janssen" Ad26.COV2.S 백신, "Moderna" mRNA-1273 SARS-CoV-2 백신, "Pfizer" BNT162b2 mRNA COVID-19 백신 및 "Sputnik V" Gam-COVID의 초기 효능 및 안전성 시험은 ADEM을 부작용으로 식별하지 않고 있음.[Permezel, F., et al., Acute disseminated encephalomyelitis (ADEM) following recent Oxford/AstraZeneca COVID-19 vaccination. Forensic Sci Med Pathol, 2022. 18(1): p. 74-79.] 	Not
일관성 (Consistency)	결과의 반복성 (Replication of the findings)	<ul style="list-style-type: none"> 위의 선행 연구에서 코로나19 백신과 급성파종성뇌척수염 간에 관련성이 없다는 결과가 반복적으로 일관되게 나타남. 	Not
특이성 (Specificity)	연관성의 특이성 (Specificity of the association)	<ul style="list-style-type: none"> 백신 접종 후의 급성파종성뇌척수염의 발생 관련한 특이성이 없음. 	Not
시간적 선후 관계 (Temporality)	시간적 선후 관계(Temporal relationship)	<ul style="list-style-type: none"> 2021년 9월 30일 현재 COVID-19 백신은 64억 회 투여되었으며 27억 회는 완전히 예방접종을 받은 상황이며 5건의 급성파종성뇌척수염 사례가 보고됨. 급성파종성뇌척수염은 일반적으로 광범위하고 다양한 임상적 표현을 갖는 단상성 질환으로서 급성파종성뇌척수염이 프로토타입이며 백신과 관련된 가장 흔한 백질질환 중 하나라는 점을 감안 할 때 급성파종성뇌척수염의 사례는 거의 보고되지 않았다고 볼 수 있음.[Neuroimmunol, 2022. 362:p.577765.] 일반적으로 대부분의 백신에서 발병률은 예방접종을 받은 개인 100,000명당 0.1~0.2 정도로 낮음. [J Clin Neurosci, 2008. 15(12): p. 1315-22.] 	Not

기준(Criterion)		증거(Evidence)	충족 여부
Hill	Committee of US Surgeon General		
생물학적 용량-반응 관계 (Biologic gradient)	용량-반응관계 (Dose-response relationship)	<ul style="list-style-type: none"> 백신의 용량을 증가시키거나 감소시켜서 급성파종성뇌척수염의 발생률이 변화하였다는 연구는 시행된 바 없으며, 윤리적으로도 시행하기 어려움. 총 5명의 급성파종성뇌척수염 환자 중 백신 1회 더 접종이 발생률을 높이지는 않았음. [J Neuroimmunol, 2022. 362: p.577765.] 	Not
개연성 (Plausibility)	생물학적 개연성 (Biological plausibility)	<ul style="list-style-type: none"> 백신 접종 후 급성파종성뇌척수염이 백신의 바이러스 성분에 의해 유발되는 것으로 생각되었지만 나중에 백신이 전파된 CNS 조직의 오염과 관련될 수도 있음이 인식되었으며 이 이론은 생체 내 감염된 조직이 아닌 재조합 단백질을 기반으로 한 백신 개발 후의 접종 후 급성파종성뇌척수염발병률이 크게 감소한 것으로 이미 보고 된 바 있음. [Curr Opin Neurol 2007;20:247-54.] 급성파종성뇌척수염-유사 5명 사례 중에서 mRNA기반백신(2/5), 비활성화된백신(2/5), 바이러스백터백신은(1/5)였으며 백신별 차이가 거의 없었음. 급성파종성뇌척수염은 일반적으로 광범위하고 다양한 임상적 표현을 갖는 단상성 질환으로서 급성파종성뇌척수염이 프로토타입이며 백신과 관련된 가장 흔한 백질 질환 중 하나라는 점을 감안 할 때 급성파종성뇌척수염의 사례는 거의 보고되지 않았다고 볼 수 있음. [J Neuroimmunol, 2022. 362:p.577765.] 항-COVID-19 백신에는 두 가지 구성 요소가 있으며 중화 항체와 특정 T 세포가 요구되는 병원체 특정 항원 (pathogen-specific antigen)과 두 번째 신호를 제공하고 전염증을 일으키는 선천적 면역 반응을 자극할 수 있는 보조제 (adjuvant)가 그것임. 다른 가능한 메커니즘으로는 분자 모방 (molecular mimicry) 및 에피토프 확산(epitope spreading)으로 설명함.[Rinaldi, V., et al., CNS inflammatory demyelinating events after COVID-19 vaccines: A case series and systematic review. Front Neurol, 2022. 13: p. 1018785.] 	Not
기존 지식과의 일치성 (Coherence to previous knowledge)	기존 지식과의 일치성 (Consistency of other knowledge)	<ul style="list-style-type: none"> 백신접종 후 급성파종성뇌척수염은 광견병, 디프테리아-파상풍-소아마비, 천연두, 홍역, 볼거리, 풍진, 일본 B 뇌염, 백일해, 인플루엔자, B형 간염 및 돼지 백신을 포함한 여러 백신과 관련이 있는 것으로 알려져있음. 대부분의 백신에서 발병률은 예방 접종을 받은 개인 100,000명당 0.1~0.2 정도로 낮았음. 예방접종 후 급성파종성뇌척수염은 재접종에 비해 1차 예방 접종 후에 훨씬 더 자주 발생하는 것으로 보고됨. [J Clin Neurosci, 2008. 15(12): p. 1315-22.] Vaccine Safety Datalink는 미국 질병통제예방센터(CDC) 예방접종안전국과 미국 전역의 여러 통합의료시스템 간의 협력시스템으로 약 6,400만 건의 백신 접종 후 부작용에 대해 분석함. 급성파종성뇌척수염의 경우 8건만이 발병 5-28일 전에 1차 노출 기간 동안 예방접종을 받았으며 급성파종성뇌척수염 발병 5~28일 전의 Tdap 노출은 15.8(95% [CI], 1.2~471.6, P = .04)로 급성파종성뇌척수염과 Tdap 백신의 연관성이 있을 수 있지만 초과위험(excess risk)은 접종된 백신 100만개당 1.16건을 넘지 않음. [Clin Infect Dis, 2016. 63(11): p. 1456-1462.] 	Not
실험 (Experiment)		<ul style="list-style-type: none"> 동물시험 등 특별한 시험은 시행된 적이 없음. 	Not

