

「2022년도 코로나19백신안전성및평가연구센터운영」  
**뇌염·뇌증·뇌수막염**  
**분석 결과보고서**

2023.06.22.



**코로나19백신안전성연구센터**

COVID-19 Vaccine Safety Research Center



**대한민국 의학한림원**

National Academy of Medicine of Korea

# 뇌염/뇌증 분석 결과보고서

## ■ 요약

○ 코로나19 백신 접종 이후 뇌염/뇌증 발병 사례가 보고됨에 따라, 역학적 분석을 통해 백신 차수와 백신 종류에 따른 백신 안전성에 대한 결과를 도출해내는 것이 필요하여 질병관리청과 국민건강보험공단 자료를 결합한 K-COV-N 데이터베이스를 활용하였다.

○ 코로나19 백신과 뇌염/뇌증 간의 연관성을 평가하기 위하여 자기-대조 환자군 연구(Self-Controlled Case Series, SCCS) 설계를 이용하여 코로나19 백신을 접종받은 사람에서 뇌염/뇌증 발생 시 백신으로 인한 것이라 예상하는 ‘위험구간(접종 익일로부터 28일 이내)’ 과 뇌염/뇌증 발생 시 백신과 관련 없다고 예상하는 ‘대조구간(관찰기간 내 위험구간을 제외한 기간)’ 을 비교하였다.

○ SCCS 분석 결과 코로나19백신 접종 익일로부터 28일 이내에 뇌염/뇌증 발생비는 1.26(95% CI, 1.08-1.47)로 코로나19 백신 접종 후 뇌염/뇌증에 대해 유의한 결과를 보였다.

○ 접종 차수에 따른 소그룹 분석 결과, 코로나19 백신 접종 후 뇌염/뇌증에 대한 통계적으로 유의한 결과는 보이지 않았으나, 1차 접종 후 뇌염/뇌증 발생 위험의 경향을 확인하였다.

○ 성별, 보험 종별, 지역 소그룹 분석 및 민감도 분석에서도 전반적으로 본 분석과 동일한 연구결과를 보였다.

*Keywords: 코로나19, 코로나19백신, 뇌염/뇌증, SCCS 연구설계*

# 1. 연관성분석

## 1) 연구방법

### (1) 연구목적 및 연구방법

- 우리나라 인구에서 코로나19 백신 접종 후 뇌염/뇌증의 발생위험 평가를 위하여 자기-대조 환자군 연구(Self-Controlled Case Series, SCCS)를 수행하였음.
- 역학 5분과에서 코로나19 백신 뇌염/뇌증 위험평가 분석 프로토콜을 개발하였고, 임상 위원회의 검토 후 최종 프로토콜을 개발하였음.

### (2) 자료원

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

### (3) 연구대상

- 다음 조건을 모두 만족하는 환자를 연구대상으로 선정하였음.

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

- 연구대상 가운데 다음 기준에 해당하는 사람은 제외하였음.

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

### (4) Exposure

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

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

(5) Outcome

- 본 연구에서는 코로나19 백신 접종 후 28일 이내 (1~28일) 의료기관에 입원한 환자 중 주상병 또는 모든 부상병으로 뇌염/뇌증을 진단받고, 동일 명세서 내 뇌척수액 검사 이력이 있는 경우로 관심 질환 발생 환자를 정의하였음.

뇌염/뇌증 진단 ICD-10 code
(G04) 뇌염, 척수염 및 뇌척수염 (Encephalitis, myelitis and encephalomyelitis) (G05) 달리 분류된 질환에서의 뇌염, 척수염 및 뇌척수염 (Encephalitis, myelitis and encephalomyelitis in disease classified elsewhere)
뇌척수액 검사 procedure code
(C8000) 뇌척수액 검사(Cerebrospinal fluid test)

(6) 연구설계 및 분석방법

○ SCCS(Self-Controlled Case Series Study)

- 사전에 설정한 관찰 기간 내 특정 이상반응이 발생한 환자에서 코로나19 예방접종 후 위험 구간에서의 특정 이상반응 발생률과 관찰 기간에서 위험 구간을 제외한 나머지 대조 구간에서의 특정 이상반응 발생률을 비교하는 연구설계이며, 백신의 안전성 평가 시 적합한 방법으로 제안되고 있는 방법임.

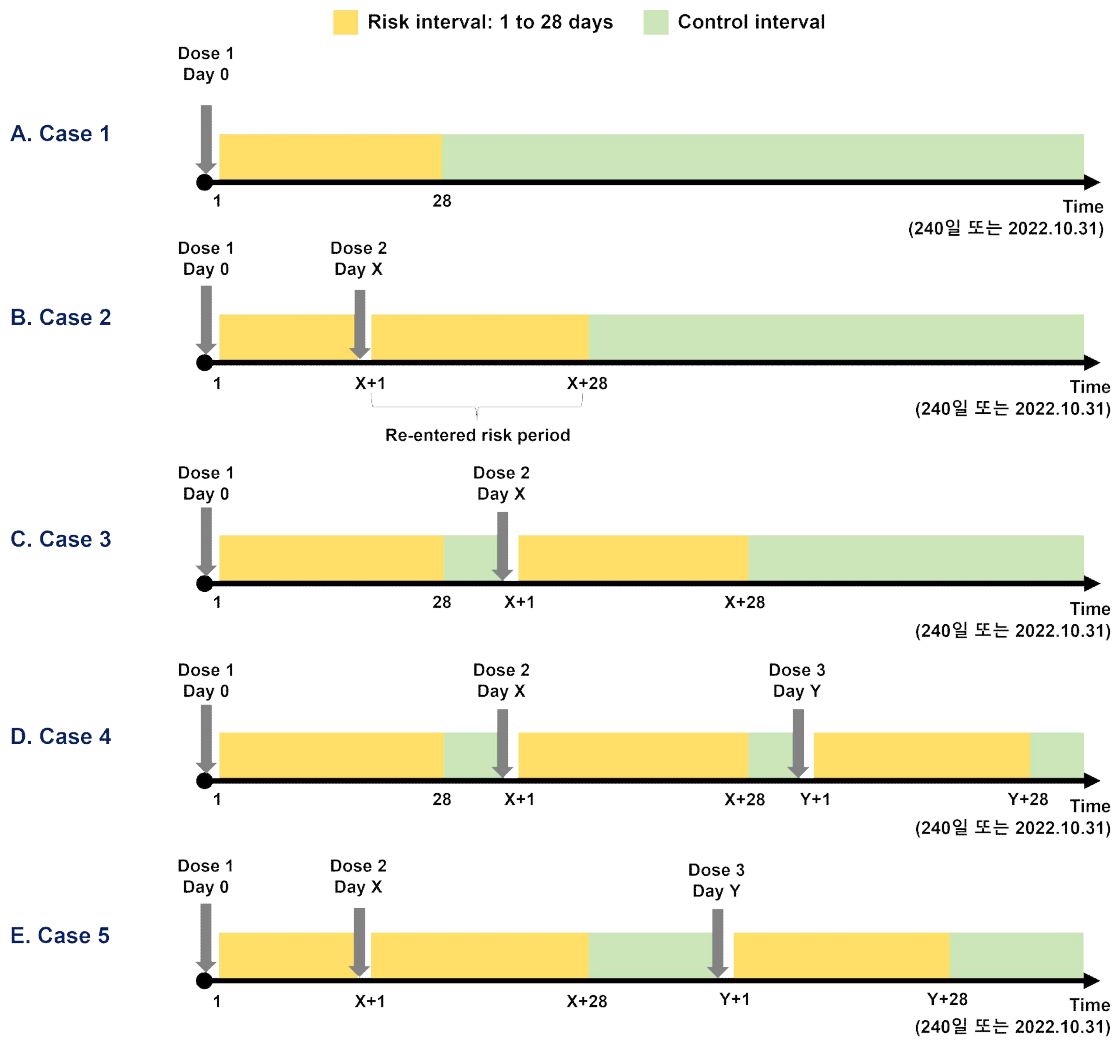


그림 SCCS 모식도

○ 기술분석

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

○ 일차 분석(Primary analysis)

- SCCS 연구설계를 기반으로 조건부 포아송 회귀분석을 이용하여 예방접종 후 위험구간에서 뇌염/뇌증의 발생률을 관찰기간 내 대조구간에서의 뇌염/뇌증의 발생률과 비교함으로써 발생률비(incidence rate ratio, IRR)를 산출하였음. 이때 관찰기간은 240일, 위험구간은 1차, 2차 및 모든 차수의 코로나19 백신 접종 후 1~28일로 동일하게 설정하였으며, 비교구간은 위험구간을 제외한 구간으로 설정하였음.
- 관찰기간 내 코로나19 감염 시 코로나 감염 시점에서 추적관찰을 종료하며, 관찰기간 내 사망하는 경우 사망 시점에서 추적관찰을 종료하였음.

○ 이차 분석(Secondary analysis)

- 코로나19 백신 접종 차수를 고려하여 뇌염/뇌증 발생비를 분석하였음.

○ 소그룹 분석(Subgroup analysis)

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

① 뇌염/뇌증 발생일로부터 가장 최근에 접종받은 백신종류 : 화이자, 모더나, 안센, 아스트라제네카, 노바백스

② 연령군 : 18-29세 / 30-39세 / 40-49세 / 50-59세 / 60-69세 / 70-79세 / 80세 이상

③ 기저질환 : 동반상병지수(Charlson Comorbidity Index) 5점 이상과 미만

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

④ 사회경제학적 수준 : 건강보험 가입자 / 의료급여 대상자

⑤ 지역

○ 민감도 분석(Sensitivity analysis)

- 일차 분석에서 위험기간의 길이를 접종 후 1~14일, 1~42일로 설정
- 뇌염/뇌증에 대한 결과변수 정의를 주상병 진단으로 제한
- 뇌염/뇌증에 대한 결과변수 정의를 동일 명세서 내 항바이러스제, 면역글로블린 또는 전신 스테로이드제 처방기록이 있는 환자로 제한
- 뇌염/뇌증에 대한 결과변수 정의를 입원 외에 응급실 방문을 통한 진단을 포함
- 뇌염/뇌증 진단 후 7일 이내 사망한 환자 제외
- 코로나19 예방접종 이전 90일 기간에 코로나19 감염자 제외
- 뇌염/뇌증 진단 이전 코로나19 감염자를 제외

## 2) 분석결과

### (1) 연구대상자 산출

- 2021년 2월 26일부터 2022년 3월 1일 사이 코로나19 백신 1차 접종 당일 행정연령(출생년도 기준) 기준 18세 이상 성인 중 2021년 2월 26일부터 2022년 10월 31일 사이에 뇌염/뇌증을 진단 받은 환자는 2,360명이었음.
- 제외기준에 만족하는 사람을 제외한 관심 연구대상자인 코로나19 백신 접종 후 뇌염/뇌증 발생 환자는 796명이었음. 해당 대상자들은 입원 환경에서 뇌염/뇌증 진단 및 동일 명세서에 뇌척수액 검사 기록이 있었음.