기준(Criterion)		증거(Evidence)	충족 여부
Hill	Committee of US Surgeon General		
유사성 (Analogy)		<ul style="list-style-type: none"> COVID-19 백신 이전의 예방접종에서 급성파종성뇌척수염과 일부 사전 예방접종 사이에 연관성이 확인되었으나 COVID-19 백신과 급성파종성뇌척수염의 연관성은 확인할 수 없었음. 	Not
	가능한 다른 해석에 대한 고려 (Consideration of alternative explanations)	<ul style="list-style-type: none"> 여러 요인들에 대한 보고가 있으나, 현재로서는 근거가 부족함. 	Not
	노출의 중단 (Cessation of exposure)	<ul style="list-style-type: none"> 추후 백신접종이 완전히 완료되는 경우에 노출의 중단에 대한 결과를 알 수 있을 것이라 판단됨. 	Not

3) 급성파종성뇌척수염 백신 유해사례 인과성 평가 프레임워크 적용 결과

○ 기전적 근거(mechanistic evidence) 문헌 평가

번호	저자, (발행연도)	주요내용	비고
1	Maramattom, B.V. (2022) ⁴⁹⁾	<ul style="list-style-type: none"> 인도에서 초기 백신접종 11개월간 2개지역 819만명의 ChAdOx1 접종 후 3건의 ADEM 사례가 보고되었고 이는 ADEM의 경우 0.36건/백만 으로 확인됨. 이것은 전 세계적으로 지역 사회 획득 ADEM의 연간 발생률(3.2-4/백만)과 비교되며, 지역사회 발병률과 비교하여 백신 접종 후 ADEM 발병률의 증가는 없는 것으로 확인됨. 	아스트라제네카
2	Permezel, F. (2022) ⁵⁰⁾	<ul style="list-style-type: none"> 현재까지 COVID-19 백신 안전성 데이터는 연구 모집단에서 ADEM의 위험 증가를 설명하지 않으며 Oxford/Astra-Zeneca COVID-19 백신에 대한 초기 안전성 시험은 2건의 횡단척수염 이후 일시적으로 중단되었지만, 접종이 이들 사례에 명확히 기인하지 않는 것으로 판단되었고 마찬가지로 "Janssen" Ad26.COVS 백신, "Moderna" mRNA-1273 SARS-CoV-2 백신, "Pfizer" BNT162b2 mRNA COVID-19 백신 및 "Sputnik V" Gam-COVID의 초기 효능 및 안전성 시험은 ADEM을 부작용으로 식별하지 않고 있음. 	전체 코로나19백신
3	Ballout, A.A. (2022) ⁵¹⁾	<ul style="list-style-type: none"> 2020년부터 Pfizer-BioNTech와 Moderna SARS-CoV-2 백신 간에 미국과 전 세계적으로 수억 회 분량의 mRNA 기반 SARS-CoV-2 백신이 2억 5천만회 이상 투여된 상황에서 단일 23개 병원 의료 시스템 내에서 mRNA 기반 SARS-CoV-2 백신을 투여받은 후 2주 이내에 새로 발병한 CNS 염증성 질환이 발병한 5명의 환자 사례를 보고함. 백신 접종 후 면역 기원의 CNS 장애는 5건이었고 ADEM은 한 건이었음. mRNA 기반 백신 접종과 의심되는 면역 기원의 신경학적 부작용 발생 사이의 잠재적 연관성을 평가하는 더 큰 규모의 전향적 연구가 필요하며 mRNA 기반 SARS-CoV-2 백신의 사용이 지속적으로 권장됨. 	mRNA