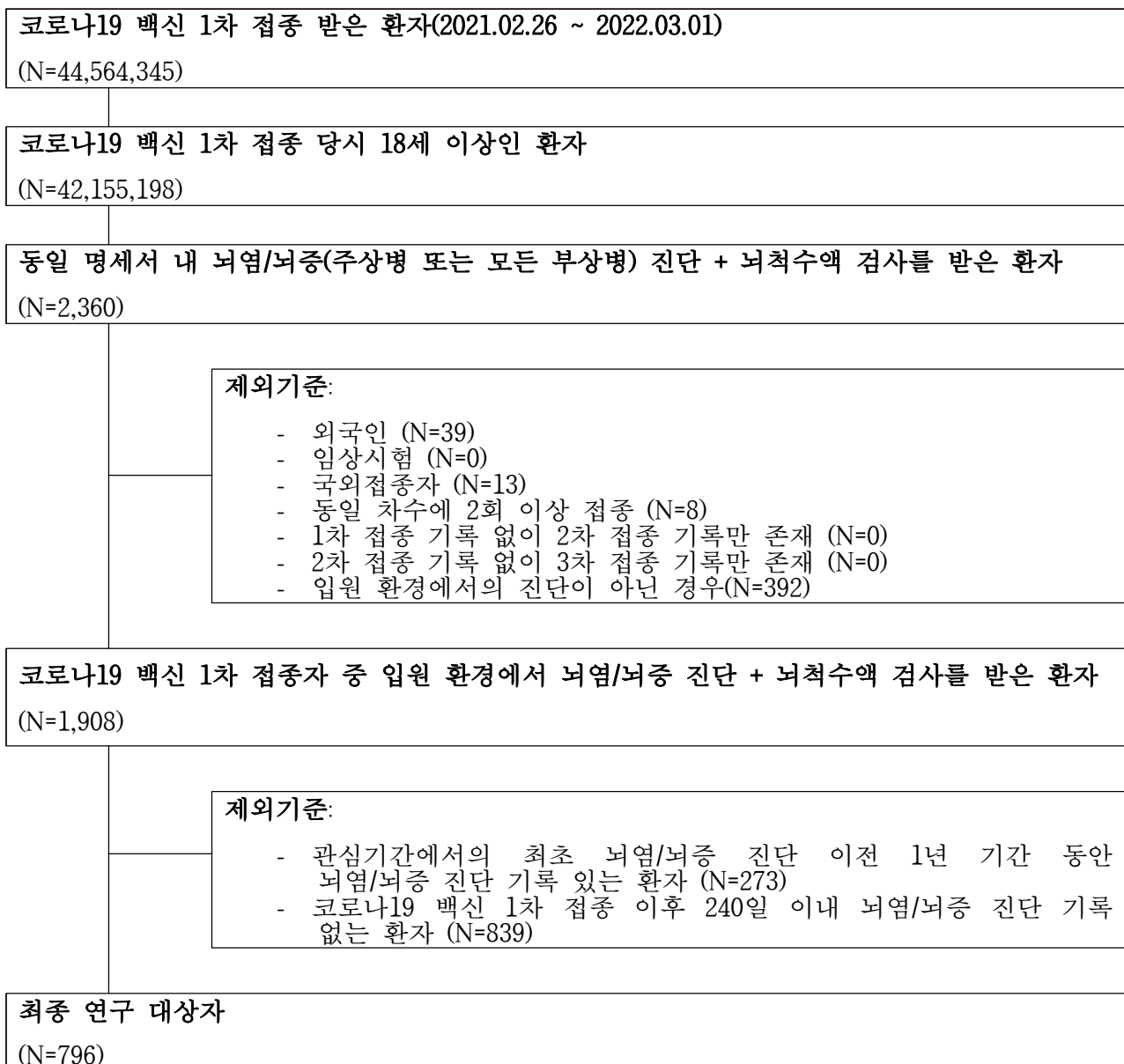


그림. Selection of study participants

(2) 기술분석

- 연구대상자 796명을 기반으로 코로나19 예방접종 후 위험구간에서 뇌염/뇌증이 발생한 환자(events in risk interval)와 대조구간(events in control interval)에서 발생한 환자에 대한 연령, 성별 등 인구사회학적 특성에 따른 기술분석을 수행함.
- 위험구간에 뇌염/뇌증이 발생한 환자와 대조구간에 뇌염/뇌증이 발생한 환자의 인구사회학적 특성 및 약물사용력에 통계적으로 유의한 차이가 있는지 연속형 변수는 t-test, 범주형 변수는 카이제곱검정을 이용하여 검정하였음.
- 위험기간에 뇌염/뇌증이 발생한 251명의 평균나이는 56.9세였으며, 대조기간에 발생한 545명의 평균나이는 56.3세였음. 위험기간에 뇌염/뇌증이 발생한 환자 중 60-69세 군이 가장 많았고, 대조기간에 발생한 환자 중 70-79세 군이 가장 많았음.
- 위험기간에 뇌염/뇌증이 발생한 환자 중 여성의 비율은 42.2%, 대조기간에 발생한 환자 중 여성의 비율은 46.4%으로, 통계적으로 유의한 차이는 없었음.

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

	Risk Window		Control Window		P
	N	%	N	%	
<b>Total</b>	251	100	545	100.0	
<b>Age, years (mean, SD)</b>	56.9	18.0	56.3	18.8	0.722
18-29	33	13.1	72	13.2	0.342
30-39	12	4.8	40	7.3	
40-49	30	12.0	71	13.0	
50-59	46	18.3	92	16.9	
60-69	67	26.7	109	20.0	
70-79	43	17.1	110	20.2	
80+	20	8.0	51	9.4	
<b>Sex</b>					
Male	145	57.8	292	53.6	0.270
Female	106	42.2	253	46.4	
<b>Health insurance type</b>					
NHI	235	93.6	513	94.1	0.782
Medical aid	16	6.4	32	5.9	



**Region of residence**

Metropolitan	182	72.5	376	69.0	0.314
Rural	69	27.5	169	31.0	

**Comorbidities**

CCI (mean, SD)	2.0	2.6	1.9	2.3	0.771
CCI <5	219	87.3	479	87.9	0.799
CCI ≥5	32	12.7	66	12.1	
Myocardial infarction	5	2.0	4	0.7	0.119
Congestive heart failure	17	6.8	36	6.6	0.930
Peripheral vascular disease	36	14.3	83	15.2	0.744
Cerebrovascular disease	36	14.3	64	11.7	0.304
Dementia	22	8.8	51	9.4	0.788
Chronic pulmonary disease	50	19.9	112	20.6	0.837
Rheumatic disease	9	3.6	32	5.9	0.175
Peptic ulcer disease	40	15.9	101	18.5	0.373
Mild liver disease	63	25.1	129	23.7	0.661
Diabetes mellitus	57	22.7	141	25.9	0.338
Diabetic complications	20	8.0	50	9.2	0.577
Hemiplegia or paraplegia	4	1.6	11	2.0	0.682
Renal disease	8	3.2	30	5.5	0.154
Cancer	25	10.0	35	6.4	0.079
Serious liver disease	2	0.8	5	0.9	0.866
Solid/metastatic tumor	6	2.4	5	0.9	0.098
HIV infection	1	0.4	0	0.0	0.140

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

(3) 일차 분석(Primary analysis)

- 코로나19 백신 접종 이후 위험구간과 대조구간에서의 뇌염/뇌증 발생률을 비교하는 분석을 수행하였음.
- 모든 코로나19 백신 접종 이후 28일 내 위험구간에서 대조구간 대비 뇌염/뇌증에 대한 IRR은 1.26 (95% CI, 1.08-1.47)으로 위험을 증가시키는 것으로 나타남.

(4) 이차 분석(Secondary analysis)

- 코로나19 백신 접종 차수를 고려한 뇌염/뇌증 발생률을 분석한 결과, 코로나19 백신 1차 접종 이후 28일 위험구간에서 IRR은 1.19 (95% CI, 0.97-1.47)로 통계적으로 유의하지 않았으나 위험을 높이는 경향을 보였음.
- 코로나19 백신 2차 접종 이후 28일 위험구간에서 IRR은 0.96 (95% CI, 0.76-1.20)으로 유의미한 위험을 보이지 않았음. 코로나19 백신 3차 접종의 경우, 백신 접종 이후 28일 위험구간에서 IRR은 0.92 (95% CI, 0.67-1.28)로 나타남.
- 또한, 코로나19 백신 1/2차 접종 이후 28일 위험구간에서 IRR은 1.15 (95% CI, 0.97-1.36)로 1차 접종 분석결과와 비슷하였음.

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

	No. Event		Person-Years		IR		IRR (95% CI)		
	Risk	Control	Risk	Control	Risk	Control	IRR	LCI	UCI
<b>Overall</b>	251	545	134.8	369.3	1.86	1.48	<b>1.26</b>	<b>1.08</b>	<b>1.47</b>
1st dose	106	545	60.2	369.3	1.76	1.48	1.19	0.97	1.47
2nd dose	87	438	53.2	256.5	1.63	1.71	0.96	0.76	1.20
3rd dose	58	83	21.3	28.2	2.72	2.94	0.92	0.67	1.28
4th dose	-	-	-	-	-	-	-	-	-
1st/2nd dose	193	545	113.5	369.3	1.70	1.48	1.15	0.97	1.36

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

(5) 소그룹 분석(Subgroup analysis)

- 사전에 정의된 소그룹인 백신종류, 교차접종 여부, 성별, 연령군, 사회경제학적 수준, 지역, 기저질환 등에 대해 코로나19 백신 접종 이후 위험구간과 대조구간에서의 뇌염/뇌증 발생률을 비교하였음.
- 모든 차수의 코로나19 백신을 동일한 종류로 접종 받았을 경우, 코로나19 백신 접종 이후 28일 위험구간에서 IRR은 1.20 (95% CI, 1.01-1.43)으로 나타났으며, 차수 중 한 번이라도 다른 백신 종류를 접종 받았을 경우 1.56 (95% CI, 1.13-2.17)으로 동일하게 위험을 증가시키는 것으로 나타남.
- 동일 백신 접종자 중 모든 차수에 아스트라제네카 백신을 접종 받은 경우 코로나19 백신 접종 이후 28일 위험구간에서 IRR은 1.49 (95% CI, 1.03-2.15)로 위험을 증가시키는 것으로 나타남.
- 또한, mRNA 플랫폼 기반 코로나19 백신을 접종 받았을 경우 IRR은 1.24 (95% CI, 1.04-1.46)로 위험을 증가시키는 것으로 나타났음.

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

	No. Event		Person-Years		IR		IRR (95% CI)		
	Risk	Control	Risk	Control	Risk	Control	IRR	LCI	UCI
<b>Vaccine Type (1)</b>									
Homologous	188	458	103.1	300.9	1.82	1.52	1.20	1.01	1.43
Pfizer-BioNTech	123	279	69.2	188.0	1.78	1.48	1.20	0.96	1.49
AstraZeneca	44	110	19.7	73.1	2.23	1.50	1.49	1.03	2.15
Moderna	21	62	13.6	36.5	1.54	1.70	0.91	0.54	1.52
Janssen	0	7	0.5	3.4	0.00	2.07	0.91	0.54	1.52
Novavax	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Heterologous	63	87	31.7	68.3	1.99	1.27	1.56	1.13	2.17
<b>Vaccine Type (2)</b>									
≥1 mRNA	207	428	114.6	292.8	1.81	1.46	1.24	1.04	1.46
mRNA only	146	343	84.0	226.5	1.74	1.51	1.15	0.94	1.40
mRNA+Others	61	85	30.6	66.3	1.99	1.28	1.56	1.12	2.17
Non-mRNA	44	117	20.2	76.5	2.18	1.53	1.42	0.99	2.04

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

- 60-69세 군과 남성에서 일차분석 결과와 유사하게 코로나19 백신 접종 이후 28일 위험구간에서 뇌염/뇌증 발생 위험이 증가하는 것을 확인함.

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

	No. Event		Person-Years		IR		IRR (95% CI)		
	Risk	Control	Risk	Control	Risk	Control	IRR	LCI	UCI
<b>Age, years</b>									
18-29	33	72	17.9	51.4	1.84	1.40	1.31	0.86	2.00
30-39	12	40	8.9	27.2	1.35	1.47	0.92	0.47	1.81
40-49	30	71	17.5	47.1	1.71	1.51	1.14	0.73	1.77
50-59	46	92	24.6	62.3	1.87	1.48	1.27	0.87	1.83
60-69	67	109	30.7	82.0	2.19	1.33	1.64	1.21	2.24
70-79	43	110	24.9	68.9	1.73	1.60	1.08	0.76	1.54
80+	20	51	10.3	30.4	1.94	1.68	1.15	0.69	1.94
<b>Sex</b>									
Male	145	292	74.1	198.4	1.96	1.47	1.33	1.09	1.63
Female	106	253	60.6	170.9	1.75	1.48	1.18	0.93	1.49

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

- 사회적경제학적 수준인 건강보험 종류와 지역에 대한 소그룹 분석의 결과는 일차분석 결과와 유사하게 도출되었으며, 의료급여 대상자에서는 유의하지 않은 결과를 보임.

㉟. Risk of Encephalitis within 28 Days of COVID-19 Vaccination, Stratified by Insurance Type and Region

	No. Event		Person-Years		IR		IRR (95% CI)		
	Risk	Control	Risk	Control	Risk	Control	IRR	LCI	UCI
<b>Insurance Type</b>									
Health insurance	235	513	126.2	349.2	1.86	1.47	1.27	1.08	1.48
Medical aid	16	32	8.6	20.1	1.86	1.59	1.16	0.63	2.17
<b>Region</b>									
Metropolitan	182	376	97.0	259.5	1.88	1.45	1.30	1.08	1.55
Rural	69	169	37.8	109.7	1.83	1.54	1.19	0.89	1.59

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

- 동반상병지수(Charlson comorbidity index) 및 기저 동반상병 유무에 따른 층화분석을 수행한 결과, 대부분 결과가 일차분석 결과와 유사한 것으로 나타남.
- 코로나19 백신 접종 이전 뇌졸중 진단 기록이 있는 경우(IRR 1.57 [95% CI, 1.05-2.37]), 암 진단 기록이 있는 경우(IRR 1.94 [95% CI, 1.16-3.25]), 고형암 진단 기록이 있는 경우(IRR 3.13 [95% CI, 1.01-9.69]) 뇌염/뇌증 발생 위험이 증가하는 것으로 나타남.

표. Risk of Encephalitis within 28 Days of COVID-19 Vaccination, Stratified by Comorbidities

	No. Event		Person-Years		IR		IRR (95% CI)		
	Risk	Control	Risk	Control	Risk	Control	IRR	LCI	UCI
<b>Charlson Comorbidity Index</b>									
<5	219	479	118.7	327.6	1.85	1.46	1.26	1.07	1.49
≥5	32	66	16.1	41.7	1.99	1.58	1.26	0.82	1.92
<b>History of Myocardial Infarction</b>									
No	246	541	133.3	365.6	1.85	1.48	1.25	1.07	1.46
Yes	5	4	1.5	3.7	3.30	1.09	3.02	0.87	10.43
<b>History of Congestive Heart Failure</b>									
No	234	509	126.1	346.4	1.86	1.47	1.26	1.08	1.48
Yes	17	36	8.7	22.9	1.96	1.57	1.25	0.70	2.24
<b>History of Peripheral Vascular Disease</b>									
No	215	462	115.4	316.4	1.86	1.46	1.28	1.08	1.50
Yes	36	83	19.4	52.9	1.86	1.57	1.18	0.79	1.78
<b>History of Stroke</b>									
No	215	481	118.8	324.6	1.81	1.48	1.22	1.04	1.44
Yes	36	64	16.0	44.7	2.25	1.43	1.57	1.05	2.37
<b>History of Dementia</b>									
No	229	494	123.0	337.0	1.86	1.47	1.27	1.08	1.49
Yes	22	51	11.7	32.3	1.87	1.58	1.19	0.72	1.96
<b>History of Chronic Pulmonary Disease</b>									
No	201	433	108.5	297.7	1.85	1.45	1.27	1.07	1.51
Yes	50	112	26.3	71.6	1.90	1.56	1.21	0.86	1.71
<b>History of Rheumatic Disease</b>									
No	242	513	127.6	350.4	1.90	1.46	1.30	1.11	1.51
Yes	9	32	7.2	18.9	1.26	1.69	0.74	0.36	1.54
<b>History of Peptic Ulcer Disease</b>									
No	211	444	110.9	305.1	1.90	1.46	1.31	1.11	1.55
Yes	40	101	23.9	64.2	1.67	1.57	1.06	0.73	1.55

<b>History of Mild Liver Disease</b>									
No	188	416	101.8	285.1	1.85	1.46	1.27	1.06	1.51
Yes	63	129	33.0	84.2	1.91	1.53	1.25	0.92	1.70
<b>History of Diabetes Mellitus</b>									
No	194	404	100.3	281.5	1.93	1.44	1.35	1.13	1.61
Yes	57	141	34.5	87.8	1.65	1.61	1.03	0.75	1.41
<b>History of Diabetic Complications</b>									
No	231	495	123.0	337.0	1.88	1.47	1.28	1.09	1.50
Yes	20	50	11.8	32.3	1.70	1.55	1.10	0.64	1.87
<b>History of Hemiplegia/Paraplegia</b>									
No	247	534	132.6	363.1	1.86	1.47	1.27	1.09	1.48
Yes	4	11	2.2	6.2	1.80	1.78	1.01	0.30	3.43
<b>History of Renal Disease</b>									
No	243	515	128.9	352.4	1.89	1.46	1.29	1.10	1.51
Yes	8	30	5.9	16.9	1.36	1.77	0.76	0.34	1.70
<b>History of Cancer</b>									
No	226	510	124.9	342.4	1.81	1.49	1.22	1.04	1.43
Yes	25	35	9.9	26.8	2.53	1.30	1.94	1.16	3.25
<b>History of Serious Liver Disease</b>									
No	249	540	133.5	367.0	1.87	1.47	1.27	1.09	1.48
Yes	2	5	1.3	2.2	1.54	2.24	0.69	0.13	3.77
<b>History of Solid/Metastatic Tumor</b>									
No	245	540	133.0	364.6	1.84	1.48	1.24	1.07	1.45
Yes	6	5	1.8	4.7	3.35	1.07	3.13	1.01	9.69
<b>History of HIV Infection</b>									
No	250	545	134.6	368.8	1.86	1.48	1.26	1.08	1.47
Yes	1	0	0.2	-	4.40	-	-	-	-

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

(6) 민감도 분석(Sensitivity analysis)

- 위험발생 구간을 1~28일에서 1~14일로 정의한 경우 뇌염/뇌증 발생위험은 일차분석 결과와 유사한 경향을 나타냄.
- 위험발생 구간을 1~42일로 정의한 경우 뇌염/뇌증 발생위험은 코로나19 백신 1차 접종 이후 42일 위험구간에서 IRR이 1.23 (95% CI, 1.02-1.48)로 위험이 증가하는 것을 확인함.

표. Risk of Encephalitis Following COVID-19 Vaccination that Varied the Risk Window Length

	No. Event		Person-Years		IR		IRR (95% CI)		
	Risk	Control	Risk	Control	Risk	Control	IRR	LCI	UCI
<b>Primary (1-28 days)</b>									
Overall	251	545	134.8	369.3	1.86	1.48	1.26	1.08	1.47
1st dose	106	545	60.2	369.3	1.76	1.48	1.19	0.97	1.47
2nd dose	87	438	53.2	256.5	1.63	1.71	0.96	0.76	1.20
3rd dose	58	83	21.3	28.2	2.72	2.94	0.92	0.67	1.28
4th dose	-	-	-	-	-	-	-	-	-
1st/2nd dose	193	545	113.5	369.3	1.70	1.48	1.15	0.97	1.36
<b>Sensitivity (1-14 days)</b>									
Overall	131	665	70.2	435.8	1.87	1.53	1.22	1.01	1.48
1st dose	55	665	32.3	435.8	1.71	1.53	1.12	0.85	1.47
2nd dose	46	505	26.8	293.8	1.72	1.72	1.00	0.74	1.35
3rd dose	30	111	11.1	38.4	2.70	2.89	0.93	0.62	1.39
4th dose	-	-	-	-	-	-	-	-	-
1st/2nd dose	101	665	59.0	435.8	1.71	1.53	1.12	0.91	1.39
<b>Sensitivity (1-42 days)</b>									
Overall	352	444	191.6	314.3	1.84	1.41	1.30	1.13	1.50
1st dose	142	444	81.8	314.3	1.74	1.41	1.23	1.02	1.48
2nd dose	125	373	79.8	222.6	1.57	1.68	0.94	0.77	1.14
3rd dose	85	56	30.0	19.5	2.83	2.88	0.98	0.72	1.34
4th dose	-	-	-	-	-	-	-	-	-
1st/2nd dose	267	444	161.6	314.3	1.65	1.41	1.17	1.00	1.37

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

- 뇌염/뇌증에 대한 결과변수 정의를 주상병 진단으로 제한한 경우, 동일 명세서 내 항바이러스제, 면역글로블린 또는 전신 스테로이드제 처방기록이 있는 경우 또는 입원 및 응급실 방문을 통한 진단을 포함한 경우에도 일차분석 결과와 유사하였음.

㉞. Risk of Encephalitis Following COVID-19 Vaccination that Varied the Study Population (1)

	No. Event		Person-Years		IR		IRR (95% CI)		
	Risk	Control	Risk	Control	Risk	Control	IRR	LCI	UCI
<b>Primary (1-28 days)</b>									
Overall	251	545	134.8	369.3	1.86	1.48	1.26	1.08	1.47
1st dose	106	545	60.2	369.3	1.76	1.48	1.19	0.97	1.47
2nd dose	87	438	53.2	256.5	1.63	1.71	0.96	0.76	1.20
3rd dose	58	83	21.3	28.2	2.72	2.94	0.92	0.67	1.28
4th dose	-	-	-	-	-	-	-	-	-
1st/2nd dose	193	545	113.5	369.3	1.70	1.48	1.15	0.97	1.36
<b>Sensitivity (Restricting to cases with a diagnosis record at primary position)</b>									
Overall	162	317	79.4	223.2	2.04	1.42	1.44	1.18	1.75
1st dose	69	317	35.9	223.2	1.92	1.42	1.35	1.04	1.76
2nd dose	53	258	30.9	150.4	1.72	1.72	1.00	0.74	1.34
3rd dose	40	57	12.6	17.2	3.17	3.31	0.96	0.66	1.40
4th dose	-	-	-	-	-	-	-	-	-
1st/2nd dose	122	317	66.8	223.2	1.83	1.42	1.29	1.04	1.60
<b>Sensitivity (Restricting to cases with a prescription record for antiviral, IVIG or systemic steroids on the date of outcome diagnosis)</b>									
Overall	211	469	115.1	315.6	1.83	1.49	1.23	1.05	1.46
1st dose	88	469	51.8	315.6	1.70	1.49	1.14	0.91	1.44
2nd dose	71	379	45.3	217.8	1.57	1.74	0.90	0.70	1.16
3rd dose	52	79	18.0	24.2	2.89	3.27	0.88	0.63	1.23
4th dose	-	-	-	-	-	-	-	-	-
1st/2nd dose	159	469	97.06	315.62	1.64	1.49	1.10	0.92	1.33
<b>Sensitivity (Redefining cases to diagnosis made either in-hospital or emergency department)</b>									
Overall	251	545	134.8	369.3	1.86	1.48	1.26	1.08	1.47
1st dose	106	545	60.2	369.3	1.76	1.48	1.19	0.97	1.47
2nd dose	87	438	53.2	256.5	1.63	1.71	0.96	0.76	1.20
3rd dose	58	83	21.3	28.2	2.72	2.94	0.92	0.67	1.28
4th dose	-	-	-	-	-	-	-	-	-
1st/2nd dose	193	545	113.5	369.3	1.70	1.48	1.15	0.97	1.36

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



- 뇌염/뇌증 발생 후 7일 이내 사망한 환자와 코로나19 백신 접종 이전 90일 동안 코로나19 감염 이력이 있는 환자, 뇌염/뇌증 발생 이전 코로나19 감염 이력이 있는 환자를 제외한 민감도 분석결과에서도 본 분석과 유사한 결과를 보였음.

**표. Risk of Encephalitis Following COVID-19 Vaccination that Varied the Study Population (2)**

	No. Event		Person-Years		IR		IRR (95% CI)		
	Risk	Control	Risk	Control	Risk	Control	IRR	LCI	UCI
<b>Primary (1-28 days)</b>									
Overall	251	545	134.8	369.3	1.86	1.48	1.26	1.08	1.47
1st dose	106	545	60.2	369.3	1.76	1.48	1.19	0.97	1.47
2nd dose	87	438	53.2	256.5	1.63	1.71	0.96	0.76	1.20
3rd dose	58	83	21.3	28.2	2.72	2.94	0.92	0.67	1.28
4th dose	-	-	-	-	-	-	-	-	-
1st/2nd dose	193	545	113.5	369.3	1.70	1.48	1.15	0.97	1.36
<b>Sensitivity (Excluded deaths that occurred within 7 days of encephalitis diagnosis)</b>									
Overall	251	535	133.2	365.9	1.88	1.46	1.29	1.11	1.50
1st dose	106	535	59.5	365.9	1.78	1.46	1.22	0.99	1.50
2nd dose	87	428	52.5	253.6	1.66	1.69	0.98	0.78	1.24
3rd dose	58	82	21.2	28.2	2.73	2.91	0.94	0.68	1.30
4th dose	-	-	-	-	-	-	-	-	-
1st/2nd dose	193	535	112.0	365.9	1.72	1.46	1.18	1.00	1.40
<b>Sensitivity (Excluded individuals with COVID-19 within 90 days before vaccination)</b>									
Overall	251	545	134.8	369.3	1.86	1.48	1.26	1.08	1.47
1st dose	106	545	60.2	369.3	1.76	1.48	1.19	0.97	1.47
2nd dose	87	438	53.2	256.5	1.63	1.71	0.96	0.76	1.20
3rd dose	58	83	21.3	28.2	2.72	2.94	0.92	0.67	1.28
4th dose	-	-	-	-	-	-	-	-	-
1st/2nd dose	193	545	113.5	369.3	1.70	1.48	1.15	0.97	1.36
<b>Sensitivity (Excluded individuals with COVID-19 prior to encephalitis diagnosis)</b>									
Overall	251	545	128.1	357.7	1.96	1.52	1.29	1.10	1.50
1st dose	106	545	57.3	357.7	1.85	1.52	1.21	0.99	1.50
2nd dose	87	438	50.2	246.4	1.73	1.78	0.97	0.78	1.23
3rd dose	58	83	20.6	27.7	2.82	3.00	0.94	0.68	1.30
4th dose	-	-	-	-	-	-	-	-	-
1st/2nd dose	193	545	107.5	357.7	1.80	1.52	1.18	1.00	1.39