49) Maramattom, B.V., R.S. Lotlikar, and S. Sukumaran, Central nervous system adverse events after ChAdOx1 vaccination. *Neurol Sci*, 2022. 43(6): p. 3503-3507.

50) Permezel, F., et al., Acute disseminated encephalomyelitis (ADEM) following recent Oxford/AstraZeneca COVID-19 vaccination. *Forensic Sci Med Pathol*, 2022. 18(1): p. 74-79.

51) Ballout, A.A., et al., A Single-Health System Case Series of New-Onset CNS Inflammatory Disorders Temporally Associated With mRNA-Based SARS-CoV-2 Vaccines. *Front Neurol*, 2022. 13: p. 796882.

○ 역학적 근거(epidemiologic evidence) 문헌 평가

번호	저자, (발행연도)	주요내용	비고
1	CoVaSC (2023)	<ul style="list-style-type: none"> • 대규모 인구에서 잘 정의된 조작적 정의 알고리즘을 적용하여 국내의 코로나19백신 접종 후 급성파종성뇌척수염 발생위험을 평가하고자 하였음. 자기대조환자군(self-controlled case series) 연구설계를 적용하여 코로나19백신과 급성파종성뇌척수염 간의 연관성 평가를 수행한 결과, 관찰기간 270일 내 위험구간 1~42일에서 코로나19백신과의 통계적 유의성을 보였으나 위험구간을 21일과 28일로 설정하여 민감도 분석을 수행한 결과에서는 유의성이 관찰되지 않았음. 	전체 코로나19백신

○ 인과성 평가: 코로나19백신과 급성파종성뇌척수염

구분	평가 결과					
	Strong	Inter-mediate	Low-Inter-mediate	Weak	Lacking	
기전적 평가	급성파종성뇌척수염의 경우 기전적 평가는 선행 연구에서 코로나19 백신과 급성파종성뇌척수염 간에 관련성이 없다는 결과가 반복적으로 일관되게 나타나고 있어 이러한 사유로 인하여 Lacking 에 해당함					
역학적 평가	High (increased risk)	High (decreased risk or no effect)	Moderate (increased risk)	Moderate (decreased risk or no effect)	Limited	Insufficient
	역학적 평가는 상대적으로 매우 적은 환자 수만 포함이 되어 일부 통계적 유의성을 보이긴 하였으나, 대부분 유의성을 보이지 않아 이러한 사유로 인하여 Insufficient 임.					
인과성 평가	기전적 평가 결과와 역학적 평가 결과를 종합하여 백신 유해사례 인과성 평가 프레임워크를 적용하였을 때, 코로나19백신 접종과 급성파종성뇌척수염의 연관성은 근거관계가 인과관계를 인정하거나 거부하기에 부적절하다(evidence is inadequate to accept or reject a causal relationship)고 할 수 있음.					