## 2. 뇌염/뇌증 인과성 검토

### 가. 기전적 근거(mechanistic evidence) 문헌 평가

번호	저자, 발행연도	주요내용
1	Caparó-Zamalloa C, et al. (2021) <sup>1)</sup>	COVID-19백신 투여 이후 뇌병증 첫 보고, Interleukin-6상승이 동반하고 호전되며 임상증상 호전이 있음을 보고함.
2	Zuhorn F, et al. (2021) <sup>2)</sup>	ChAdOx1 nCov-19 백신 투여 후 뇌염 발생한 3케이스 보고, 자가면역성뇌염 기전을 제시하였으며 발생 incidence를 ChAdOx1 nCov-19 백신 0.08/100,000, BNT162b2 백신 0.02/100,000으로 추정함.
3	Fan H, et al. (2022) <sup>3)</sup>	모더나 백신 이후 발생한 뇌전증 중첩증과 뇌염 사례보고, 뇌척수액 내 SARS-CoV spike S1 receptor binding domain IgG를 규명함.
4	Pothiawala S, et al. (2022) <sup>4)</sup>	COVID-19백신과 뇌염의 연관성과 기전을 제시하는 Letter
5	Permezel F, et al. (2022) <sup>5)</sup>	COVID-19백신 투여후 발생한 ADEM 사례보고. 환자 사후 병리조직적으로 확진하여 의미가 있음.
6	Nabizadeh F, et al. (2023) <sup>6)</sup>	COVID-19백신 투여후 발생한 ADEM에 대한 체계적 문헌고찰. 발생 시기, 증상, 예후를 보고함.
7	Ancau M, et al. (2022) <sup>7)</sup>	COVID-19백신 투여후 발생한 AHEM에 대한 3건의 사례보고와 함께 연관된 ADEM, AHEM의 incidence를 추정함.
8	Devaraja K, et al. (2023) <sup>8)</sup>	현재 까지 보고된 COVID-19백신 투여후 발생한 뇌염/뇌병증에 대한 체계적 문헌고찰.

- 1) Caparó-Zamalloa C, Álvarez-Toledo K, Yamunaque-Chunga C, Castro-Suarez S, Guevara-Silva E, Osorio-Marcatinco V, et al. Autoimmune neurology: Co-occurrence of anti-NMDAR encephalitis and anti-MOG associated disease, report of a case. *J Neuroimmunol.* 2021; 358:577663.
- 2) Zuhorn F, Graf T, Klingebiel R, Schäbitz WR, Rogalewski A. Postvaccinal Encephalitis after ChAdOx1 nCov-19. *Ann Neurol.* 2021; 90(3):506-511.
- 3) Fan HT, Lin YY, Chiang WF, Lin CY, Chen MH, Wu KA, et al. COVID-19 vaccine-induced encephalitis and status epilepticus. *QJM.* 2022; 115(2):91-93.
- 4) Pothiawala S, deSilva S, Goh S. Caution regarding immune-mediated encephalitis post-COVID-19 vaccination. *J Evid Based Med.* 2022; 15(4):352-353.
- 5) Permezel F, Borojevic B, Lau S, de Boer HH. Acute disseminated encephalomyelitis (ADEM) following recent Oxford/AstraZeneca COVID-19 vaccination. *Forensic Sci Med Pathol.* 2022; 18(1):74-79.
- 6) Nabizadeh F, Noori M, Rahmani S, Hosseini H. Acute disseminated encephalomyelitis (ADEM) following COVID-19 vaccination: A systematic review. *J Clin Neurosci.* 111:57-70.

## 나. 역학적 근거(epidemiologic evidence) 문헌 평가

번호	저자, 발행연도	주요내용	백신 종류
1	Patone M, et al. (2021) <sup>9)</sup>	<ul style="list-style-type: none"> <li>영국 코로나19 예방접종등록자료와 병원 전자건강기록 결합 자료를 활용하여 코로나19 백신(화이자[BNT162b2], 아스트라제네카[ChAdOx1]) 1차 접종 후 뇌염/뇌증 및 뇌척수염과의 연관성을 평가하기 위해 SCCS 연구를 수행함.</li> <li>2020년 12월부터 2021년 5월까지 약 3천만 접종건 중 28일 위험구간 내 282건의 뇌염/뇌증 및 뇌척수염이 발생하였음 (100만 접종 건 당 8.7건).</li> <li>아스트라제네카 백신의 뇌염/뇌증 및 뇌척수염에 대한 IRR 값은 1.07 (95% CI, 0.87-1.31), 화이자 백신은 1.14 (95% CI, 0.86-1.51)로 통계적으로 유의한 위험을 보이지 않음.</li> <li>위험구간을 세분화한 경우, 아스트라제네카 백신 접종 후 8~14일 위험구간에서 IRR 1.32 (95% CI, 0.99-1.76), 화이자 백신 접종 후 22~28일 위험구간에서 IRR 1.28 (95% CI, 0.85-1.93)으로 위험을 높이는 경향이 관찰됨.</li> </ul>	BNT162b2 ChAdOx1
2	Li X, et al. (2022) <sup>10)</sup>	<ul style="list-style-type: none"> <li>영국 건강보험청구자료(CPRD)를 활용하여 코로나19 백신 접종 후 뇌염/뇌증과의 연관성을 평가하기 위해 실제 관찰된 발생률과 기대발생률을 비교함. 기대 발생률은 2017~2019년 일반인구집단에서 뇌염/뇌증 발생률 분석을 통해 산출하였음.</li> <li>뇌염/뇌증 기대 발생률은 10만 인년 당 7.6건, 아스트라제네카 백신 접종 후 21일 이내 발생률은 10만 인년 당 11건으로, 표준화 발생비는 1.45 (95% CI, 0.80-2.62)로 통계적으로 유의하지 않았으나, 위험을 높이는 경향을 확인함.</li> </ul>	ChAdOx1
3	Koh JS, et al. (2021) <sup>11)</sup>	<ul style="list-style-type: none"> <li>싱가포르 7개 병원 전자건강기록 자료를 분석하여 코로나19 백신(화이자[BNT162b2], 모더나[mRNA-1273]) 1/2차 접종 후 뇌염/뇌증을 포함한 신경학적 이상반응 기술적 분석 연구를 수행함.</li> <li>2020년부터 2021년 4월까지 코로나 19 백신 접종을 받은 약 1.4백만 명 중 뇌염/뇌증을 진단받은 환자는 4명이었음. 접종일 부터 뇌염/뇌증 진단까지 걸린 시간은 median 16일 (3-26) 이었으며, 발생률은 100만 당 약 2.9건으로 보고됨.</li> </ul>	BNT162b2 mRNA-1273
4.	CoVaSC (2023)	<ul style="list-style-type: none"> <li>국내 질병관리청 코로나19 접종 등록 정보와 국민건강보험공단의 청구 데이터베이스 연계 자료원을 활용하여 코로나19 백신 접종 후 뇌염/뇌증의 연관성을 평가하기 위하여 SCCS 연구를 수행함.</li> <li>약 1.3억 접종 건 중 28일 이내 발생한 뇌염/뇌증 발생 건수는 251건으로, 100만 접종 건 당 발생률은 1.9건이었음.</li> <li>뇌염/뇌증 IRR은 1.26 (95% CI, 1.08-1.47)로 코로나19 백</li> </ul>	Ad.26.COV2.S BNT162b2 ChAdOx1 mRNA-1273

7) Ancau M, Liesche-Starnecker F, Niederschweiberer J, Krieg SM, Zimmer C, Lingg C, et al. Case Series: Acute Hemorrhagic Encephalomyelitis After SARS-CoV-2 Vaccination. Front Neurol. 2022; 12:820049.

8) Devaraja K, Aggarwal S, Singh M. Therapeutic Vaccination in Head and Neck Squamous Cell Carcinoma-A Review. Vaccines (Basel). 2023; 11(3):634.

번호	저자, 발행연도	주요내용	백신 종류
		신 접종 후 <b>뇌염/뇌증 발생 위험</b> 이 증가하는 것을 확인함. • <b>아스트라제네카 백신</b> 을 접종 받은 경우 IRR은 1.49 (95% CI, 1.03-2.15)로 위험을 증가시키는 것으로 나타남. • 여성에서는 유의하지 않았으나, <b>남성</b> 에서 IRR은 1.47 (95% CI, 1.09-1.63)로 <b>뇌염/뇌증 발생 위험</b> 이 더 높았음.	

---

9) Patone M, Handunnetthi L, Saatci D, Pan J, Katikireddi SV, Razvi S, et al. Neurological complications after first dose of COVID-19 vaccines and SARS-CoV-2 infection. Nat Med. 2021; 2144-2153.

10) Li X, Raventós B, Roel E, Pistillo A, Martinez-Hernandez E, Delmestri A, 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:e068373.

11) Koh JS, Hoe RHM, Yong MH, Chiew HJ, Goh Y, Yong KP, et al. Hospital-based observational study of neurological disorders in patients recently vaccinated with COVID-19 mRNA vaccines. J Neurol Sci. 2021 Nov 15;430:120030.

다. 인과성 평가 프레임워크 적용 결과

구분	평가 결과					
	Strong	Inter-mediate	Low-Intermediate	Weak	Lacking	
기전적 평가	<p>일반적으로 백신은 강한 염증성 사이토카인과 T 세포반응을 유발시키고 코로나 19 백신 접종 후에도 확인되었음. 현재까지 직접적으로 감염성 원인으로 뇌를 침범하는 것보다 immune-mediated encephalitis가 원인으로 생각하고 있으며 두가지 기전이 제시되고 있음.</p> <p>1) 자가면역성 뇌염: mRNA 백신도 COVID-19바이러스 spike protein 발현을 일으키는데, 이 구조물과 뇌혈관장벽 (blood brain barrier) 또는 수초염기성 단백질 (myelin basic protein)이 유사한 경우 면역반응이 신경구조물을 공격하는 자가면역성 반응이 나타날 수 있음. 뇌척수액 내 SARS-CoV-2 spike S1 domain 에 대한 항체가 검출된 것은 이런 기전으로 나타남을 지지하는 소견임.</p> <p>2) 전신 염증반응 (사이토카인 폭풍): 백신투여 후 interleukin-6가 증가하며 치료 후 interleukin 6가 감소하면서 증상 호전된다는 보고가 있음.</p> <p>대부분 스테로이드 치료에 반응이 있는 것도 위 기전을 지지함. (Intermediate)</p>					
역학적 평가	High (increased risk)	High (decreased risk or no effect)	Moderate (increased risk)	Moderate (decreased risk or no effect)	Limited	Insufficient
	<p>해외에서 수행된 연구 결과, 코로나19 백신 접종 후 뇌염/뇌수막염 발생의 통계적으로 유의하지는 않았지만 위험을 높이는 경향이 관찰 되어 잠재적 연관성을 배제할 수 없었음. 또한 비교적 적은 규모의 연구대상자 및 뇌염/뇌증 건으로 인해 통계적 검정력의 한계가 존재하였음.</p> <p>본 연구에서는 코로나19 백신 접종 후 뇌염/뇌증에 대한 유의미한 연관성을 보여 이전 연구에서 관찰된 위험의 경향성을 지지함. 이에 따라, 코로나19 예방접종 후 뇌염/뇌증의 가능성을 고려해볼 수 있음. (Moderate - increased risk)</p>					
인과성 평가	<p>(CS) Evidence convincingly supports a causal relationship 근거가 인과관계를 설득력 있게 뒷받침함</p> <p><b>(FA) Evidence favors acceptance of a causal relationship</b> 근거가 인과관계의 수용을 선호함</p> <p>(I) Evidence is inadequate to accept or reject a causal relationship 근거가 인과관계를 인정하거나 거부하기에 부적절함</p> <p>(FR) Evidence favors rejection of a causal relationship 근거가 인과관계의 거부를 선호함</p> <p>기전적 평가 결과와 역학적 평가 결과를 종합하여 백신 유해사례 인과성 평가 프레임워크를 적용하였을 때, 코로나19 백신과 뇌염/뇌증 간 인과성은 근거가 인과관계의 수용을 선호(Evidence favors acceptance of a causal relationship)로 평가할 수 있음.</p>					

### 3. 연구결과에 대한 고찰

- 코로나19백신 접종과 뇌염/뇌증 발생 간의 관련성에 대한 안전성 근거가 부족하여, 코로나19백신안전성연구센터 역학연구부 5팀에서 우리나라 전체 인구를 대상으로 코로나19백신 접종 이후 뇌염/뇌증 발생 위험에 대한 역학적 분석을 수행함.
- 본 연구에서는 백신 안전성 연구에 널리 이용되는 자기-대조환자군(self-controlled case series) 연구설계를 적용하여 코로나19백신과 뇌염/뇌증 간의 연관성 평가를 수행하였음. 연구를 위하여 질병관리청 코로나19백신 접종 등록자료와 국민건강보험공단의 청구 데이터베이스 연계 자료원을 활용함.
- 코로나19백신 1차 접종 후 240일의 관찰기간 이내 뇌염/뇌증이 발생한 환자를 대상으로 하였으며, 뇌염/뇌증 발생의 조작적 정의를 위하여 진단명 및 뇌척수액 검사 여부를 확인함.
- 자기-대조환자군 연구설계에서 위험구간을 접종 후 1~28일로 설정하였을 때의 발생위험은 대조구간에 비해 1.26배(95% CI: 1.08-1.47)로 나타났으며, 통계적으로 유의하였음.
- 건강보험 청구자료에서 뇌염/뇌증 환자의 정확한 발생일을 추정하기 어려운 점을 고려하여 뇌염/뇌증 발생 환자 및 발생일에 대한 조작적 정의를 다양하게 설정하여 민감도 분석을 수행함. 민감도 분석 결과에서도 코로나19백신 접종 후 뇌염/뇌증 발생위험의 증가는 관찰되었음.
- 연령, 성별, 접종 차수 소그룹분석 결과, 본 분석과 동일한 연구결과를 보임.
- 코로나19백신 접종과 뇌염/뇌증 발생에 대하여 기전적 및 역학적 평가를 수행한 기존 문헌등을 검토한 결과, 기전적으로는 자가면역성 뇌염 또는 전신 염증반응으로 인한 뇌염/뇌증으로 보임. 역학적 평가의 경우 본 연구에서는 코로나19 백신 접종 후 뇌염/뇌증에 대한 유의미한 연관성을 보여 이전 연구에서 관찰된 위험의 경향성을 지지함.
- 기전적 평가 결과와 역학적 평가 결과를 종합하여 백신 유해사례 인과성 평가 프레임워크를 적용하였을 때, 코로나19 백신과 뇌염/뇌증 간 인과성은 근거가 인과관계의 수용을 선호로 평가할 수 있음.

# 뇌수막염 분석 결과보고서

## ■ 요약

○ 코로나19백신 접종 이후 뇌수막염 발병 사례가 보고됨에 따라, 역학적 분석을 통해 백신 차수와 백신 종류에 따른 백신 안전성에 대한 결과를 도출해내는 것이 필요하여 질병관리청과 국민건강보험공단 자료를 결합한 K-COV-N 데이터베이스를 활용하였다.

○ 코로나19백신과 뇌수막염 간의 연관성을 평가하기 위하여 자기-대조 환자군 연구(Self-Controlled Case Series, SCCS) 설계를 이용하여 코로나19백신을 접종받은 사람에서 뇌수막염 발생 시 백신으로 인한 것이라 예상하는 ‘위험구간(접종 익일로부터 28일 이내)’ 과 뇌수막염 발생 시 백신과 관련 없다고 예상하는 ‘대조구간(관찰기간 내 위험구간을 제외한 기간)’ 을 비교하였다.

○ SCCS 분석 결과 코로나19백신 접종 익일로부터 28일 이내에 뇌수막염 발생비는 1.03(95% CI, 0.91-1.16)로 코로나19 백신 접종 후 뇌수막염에 대해 유의한 결과를 관찰할 수 없었다.

○ 접종 차수·성별·보험 종별·지역 소그룹 분석 및 민감도 분석에서 전반적으로 본 분석과 동일한 연구결과를 보였다.

*Keywords: 코로나19, 코로나19백신, 뇌수막염 SCCS 연구설계*

# 1. 연관성분석

## 1) 연구방법

### (1) 연구목적 및 연구방법

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

### (2) 자료원

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

### (3) 연구대상

- 다음 조건을 모두 만족하는 환자를 연구대상으로 선정하였음.

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

- 연구대상 가운데 다음 기준에 해당하는 사람은 제외하였음.

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

### (4) Exposure

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



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

(5) Outcome

- 본 연구에서는 코로나19 백신 접종 후 28일 이내 (1~28일) 의료기관에 입원한 환자 중 주상병 또는 모든 부상병으로 뇌수막염을 진단받고, 동일 명세서 내 뇌척수액 검사 이력이 있는 경우로 관심 질환 발생 환자를 정의하였음.

뇌수막염 진단 ICD-10 code
(A87) 바이러스수막염 (Viral meningitis)
(G03) 기타 및 상세불명의 원인에 의한 뇌수막염 (Meningitis due to other and unspecified causes)
(G04.2) 달리 분류되지 않은 세균성 수막뇌염 및 수막척수염 (Bacterial meningoencephalitis and meningomyelitis, NEC)
뇌척수액 검사 procedure code
(C8000) 뇌척수액 검사(Cerebrospinal fluid test)

(6) 연구설계 및 분석방법

○ SCCS(Self-Controlled Case Series Study)

- 사전에 설정한 관찰 기간 내 특정 이상반응이 발생한 환자에서 코로나19 예방접종 후 위험 구간에서의 특정 이상반응의 발생률과 관찰 기간에서 위험 구간을 제외한 나머지 대조 구간에서의 특정 이상반응의 발생률을 비교하는 연구설계이며, 백신의 안전성 평가 시 적합한 방법으로 제안되고 있는 방법임.

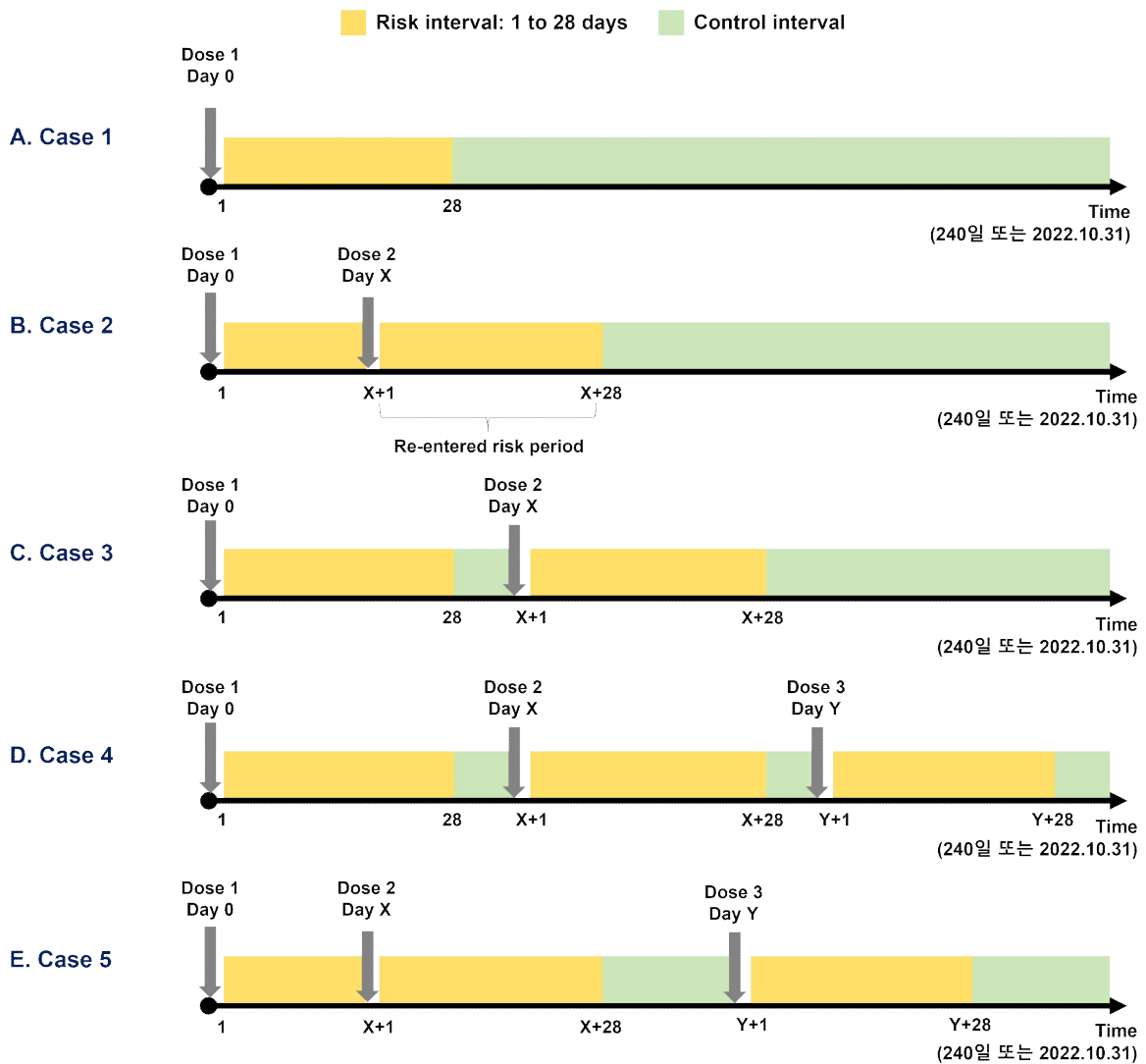


그림 SCCS 모식도

○ 기술분석

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

○ 일차 분석(Primary analysis)

- SCCS 연구설계를 기반으로 조건부 포아송 회귀분석을 이용하여 예방접종 후 위험구간에서 뇌수막염의 발생률을 관찰기간 내 대조구간에서의 뇌수막염의 발생률과 비교함으로써 발생률비(incidence rate ratio, IRR)를 산출하였음. 이때 관찰기간은 240일, 위험구간은 1차, 2차 및 모든 차수의 코로나19 백신 접종 후 1~28일로 동일하게 설정하였으며, 비교구간은 위험기간을 제외한 구간으로 설정하였음.
- 관찰기간 내 코로나19 감염 시 코로나 감염 시점에 추적관찰을 종료하며, 관찰기간 내

사망하는 경우 사망 시점에서 추적관찰을 종료하였음.

○ 이차 분석(Secondary analysis)

- 코로나19 백신 접종 차수를 고려하여 뇌수막염 발생비를 분석하였음.

○ 소그룹 분석(Subgroup analysis)

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

① 뇌수막염 발생일로부터 가장 최근에 접종받은 백신종류 : 화이자, 모더나, 안센, 아스트라제네카, 노바백스

② 연령군 : 18-29세 / 30-39세 / 40-49세 / 50-59세 / 60-69세 / 70-79세 / 80세 이상

③ 기저질환 : 동반상병지수(Charlson Comorbidity Index) 5점 이상과 미만

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

④ 사회경제학적 수준 : 건강보험 가입자 / 의료급여 대상자

⑤ 지역

○ 민감도 분석(Sensitivity analysis)

- 일차 분석에서 위험기간의 길이를 접종 후 1~14일, 1~42일로 설정
- 뇌수막염에 대한 결과변수 정의를 주상병 진단으로 제한
- 뇌수막염에 대한 결과변수 정의를 입원 외에 응급실 방문을 통한 진단을 포함
- 뇌수막염 진단 후 7일 이내 사망한 환자 제외
- 코로나19 예방접종 이전 90일 기간에 코로나19 감염자 제외
- 뇌수막염 진단 이전 코로나19 감염자를 제외

## 2) 분석결과

### (1) 연구대상자 산출

- 2021년 2월 26일부터 2022년 3월 1일 사이 코로나19 백신 1차 접종 당일 행정연령(출생년도 기준) 기준 18세 이상 성인 중 2021년 2월 26일부터 2022년 10월 31일 사이에 뇌수막염을 진단 받은 환자는 4,678명이었음.
- 제외기준에 만족하는 사람을 제외한 관심 연구대상자인 코로나19 백신 접종 후 뇌수막염 발생 환자는 1,362명이었음. 해당 대상자들은 입원 환경에서 뇌수막염 진단 및 동일 명세서에 뇌척수액 검사 기록이 있었음.