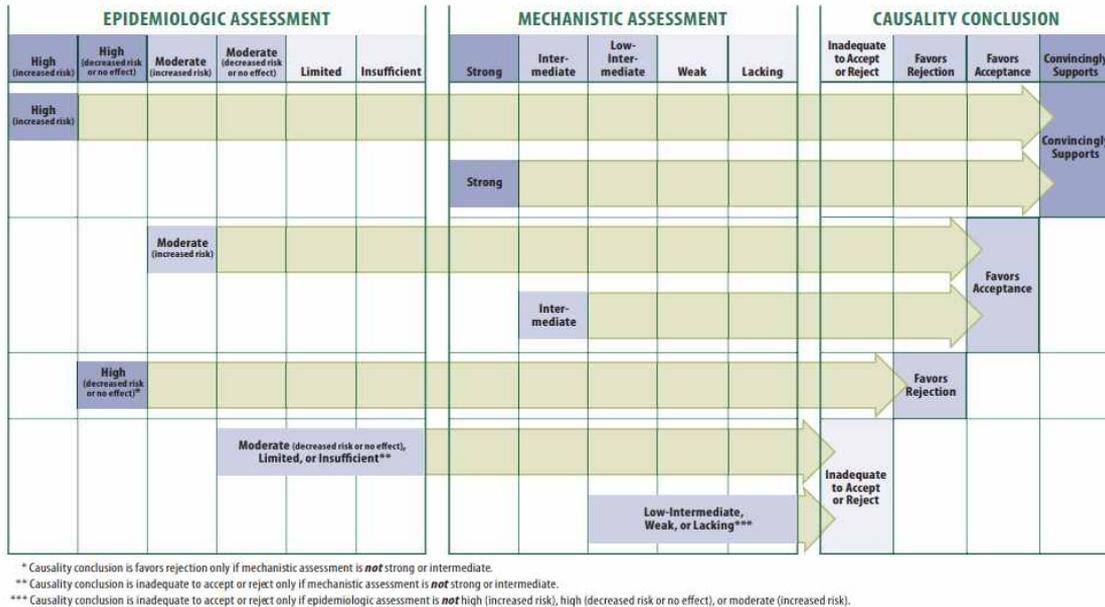


FIGURE S-2 Strength of evidence that determined the causality conclusions.

7. 연구결과에 대한 고찰

- 코로나19백신과 급성횡단척수염·급성파종성뇌척수염 간의 연관성을 평가하기 위하여 급성 횡단척수염·급성파종성뇌척수염의 국내 약 10년 간의 발생 추이를 확인하고, 코로나19백신 접종 후 급성횡단척수염·급성파종성뇌척수염의 발생 예측값과 실제 관찰값을 비교함. 또한 자기대조연구설계를 이용하여 코로나19백신을 접종받은 사람에서 급성횡단척수염·급성파종성뇌척수염 발생 시 백신으로 인한 것이라 예상하는 위험구간과 급성횡단척수염·급성파종성뇌척수염 발생 시 백신과 관련 없다고 여겨지는 대조구간(관찰기간 내 위험구간을 제외한 기간)을 비교함.
- 2012년 1월 1일부터 2021년 2월 28일까지 약 10년간의 급성횡단척수염 및 급성파종성뇌척수염의 발생 관찰값을 바탕으로 접종도입 이후 기간인 2021년 3월부터 2022년 6월까지 16개월간의 발생 예측값을 산출하여 실제 관찰값과 비교하였음. 급성횡단척수염은 접종 도입 이후 기간에 발생률이 통계적으로 유의하게 낮아진 것으로 관찰되었음(IRR: 0.86, 95% CI: 0.77-0.95). 급성파종성뇌척수염은 접종 도입 이후 기간에 그 이전 기간에 비하여 통계적으로 유의하게 높게 발생한 것으로 나타남(IRR: 1.67, 95% CI: 1.24-2.28).
- 급성파종성뇌척수염은 뇌염과 척수염을 동반하거나 매우 다양한 전신 반응(예. 발열, 두통, 및 전신 쇠약) 증상을 나타냄. 이 질병의 진단은 특정 검사 결과 보다는 의사의 임상적 종합적 판단에 따르는 경우가 많으며, 지속적인 관찰을 통하여 진단하게 됨. 따라서 코로나19 백신 도입 이후 급성파종성뇌척수염과 관련된 다양한 증상을 보인 환자에게 우선적으로 급성파종성뇌척수염을 진단명을 추정하여 부여하였을 가능성이 있어 접종 도입 이후 보험청구자료의 진단명 등에 의하여 추정한 발생률이 높게 나타났을 가능성이 있음.
- 자기대조환자군(self-controlled case series) 연구설계를 적용하여 코로나19백신과 급성횡단척수염 간의 연관성 평가를 수행한 결과, 코로나19백신 접종 이후 270일을 관찰기간으로 하고 위험구간을 1~42일로 설정하였을 때의 발생위험은 대조구간에 비해 2.44배 높았으며, 통계적으로 유의하였음. 위험구간을 코로나19백신 접종 후 1~21일과 1~28일로 설정하여 민감도 분석을 수행한 결과, 위험구간을 1~28일로 설정하였을 때의 발생위험은 대조구간에 비해 2.15배, 위험구간을 1~21일로 설정하였을 때의 발생위험은 대조구간 대비 1.96배 통계적으로 유의하게 높은 것으로 관찰됨. 소그룹 분석을 수행한 결과 백신의 종류와 관계 없이 코로나19백신 전반에서 통계적으로 유의한 발생위험이 관찰되었음. 관찰기간 및 위험구간을 다양하게 설정하여 민감도 분석을 수행하였을 때에도 모든 관찰기간(90일, 180일)과 위험구간(1~21일, 1~28일, 1~42일)에서 코로나19백신 접종 후 급성횡단척수염 발생위험이 통계적으로 유의하게 높게 나타남.
- 자기-대조환자군 연구설계를 적용하여 코로나19백신과 급성파종성뇌척수염 간의 연관성 평가를 수행한 결과, 코로나19백신 1차 접종 이후 270일 이내 급성파종성뇌척수염이 발생한 환자는 13명이었음. 위험구간을 코로나19백신 접종 후 1~42일로 설정하였을 때의 발생위험은 대조구간에 비해 9.48배 높았으며, 통계적으로 유의하였음. 관찰기간을 270일로 설정하고 위험구간을 1~42일로 설정하였을 때 코로나19백신과의 통계적 유의성을 보였으나 위험구간을 1~21일과 1~28일로 설정하여 민감도 분석을 수행하였을 때에는 통계적 유의성이 관찰되지 않았음.