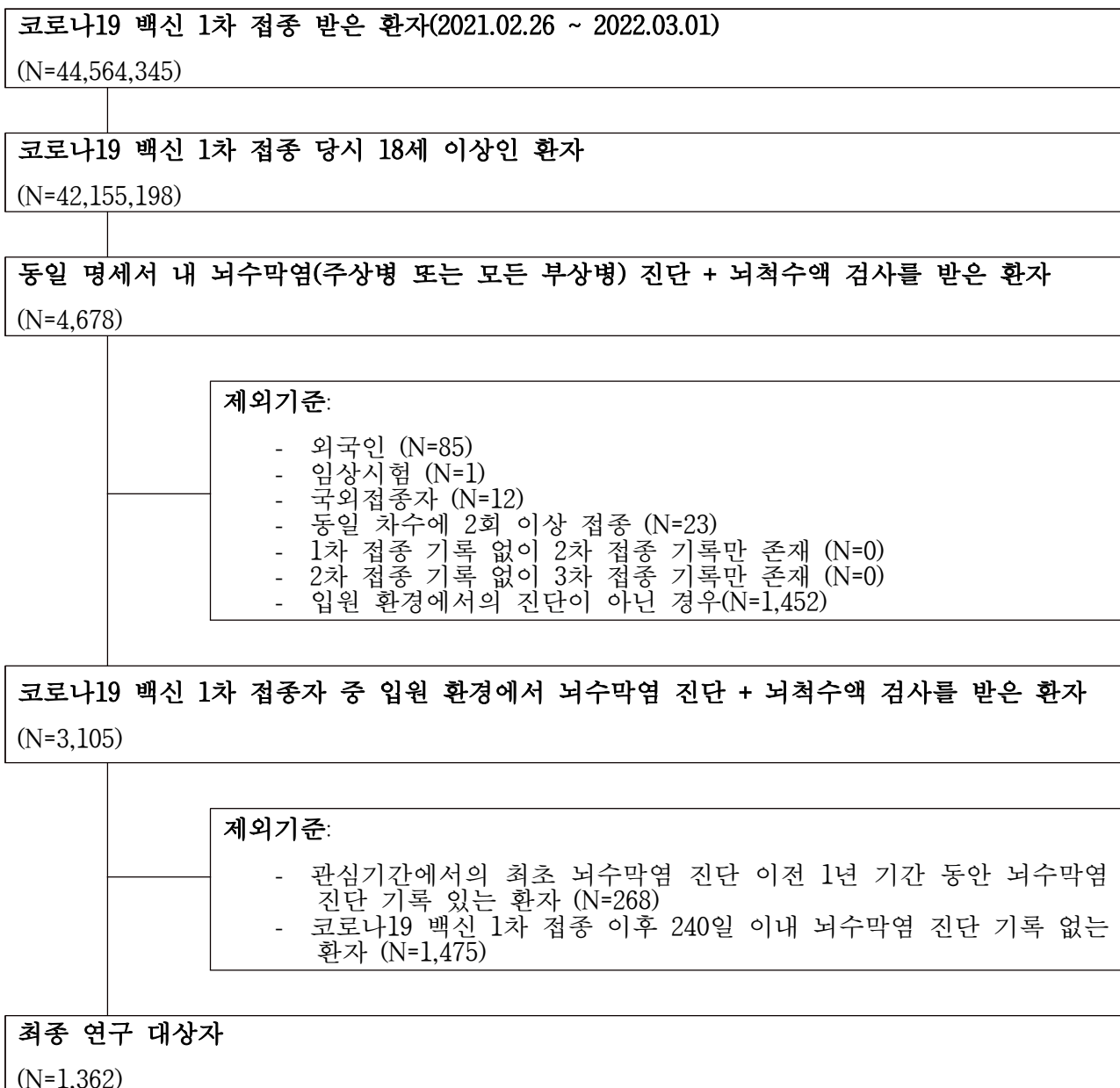


그림. Selection of study participants

(2) 기술분석

- 연구대상자 1,362명을 기반으로 코로나19 예방접종 후 위험구간에서 뇌수막염이 발생한 환자(events in risk interval)와 대조구간(events in control interval)에서 발생한 환자에 대한 연령, 성별 등 인구사회학적 특성에 따른 기술분석을 수행함.
- 위험구간에 뇌수막염이 발생한 환자와 대조구간에 뇌수막염이 발생한 환자의 인구사회학적 특성 및 약물사용력에 통계적으로 유의한 차이가 있는지 연속형 변수는 t-test, 범주형 변수는 카이제곱검정을 이용하여 검정하였음.
- 위험구간에 뇌수막염이 발생한 398명의 평균나이는 45.1세였으며, 대조구간에 발생한 964명의 평균나이는 44.7세였음. 위험구간에 뇌수막염이 발생한 환자 중 18-29세 군이 가장 많았고 80세 이상 군이 가장 적었으며, 대조구간에 발생한 환자도 동일했음.
- 위험구간에 뇌수막염이 발생한 환자 중 여성의 비율은 49.7%, 대조구간에 발생한 환자 중 여성의 비율은 47.8%로, 통계적으로 유의한 차이는 없었음.

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

	Risk Window		Control Window		P
	N	%	N	%	
<b>Total</b>	398	100	964	100.0	
<b>Age, years (mean, SD)</b>	45.1	18.8	44.7	18.7	0.671
18-29	109	27.4	270	28.0	0.747
30-39	75	18.8	181	18.8	
40-49	57	14.3	139	14.4	
50-59	45	11.3	128	13.3	
60-69	64	16.1	122	12.7	
70-79	34	8.5	87	9.0	
80+	14	3.5	37	3.8	
<b>Sex</b>					
Male	200	50.3	503	52.2	0.518
Female	198	49.7	461	47.8	
<b>Health insurance type</b>					
NHI	381	95.7	940	97.5	0.080
Medical aid	17	4.3	24	2.5	

**Region of residence**

Metropolitan	287	72.1	666	69.1	0.268
Rural	111	27.9	298	30.9	

**Comorbidities**

CCI (mean, SD)	1.3	2.2	1.2	2.0	0.345
CCI <5	357	89.7	899	93.3	0.026
CCI ≥5	41	10.3	65	6.7	
Myocardial infarction	4	1.0	7	0.7	0.601
Congestive heart failure	20	5.0	22	2.3	0.008
Peripheral vascular disease	31	7.8	79	8.2	0.803
Cerebrovascular disease	26	6.5	58	6.0	0.719
Dementia	19	4.8	41	4.3	0.670
Chronic pulmonary disease	64	16.1	150	15.6	0.810
Rheumatic disease	18	4.5	26	2.7	0.083
Peptic ulcer disease	70	17.6	138	14.3	0.127
Mild liver disease	73	18.3	188	19.5	0.621
Diabetes mellitus	59	14.8	146	15.1	0.880
Diabetic complications	14	3.5	49	5.1	0.211
Hemiplegia or paraplegia	8	2.0	8	0.8	0.066
Renal disease	9	2.3	27	2.8	0.572
Cancer	26	6.5	43	4.5	0.113
Serious liver disease	3	0.8	7	0.7	0.957
Solid/metastatic tumor	4	1.0	7	0.7	0.601
HIV infection	1	0.3	3	0.3	0.853

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

(3) 일차 분석(Primary analysis)

- 코로나19 백신 접종 이후 위험구간과 대조구간에서의 뇌수막염 발생률을 비교하는 분석을 수행하였음.
- 모든 코로나19 백신 접종 이후 28일 내 위험구간에서 대조구간 대비 뇌수막염에 대한 IRR은 1.03 (95% CI, 0.91-1.16)로 나타나 통계적으로 유의하지 않은 결과를 보임.

(4) 이차 분석(Secondary analysis)

- 코로나19 백신 접종 차수를 고려한 뇌수막염 발생률을 분석한 결과, 코로나19 백신 1차 접종 이후 28일 위험구간에서 IRR은 1.10 (95% CI, 0.94-1.29)로 나타났으며, 코로나19 백신 2차 접종 이후 28일 위험구간에서 IRR은 0.91 (95% CI, 0.76-1.09)로 유의미한 위험을 보이지 않았음. 코로나19 백신 3차 접종의 경우, 백신 접종 이후 28일 위험구간에서 IRR은 0.76 (95% CI, 0.57-1.00)로 나타남.
- 또한, 코로나19 백신 1/2차 접종 이후 28일 위험구간에서 IRR은 1.04 (95% CI, 0.92-1.18)로 일차분석과 유사한 값을 보였음.

표 3. Risk of Meningitis within 28 Days of COVID-19 Vaccination, Overall and Stratified by Dose

	No. Event		Person-Years		IR		IRR (95% CI)		
	Risk	Control	Risk	Control	Risk	Control	IRR	LCI	UCI
<b>Overall</b>	398	964	252.8	628.9	1.57	1.53	1.03	0.91	1.16
1st dose	178	964	105.4	628.9	1.69	1.53	1.10	0.94	1.29
2nd dose	147	784	98.3	478.1	1.50	1.64	0.91	0.76	1.09
3rd dose	73	134	49.2	68.6	1.49	1.95	0.76	0.57	1.00
4th dose	-	-	-	-	-	-	-	-	-
1st/2nd dose	325	964	203.7	628.9	1.60	1.53	1.04	0.92	1.18

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



(5) 소그룹 분석(Subgroup analysis)

- 사전에 정의된 소그룹인 백신종류, 교차접종 여부, 성별, 연령군, 사회경제학적 수준, 지역, 기저질환 등에 대해 코로나19 백신 접종 이후 위험구간 28일에 대해 대조구간에 비해 뇌수막염 발생률을 비교하였음.
- 모든 차수의 코로나19 백신을 동일한 종류로 접종 받았을 경우, 코로나19 백신 접종 이후 28일 위험구간에서 IRR은 1.04 (95% CI, 0.91-1.19)로 나타났으며, 차수 중 한 번이라도 다른 백신 종류를 접종 받았을 경우 0.97 (95% CI, 0.75-1.25)로 동일한 결과를 보였음.
- 동일 백신 접종자 중 모든 차수에 화이자 백신을 접종 받은 경우 코로나19 백신 접종 이후 28일 위험구간에서 IRR은 1.00 (95% CI, 0.85-1.17)로 나타났으며, 모더나 백신의 IRR은 0.94 (95% CI, 0.69-1.29)로 일차분석과 유사한 값을 보였음.
- 아스트라제네카 백신의 경우 통계적으로 유의하지 않았지만 코로나19 백신 접종 이후 28일 위험구간에서 IRR은 1.45 (95% CI, 0.99-2.11)로 위험을 증가시키는 경향을 보였으며, 얀센 백신의 IRR은 4.22 (95% CI, 1.22-14.59)로 위험을 증가시키는 것으로 나타남.
- 또한, mRNA 플랫폼이 아닌 코로나19 백신을 접종 받았을 경우 IRR은 1.55 (95% CI, 1.08-2.23)로 위험을 증가시키는 것으로 나타났음.

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

	No. Event		Person-Years		IR		IRR (95% CI)		
	Risk	Control	Risk	Control	Risk	Control	IRR	LCI	UCI
<b>Vaccine Type (1)</b>									
Homologous	317	778	199.2	509.9	1.59	1.53	1.04	0.91	1.19
Pfizer-BioNTech	213	509	137.1	326.9	1.55	1.56	1.00	0.85	1.17
AstraZeneca	41	106	19.3	72.3	2.12	1.47	1.45	0.99	2.11
Moderna	59	156	41.9	104.4	1.41	1.49	0.94	0.69	1.29
Janssen	4	7	0.8	6.2	4.74	1.12	4.22	1.22	14.59
Novavax	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Heterologous	81	186	53.7	119.0	1.51	1.56	0.97	0.75	1.25
<b>Vaccine Type (2)</b>									
≥1 mRNA	353	851	232.7	550.4	1.52	1.55	0.98	0.87	1.11
mRNA only	274	677	181.7	436.8	1.51	1.55	0.97	0.84	1.12
mRNA+Others	79	174	51.0	113.6	1.55	1.53	1.01	0.78	1.32
Non-mRNA	45	113	20.2	78.5	2.23	1.44	1.55	1.08	2.23

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

- 연령 및 성별에 따른 뇌수막염 발생률의 차이는 없었으며, 모든 연령군, 남성과 여성에서 유의하지 않은 결과를 보였음.