- 본 연구는 대규모 인구에서 잘 정의된 조작적 정의 알고리즘을 적용하여 코로나19백신 접종 후 급성횡단척수염과 급성과중성뇌척수염 발생위험을 평가하였음. 국민건강보험공단의 건강보험청구자료에서 가능한 새롭게 발생한 급성횡단척수염과 급성과중성뇌척수염 환자를 연구대상으로 확인하기 위하여 급성횡단척수염 및 급성과중성뇌척수염 관련 검사 및 시술 코드가 확인된 입원환자만을 대상으로 하였으며, 급성횡단척수염과 급성과중성뇌척수염 및 관련 질환의 과거력이 있는 환자를 제외하였음.
- 본 연구는 2022년 5월 코로나19백신안전성위원회에서 기 발표하였던 코로나19백신과 급성횡단척수염 및 급성과중성뇌척수염의 연관성 평가를 수행한 이후 후속연구로서 수행하였음. 이전 연구에서 코로나19백신 도입 초기 코로나19백신과 급성횡단척수염이나 급성과중성뇌척수염 간의 관련 가능성이 전문가 및 대중에게 알려지면서 평소보다 더 많은 환자가 병원에 방문하거나 유사 질환에 대한 감별진단을 못할 가능성이 있어 백신 도입 초기 이후의 자료까지 추가하여 분석할 것을 논의하였음.
- 따라서 본 연구에서는 기수행연구의 한계점을 보완하고자 연구에 활용할 수 있는 가장 최신의 건강보험청구자료(2002년 1월 1일~2022년 8월 31일)를 포함하여 분석하였으며, 그 결과 이전 연구결과와 마찬가지로 코로나19백신접종 후 위험구간에서의 급성횡단척수염 발생 위험이 통계적으로 유의하게 높은 것으로 관찰되었음. 다만 본 연구에서도 검사만을 위해 내원한 환자나 해당 질환과 유사한 증상으로 발현된 사례가 포함되었을 가능성을 배제할 수는 없음.
- 우리나라 인구집단을 대상으로 코로나19백신과 급성횡단척수염의 연관성에 대해 역학연구를 수행한 결과 통계적으로 유의하게 발생 위험이 증가한 것으로 관찰되었으며, 기존 문헌 등을 종합적으로 고려하여 판단하였을 때 코로나19백신과 인과관계가 있음을 수용할 수 있는 수준으로 평가되었고, 이는 백신의 종류를 한정하지 않고 모두 적용할 수 있음.
- 우리나라 인구집단을 대상으로 코로나19백신과 급성과중성뇌척수염의 연관성에 대한 역학연구를 수행한 결과에서는 통계적으로 유의한 위험 발생 증가가 관찰되었으나 매우 드물게 발생하는 질환으로 연구대상(총 13건)이 매우 적은 수이며, 기존 문헌 등을 종합적으로 고려할 때 현재로서는 인과성 여부를 판단하기 어려움.