**표 5.** Risk of Meningitis within 28 Days of COVID-19 Vaccination, Stratified by Age and Sex

	No. Event		Person-Years		IR		IRR (95% CI)		
	Risk	Control	Risk	Control	Risk	Control	IRR	LCI	UCI
<b>Age, years</b>									
18-29	109	270	75.0	172.0	1.45	1.57	0.93	0.74	1.16
30-39	75	181	45.2	123.6	1.66	1.46	1.13	0.86	1.49
40-49	57	139	38.4	92.3	1.48	1.51	0.99	0.72	1.35
50-59	45	128	31.3	79.6	1.44	1.61	0.89	0.63	1.27
60-69	64	122	33.7	84.3	1.90	1.45	1.31	0.97	1.78
70-79	34	87	21.3	55.0	1.60	1.58	1.01	0.67	1.52
80+	14	37	8.0	22.1	1.75	1.67	1.05	0.58	1.89
<b>Sex</b>									
Male	200	503	131.1	323.0	1.53	1.56	0.98	0.83	1.16
Female	198	461	121.8	305.9	1.63	1.51	1.08	0.91	1.28

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

- 사회적경제학적 수준인 건강보험 종류와 지역에 대한 소그룹 분석의 결과는 일차분석 결과와 유사하게 도출되었으며, 건강보험 수혜자와 의료급여 대상자 모두에서 유의하지 않은 결과를 보임.

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

	No. Event		Person-Years		IR		IRR (95% CI)		
	Risk	Control	Risk	Control	Risk	Control	IRR	LCI	UCI
<b>Insurance Type</b>									
Health insurance	381	940	245.2	611.6	1.55	1.54	1.01	0.90	1.14
Medical aid	17	24	7.6	17.3	2.24	1.39	1.61	0.85	3.04
<b>Region</b>									
Metropolitan	287	666	178.3	442.8	1.61	1.50	1.07	0.93	1.23
Rural	111	298	74.5	186.2	1.49	1.60	0.93	0.75	1.16

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

- 동반상병지수(Charlson comorbidity index)에 따라서 5점 이상인 경우 IRR이 1.54 (95% CI, 1.04-2.29)로 코로나19 백신 접종 후 28일 이내 뇌수막염 발생 위험을 증가시키는 것을 확인함.
- 다른 기저 동반상병 유무에 따른 층화분석을 수행한 결과, 코로나19 백신 접종 이전 심부전 진단 기록이 있는 환자에서 IRR이 2.18 (95% CI, 1.20-3.95)로 위험이 증가하는 것으로 나타남.

표. Risk of Meningitis within 28 Days of COVID-19 Vaccination, Stratified by Comorbidities

	No. Event		Person-Years		IR		IRR (95% CI)		
	Risk	Control	Risk	Control	Risk	Control	IRR	LCI	UCI
<b>Charlson Comorbidity Index</b>									
<5	357	899	233.8	582.4	1.53	1.54	0.99	0.87	1.12
≥5	41	65	19.0	46.54	2.16	1.40	1.54	1.04	2.29
<b>History of Myocardial Infarction</b>									
No	394	957	251.1	624.22	1.57	1.53	1.02	0.91	1.15
Yes	4	7	1.7	4.70	2.31	1.49	1.55	0.41	5.80
<b>History of Congestive Heart Failure</b>									
No	378	942	245.2	610.6	1.54	1.54	1.00	0.89	1.13
Yes	20	22	7.7	18.4	2.61	1.20	2.18	1.20	3.95
<b>History of Peripheral Vascular Disease</b>									
No	367	885	232.9	577.7	1.58	1.53	1.03	0.91	1.16
Yes	31	79	19.9	51.2	1.56	1.54	1.01	0.66	1.54
<b>History of Stroke</b>									
No	372	906	238.7	590.1	1.56	1.54	1.02	0.90	1.15
Yes	26	58	14.1	38.8	1.84	1.50	1.23	0.77	1.97
<b>History of Dementia</b>									
No	379	923	243.2	601.8	1.56	1.53	1.02	0.90	1.15
Yes	19	41	9.7	27.1	1.97	1.51	1.30	0.75	2.26
<b>History of Chronic Pulmonary Disease</b>									
No	334	814	213.6	530.7	1.56	1.53	1.02	0.90	1.16
Yes	64	150	39.3	98.2	1.63	1.53	1.07	0.79	1.44
<b>History of Rheumatic Disease</b>									
No	380	938	244.0	608.2	1.56	1.54	1.01	0.89	1.14
Yes	18	26	8.8	20.8	2.04	1.25	1.63	0.87	3.03
<b>History of Peptic Ulcer Disease</b>									
No	328	826	215.1	536.9	1.52	1.54	0.99	0.87	1.13

Yes	70	138	37.7	92.1	1.86	1.50	1.24	0.92	1.66
<b>History of Mild Liver Disease</b>									
No	325	776	204.8	511.5	1.59	1.52	1.05	0.92	1.19
Yes	73	188	48.0	117.4	1.52	1.60	0.95	0.72	1.25
<b>History of Diabetes Mellitus</b>									
No	339	818	214.6	536.4	1.58	1.52	1.04	0.91	1.18
Yes	59	146	38.3	92.5	1.54	1.58	0.98	0.72	1.33
<b>History of Diabetic Complications</b>									
No	384	915	241.1	601.5	1.59	1.52	1.05	0.93	1.18
Yes	14	49	11.8	27.4	1.19	1.79	0.66	0.37	1.20
<b>History of Hemiplegia/Paraplegia</b>									
No	390	956	249.7	622.2	1.56	1.54	1.02	0.90	1.15
Yes	8	8	3.2	6.7	2.54	1.19	2.14	0.82	5.54
<b>History of Renal Disease</b>									
No	389	937	246.5	613.9	1.58	1.53	1.03	0.92	1.17
Yes	9	27	6.3	15.0	1.43	1.80	0.80	0.37	1.71
<b>History of Cancer</b>									
No	372	921	240.0	598.4	1.55	1.54	1.01	0.89	1.14
Yes	26	43	12.8	30.6	2.03	1.41	1.44	0.87	2.38
<b>History of Serious Liver Disease</b>									
No	395	957	250.9	625.4	1.57	1.53	1.03	0.91	1.16
Yes	3	7	1.9	3.6	1.56	1.97	0.79	0.20	3.17
<b>History of Solid/Metastatic Tumor</b>									
No	394	957	251.0	624.3	1.57	1.53	1.02	0.91	1.15
Yes	4	7	1.9	4.6	2.15	1.53	1.41	0.41	4.79
<b>History of HIV Infection</b>									
No	397	961	252.2	627.2	1.57	1.53	1.03	0.91	1.16
Yes	1	3	0.7	1.8	1.50	1.71	0.87	0.11	6.73

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

(6) 민감도 분석(Sensitivity analysis)

- 위험발생 구간을 1~28일에서 1~14일로 정의한 경우 뇌수막염 발생위험은 일차분석 결과와 유사한 경향을 나타냄.
- 위험발생 구간을 1~42일로 정의한 경우 뇌수막염 발생위험은 코로나19 백신 1차 접종 이후 42일 위험구간에서 IRR이 1.17 (95% CI, 1.02-1.35)로 위험이 증가하는 것을 확인함.

표. Risk of Meningitis Following COVID-19 Vaccination that Varied the Risk Window Length

	No. Event		Person-Years		IR		IRR (95% CI)		
	Risk	Control	Risk	Control	Risk	Control	IRR	LCI	UCI
<b>Primary (1-28 days)</b>									
Overall	398	964	252.8	628.9	1.57	1.53	1.03	0.91	1.16
1st dose	178	964	105.4	628.9	1.69	1.53	1.10	0.94	1.29
2nd dose	147	784	98.3	478.1	1.50	1.64	0.91	0.76	1.09
3rd dose	73	134	49.2	68.6	1.49	1.95	0.76	0.57	1.00
4th dose	-	-	-	-	-	-	-	-	-
1st/2nd dose	325	964	203.7	628.9	1.60	1.53	1.04	0.92	1.18
<b>Sensitivity (1-14 days)</b>									
Overall	182	1180	130.0	752.3	1.40	1.57	0.89	0.76	1.04
1st dose	81	1180	55.5	752.3	1.46	1.57	0.93	0.74	1.17
2nd dose	67	902	49.2	549.6	1.36	1.64	0.83	0.65	1.06
3rd dose	34	173	25.4	92.4	1.34	1.87	0.72	0.50	1.03
4th dose	-	-	-	-	-	-	-	-	-
1st/2nd dose	148	1180	104.7	752.3	1.41	1.57	0.90	0.76	1.07
<b>Sensitivity (1-42 days)</b>									
Overall	568	794	357.0	525.3	1.59	1.51	1.05	0.94	1.17
1st dose	247	794	139.3	525.3	1.77	1.51	1.17	1.02	1.35
2nd dose	212	685	147.3	409.6	1.44	1.67	0.86	0.74	1.00
3rd dose	109	98	70.4	47.3	1.55	2.07	0.75	0.57	0.97
4th dose	-	-	-	-	-	-	-	-	-
1st/2nd dose	459	794	286.5	525.3	1.60	1.51	1.06	0.94	1.19

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

- 뇌수막염에 대한 결과변수 정의를 주상병 진단으로 제한한 경우, 입원 및 응급실 방문을 통한 진단을 포함한 경우에서 일차분석 결과와 유사하여, 본 분석의 강건함을 확인할 수 있었음.

**㉞. Risk of Meningitis Following COVID-19 Vaccination that Varied the Study Population (1)**

	No. Event		Person-Years		IR		IRR (95% CI)		
	Risk	Control	Risk	Control	Risk	Control	IRR	LCI	UCI
<b>Primary (1-28 days)</b>									
Overall	398	964	252.8	628.9	1.57	1.53	1.03	0.91	1.16
1st dose	178	964	105.4	628.9	1.69	1.53	1.10	0.94	1.29
2nd dose	147	784	98.3	478.1	1.50	1.64	0.91	0.76	1.09
3rd dose	73	134	49.2	68.6	1.49	1.95	0.76	0.57	1.00
4th dose	-	-	-	-	-	-	-	-	-
1st/2nd dose	325	964	203.7	628.9	1.60	1.53	1.04	0.92	1.18
<b>Sensitivity (Restricting to cases with a diagnosis record at primary position)</b>									
Overall	243	611	158.3	394.1	1.54	1.55	0.99	0.85	1.15
1st dose	113	611	66.3	394.1	1.70	1.55	1.10	0.90	1.34
2nd dose	89	496	60.9	296.4	1.46	1.67	0.87	0.70	1.10
3rd dose	41	79	31.1	44.7	1.32	1.77	0.75	0.52	1.08
4th dose	-	-	-	-	-	-	-	-	-
1st/2nd dose	202	611	127.2	394.1	1.59	1.55	1.02	0.87	1.20
<b>Sensitivity (Redefining cases to diagnosis made either in-hospital or emergency department)</b>									
Overall	398	964	252.8	628.9	1.57	1.53	1.03	0.91	1.16
1st dose	178	964	105.4	628.9	1.69	1.53	1.10	0.94	1.29
2nd dose	147	784	98.3	478.1	1.50	1.64	0.91	0.76	1.09
3rd dose	73	134	49.2	68.6	1.49	1.95	0.76	0.57	1.00
4th dose	-	-	-	-	-	-	-	-	-
1st/2nd dose	325	964	203.7	628.9	1.60	1.53	1.04	0.92	1.18

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

- 뇌수막염 발생 후 7일 이내 사망한 환자, 코로나19 백신 접종 이전 90일 동안 코로나 19 감염 이력이 있는 환자, 뇌수막염 발생 이전 코로나19 감염 이력이 있는 환자를 제외한 민감도 분석결과에서도 본 분석과 유사한 결과를 보였음.

**표. Risk of Meningitis Following COVID-19 Vaccination that Varied the Study Population (2)**

	No. Event		Person-Years		IR		IRR (95% CI)		
	Risk	Control	Risk	Control	Risk	Control	IRR	LCI	UCI
<b>Primary (1-28 days)</b>									
Overall	398	964	252.8	628.9	1.57	1.53	1.03	0.91	1.16
1st dose	178	964	105.4	628.9	1.69	1.53	1.10	0.94	1.29
2nd dose	147	784	98.3	478.1	1.50	1.64	0.91	0.76	1.09
3rd dose	73	134	49.2	68.6	1.49	1.95	0.76	0.57	1.00
4th dose	-	-	-	-	-	-	-	-	-
1st/2nd dose	325	964	203.7	628.9	1.60	1.53	1.04	0.92	1.18
<b>Sensitivity (Excluded deaths that occurred within 7 days of meningitis diagnosis)</b>									
Overall	398	955	251.5	626.6	1.58	1.52	1.04	0.92	1.17
1st dose	178	955	104.8	626.6	1.70	1.52	1.11	0.95	1.31
2nd dose	147	776	97.7	476.1	1.51	1.63	0.92	0.77	1.10
3rd dose	73	133	49.1	68.5	1.49	1.94	0.77	0.58	1.01
4th dose	-	-	-	-	-	-	-	-	-
1st/2nd dose	325	955	202.5	626.6	1.61	1.52	1.05	0.93	1.20
<b>Sensitivity (Excluded individuals with COVID-19 within 90 days before vaccination)</b>									
Overall	398	963	252.7	628.4	1.58	1.53	1.03	0.91	1.16
1st dose	178	963	105.3	628.4	1.69	1.53	1.10	0.94	1.29
2nd dose	147	783	98.2	477.5	1.50	1.64	0.91	0.77	1.09
3rd dose	73	134	49.2	68.6	1.49	1.95	0.76	0.57	1.00
4th dose	-	-	-	-	-	-	-	-	-
1st/2nd dose	325	963	203.5	628.4	1.60	1.53	1.04	0.92	1.18
<b>Sensitivity (Excluded individuals with COVID-19 prior to meningitis diagnosis)</b>									
Overall	398	964	239.1	608.8	1.66	1.58	1.05	0.93	1.18
1st dose	178	964	99.4	608.8	1.79	1.58	1.13	0.96	1.33
2nd dose	147	784	92.1	459.2	1.60	1.71	0.93	0.78	1.11



3rd dose	73	134	47.6	67.2	1.53	1.99	0.77	0.58	1.02
4th dose	-	-	-	-	-	-	-	-	-
1st/2nd dose	325	964	191.5	608.8	1.70	1.58	1.07	0.94	1.22

---

## 2. 뇌수막염 인과성 검토

### 가. 기전적 근거(mechanistic evidence) 문헌 평가

번호	저자, 발행연도	주요내용
1	Saito K, et al. (2021) <sup>12)</sup>	일본에서 COVID-19 백신 투여 후 발생한 뇌수막염의 최초보고. 스테로이드 치료에 효과가 있으며 뇌척수액 내 스파이크 단백질에 대한 IgG가 확인됨.
2	Chan A, et al. (2022) <sup>13)</sup>	싱가포르에서 COVID-19 백신 투여 후 발생한 뇌수막염 2건을 보고하였음. 뇌척수액 내 스파이크 단백질에 대한 IgG가 확인되었으나 Nucleocapside에 대한 항체는 역가가 낮아서 코로나 감염보다는 백신으로 인한 것을 시사함.
3	Lee JK. (2022) <sup>14)</sup>	국내에서 COVID-19 백신 투여 후 발생한 뇌수막염 1건을 보고하였음.
4	Mungmunpantipantip R, et al. (2022) <sup>15)</sup>	국내에서 COVID-19 백신 투여 후 발생한 뇌수막염 1건을 보고하고 스파이크 단백질에 대한 IgG 항체를 확인하였음. 기존 사례보고를 정리하였음.
5	Buranasakda M, et al. (2022) <sup>16)</sup>	코로나 백신 후 발생한 뇌수막염으로 Varicella zoster 바이러스 PCR 양성 확인되었고 재활성으로 인한 것으로 추정함.

12) Saito K, Shimizu T, Suzuki-Inoue K, Ishida T, Wada Y. Aseptic meningitis after vaccination of the BNT162b2 mRNA COVID-19 vaccine. *Neurol Sci.* 2021 Nov;42(11):4433-4435. doi: 10.1007/s10072-021-05543-1.

13) Chan AC, Tan BY, Goh Y, Tan SS, Tambyah PA. Aseptic meningitis after BNT-162b2 COVID-19 vaccination. *Brain Behav Immun Health.* 2022 Feb;19:100406. doi: 10.1016/j.bbih.2021.100406.

14) Lee JK. Aseptic Meningitis Following the Second Dose of Comirnaty Vaccination in an Adolescent Patient: A Case Report. *Pediatr Infect Dis J.* 2022 Feb 1;41(2):172-174. doi: 10.1097/INF.0000000000003385.

15) Mungmunpantipantip R, Wiwanitkit V. Aseptic Meningitis and mRNA Coronavirus Disease 2019 Vaccine. *Infect Chemother.* 2022 Mar;54(1):182-182. <https://doi.org/10.3947/ic.2022.0020>.

16) Buranasakda M, Kotruchin P, Phanthachai K, Mootsikapun P, Chetchotisakd P. Varicella zoster meningitis following COVID-19 vaccination: a report of two cases. *Int J Infect Dis.* 2022 Jun;119:214-216. doi: 10.1016/j.ijid.2022.03.055.

## 나. 역학적 근거(epidemiologic evidence) 문헌 평가

번호	저자, 발행연도	주요내용	백신 종류
1	Patone M, et al. (2021) <sup>17)</sup>	<ul style="list-style-type: none"> <li>영국 코로나19 예방접종등록자료와 병원 전자건강기록 결합 자료를 활용하여 코로나 19 백신(화이자[BNT162b2] 백신과 아스트라제네카[ChAdOx1] 백신) 접종 후 <b>뇌수막염</b>을 포함한 여러 신경학적 합병증의 발생 간의 연관성을 평가하기 위하여 자기대조환자군 (SCCS, Self-Controlled Case Series) 연구를 수행함.</li> <li><b>화이자</b>백신 (IRR 1.14, 95% CI 0.86-1.51), <b>아스트라제네카</b> 백신 (IRR 1.07, 95% CI 0.87-1.31) 1차 접종 이후 28일 이내 <b>뇌수막염 발생의 유의한 연관성은 관찰되지 않음</b>.</li> </ul>	BNT162b2 ChAdOx1
2	Xu S, et al. (2022) <sup>18)</sup>	<ul style="list-style-type: none"> <li>미국 백신 안전성 데이터링크 (VSD) 소속 8개 의료기관 구성원으로 이루어진 코호트를 구축하여 2017년부터 2020년까지 <b>수막뇌염</b>을 포함한 21가지의 백신 접종 후 관심 결과변수의 발생률 변화를 평가함.</li> <li><b>이중차이분석(DID, Difference-in-Difference)</b> 방식을 통해 2020년을 총 4분기로 나누어 1분기 대비 2,3,4분기 발생비를 각각 산출하였으며, 이를 2017-2019년의 상응되는 발생률비로 보정하여 평가함.</li> <li>2017-2019년의 뇌수막염 발생률은 <b>10만 인년 당 4건 미만</b>이었으며, 해당 기간의 1분기 대비 2,3,4분기 발생비를 통해 시간 효과를 보정하여 산출된 2020년에서의 각각의 분기별 뇌수막염의 <b>RRR (ratio of incidence rate ratio)</b> 값은 2분기 0.93 (95% CI, 0.62-1.39), 3분기 1.11 (0.75-1.65), 4분기 1.10 (0.75-1.62)으로 나타나 1분기 발생률과 <b>유의한 차이를 보이지 않음</b>.</li> </ul>	Ad26.COV2.S BNT162b2 mRNA-1273
3	CoVaSC (2023)	<ul style="list-style-type: none"> <li>국내 질병관리청 코로나19 접종 등록 정보와 국민건강보험공단의 청구 데이터베이스 연계 자료를 활용하여 코로나19 백신 접종 후 <b>뇌수막염</b> 발생 간의 연관성을 평가하기 위하여 SCCS 연구를 수행함.</li> <li>백신 접종 이후 <b>28일 이내 뇌수막염 발생의 유의한 연관성은 관찰되지 않았음</b>(IRR 1.03, 95% CI 0.91-1.16).</li> <li>접종 백신 종류별 층화 분석 결과, <b>얀센 백신 접종 후 28일 이내 뇌수막염 발생 위험이 4.22배 증가</b> (IRR 4.22, 95% CI 1.22-14.59)하는 것으로 나타남. 다만, 이는 발생 건수의 부족으로 정밀도가 부족하여 결과의 해석 시 주의가 필요함.</li> <li>또한, <b>mRNA 플랫폼이 아닌 백신</b>을 접종 받았을 경우 접종 후 28일 이내 <b>뇌수막염 발생 위험이 증가</b>(IRR 1.55, 95% CI 1.08-2.23)하는 것으로 나타남.</li> </ul>	Ad26.COV2.S BNT162b2 ChAdOx1 mRNA-1273 NVX-CoV

17) Patone M, Handunnetthi L, Saatci D, Pan J, Katikireddi SV, Razvi S, et al. Neurological complications after first dose of COVID-19 vaccines and SARS-CoV-2 infection. Nat Med. 2021; 2144-2153.

18) Xu S, Hong V, Sy LS, Glenn SC, Ryan DS, Morrissette KL, et al. Changes in incidence rates of outcomes of interest in vaccine safety studies during the COVID-19 pandemic. Vaccine. 2022 May 20; 40(23):3150-3158.

다. 인과성 평가 프레임워크 적용 결과

구분	평가 결과					
	Strong	Inter-mediate	Low-Intermediate	Weak	Lacking	
기전적 평가	아직 기전을 규명하거나 제시한 연구는 없음. 뇌염과 같이 COVID-19바이러스 spike protein 발현에 따라 뇌혈관장벽 (blood brain barrier)과 구조적 유사성으로 면역반응이 신경구조물을 공격하는 자가면역성 반응이 나타날 수 있을 것으로 추정함. (Weak)					
역학적 평가	High (increased risk)	High (decreased risk or no effect)	Moderate (increased risk)	Moderate (decreased risk or no effect)	Limited	Insufficient
	초기 연구에서 백신 투여 전에 비해 백신 투여 후 뇌염/뇌수막염 발생의 유의미한 증가를 확인하지 못함. 본 연구에서는 전반적으로 유의하지 않은 결과를 보여, 코로나19 백신과 뇌수막염 발생 간의 역학적 근거가 불충분하다고 판단함. (Limited)					
인과성 평가	(CS) Evidence convincingly supports a causal relationship 근거가 인과관계를 설득력 있게 뒷받침함					
	(FA) Evidence favors acceptance of a causal relationship 근거가 인과관계의 수용을 선호함					
	(I) Evidence is inadequate to accept or reject a causal relationship 근거가 인과관계를 인정하거나 거부하기에 부적절함					
	(FR) Evidence favors rejection of a causal relationship 근거가 인과관계의 거부를 선호함					
	기전적 평가 결과와 역학적 평가 결과를 종합하여 백신 유해사례 인과성 평가 프레임워크를 적용하였을 때, 코로나19 백신과 뇌수막염 간 인과성은 현재로서는 관련성이 근거가 인과관계를 인정하거나 거부하기에 부적절(Evidence is inadequate to accept or reject a causal relationship)로 평가할 수 있음.					

### 3. 연구결과에 대한 고찰

- 코로나19백신 접종과 뇌수막염 발생 간의 관련성에 대한 안전성 근거가 부족하여, 코로나19 백신안전성연구센터 역학연구부 5팀에서 우리나라 전체 인구를 대상으로 코로나19백신 접종 이후 뇌수막염 발생 위험에 대한 역학적 분석을 수행함.
- 본 연구에서는 백신 안전성 연구에 널리 이용되는 자기-대조환자군(self-controlled case series) 연구설계를 적용하여 코로나19백신과 뇌수막염 간의 연관성 평가를 수행하였음. 연구를 위하여 질병관리청 코로나19백신 접종 등록자료와 국민건강보험공단의 청구 데이터베이스 연계 자료원을 활용함.
- 코로나19백신 1차 접종 후 240일의 관찰기간 이내 뇌수막염이 발생한 환자를 대상으로 하였으며, 뇌수막염 발생의 조작적 정의를 위하여 진단명 및 뇌척수액 검사 여부를 확인함.
- 자기-대조환자군 연구설계에서 위험구간을 접종 후 1~28일로 설정하였을 때의 발생위험은 대조구간에 비해 1.03배(95% CI: 0.91-1.16)로 통계적으로 유의하지 않은 결과를 보임.
- 건강보험 청구자료에서 뇌수막염 환자의 정확한 발생일을 추정하기 어려운 점을 고려하여 뇌수막염 발생 환자 및 발생일에 대한 조작적 정의를 다양하게 설정하여 민감도 분석을 수행함. 민감도 분석 결과에서도 코로나19백신 접종 후 뇌수막염 발생위험의 증가는 관찰되지 않았음.
- 연령, 성별, 접종 차수 소그룹분석 결과, 본 분석과 동일한 연구결과를 보임.
- 코로나19백신 접종과 뇌염/뇌증 발생에 대하여 기전적 및 역학적 평가를 수행한 기존 문헌 등을 검토한 결과, 기전적으로는 아직 기전을 규명하거나 제시한 연구는 없었으며, 역학적 평가의 경우에도 코로나19 백신과 뇌수막염 발생 간의 역학적 근거가 불충분하다고 판단됨.
- 기전적 평가 결과와 역학적 평가 결과를 종합하여 백신 유해사례 인과성 평가 프레임워크를 적용하였을 때, 코로나19 백신과 뇌수막염 간 인과성은 현재로서는 관련성이 근거가 인과관계를 인정하거나 거부하기에 부적절로 평가할 수 있음.