

5. 뇌졸중

■ 요약

- ▶ 코로나19백신과 뇌졸중 간의 연관성을 평가하기 위하여 뇌졸중의 코로나19백신 접종 시행 이전 10년간의 발생 추이로 접종 시행 이후 6개월간의 예측발생률을 계산하고, 코로나19백신 접종 후 관측된 발생률을 비교함.
- ▶ 코로나19백신 접종이 처음 시작된 2021년 2월 26일부터 2021년 4월 30일까지 코로나19백신을 1차 접종 후 90일 이내에 뇌졸중이 발생한 총 환자는 3,609명을 대상으로 예방접종 안전성 평가를 위하여 개발된 자기-대조 환자군 연구(Self-Controlled Case Series, SCCS) 설계를 이용하여 코로나19백신을 접종 후 28일 이내(위험구간)의 뇌졸중 발생위험이 그 이후(대조구간)에 비하여 더 높은지를 확인하였음. 또한 뇌졸중이 발생한 환자에서 백신 접종이 지연되거나 중단되어 발생하는 비뿔림의 가능성과, 뇌졸중 발생 직후 사망이 관찰기간에 미치는 영향을 고려하기 위해 modified Self-Controlled Case Series 설계를 이용한 분석을 추가로 수행하였음.
- ▶ 예측발생률 대비 관찰발생률 비는 1.011배(95% 신뢰구간 0.998, 1.024)로, 코로나19 예방접종 이전에 비하여 접종 이후의 뇌졸중 발생률이 증가하였다고 판단할 근거를 찾을 수 없었음.
- ▶ 자기-대조환자군연구에서 위험구간의 뇌졸중 발생은 대조구간에서의 발생률에 비하여 1.18배 높았고, 이 차이는 통계적으로 유의하였음. 하지만, 위험의 증가는 1회 예방접종을 받은 사람에게서만 관찰되었으며, 특히 화이자백신을 1회만 맞은 사람에게 높았음. 한편, 화이자백신을 2차까지 모두 맞은 사람은 0.81배로 뇌졸중 발생위험이 감소하는 것이 관찰되었음.
- ▶ 백신 미접종자 및 뇌졸중 관련 사망을 고려한 modified SCCS 설계를 이용한 연관성 분석 결과 백신 접종 후 위험구간에서의 뇌내출혈 발생은 IRR 0.84 (95% CI, 0.74-0.95)로 유의하게 감소하는 것으로 나타났으며, 18-29세 연령에서는 IRR 6.21 (95% CI, 2.12-18.22)로 위험이 유의하게 증가하는 것으로 나타남. 지주막하출혈과 허혈성 뇌졸중의 경우에는 백신접종과 뇌졸중 발생 간에 유의한 관련성을 보이지 않았음.
- ▶ 비뿔림의 가능성: 관찰발생률/예측발생률 비교에서 일부 연령층에서 IRR 1.05 또는 1.06의 통계적으로 유의한 연관성이 관찰되었는데, 최근의 보장성 강화정책으로 인한 case identification algorithm의 문제에서 기인한 비뿔림의 가능성이 있음. 자기-대조 환자군 연구에서는 앞서 언급한 환자 정의의 타당성의 이슈가 존재함.
- ▶ 해당 연구결과와 문헌고찰, 인과성의 근거 평가를 실시한 결과, 관련성의 강도가 낮으며, 생물학적 개연성이 낮음. 기존 지식과의 일치성까지 낮음을 고려한다면 코로나19백신 접종과 뇌졸중 발생의 연관성은 뚜렷하지 않은 것으로 판단됨.

가. 관찰발생률/기대발생률

(1) 분석 방법

- 코로나19백신 접종과 뇌졸중의 관련 가능성을 평가하기 위하여, 뇌졸중의 약 10년간 발생률 추세를 분석하여 2021년의 예상 발생률을 제시하고, 실 관측된 발생률과의 비를 통해 백신 접종이 뇌졸중 발생에 영향을 주는지에 대해 평가하고자 2011년부터 2021년의 국민건강보험공단의 청구데이터베이스를 조사하였음.
- 연구에 포함된 대상자는 2011년 1월부터 2021년 8월까지의 월별 건강보험 청구자료 내에 뇌졸중으로 입원력이 있는 경우로 자세한 내용은 아래와 같음.

뇌졸중	
정의	입원(응급실 입원 포함) 환경에서 주상병 또는 모든 부상병에 뇌졸중(ICD-10: 허혈성뇌졸중 (I63), 지주막하 출혈 (I60), 뇌내출혈 (I61))으로 진단받은 환자로 입원 진료에 대한 청구가 있고, CT나 MRI 영상검사를 시행한 경우
ICD-10	I60, I61, I63
추가코드	(CT) HA441 HA451 HA461 HA471 HA511 HA521 HA531 HA551 HA561 HA851 (MRI) HI101 HI201 HI301 HJ401 HI501 HI535 HJ101 HJ201 HJ301 HJ401 HJ501 HJ535 HF101 HF102 HF201 HF202 HE101 HE201 HE301 HE401 HE501 HE135 HE235 HE535
제외기준	확인된 뇌졸중 발생 5년 이전에 뇌졸중을 주상병 또는 모든 부상병으로 입원 또는 외래 청구 이력이 있는 환자

- 뇌졸중의 월간 발생 수를 월별 건강보험적용인구로 나누어 인구 10만 명당 월간 발생률을 계산하였음. 계절성을 고려한 ARIMA(자기 회귀 통합 이동 평균)를 사용하여 관찰된 발생률로 예측한 2021년 3월부터 8월까지의 발생률과 95% 신뢰구간을 산출하였음. 또한 성별, 연령별 월간 발생률을 산출하였음.

(2) 분석 결과

- 2021년의 전반적인 뇌졸중 발생률 예측치는 100,000명 당 14.78명이었으며, 실제 발생률 관측치는 14.98명 당 4.41명으로 나타남. 따라서 예측값 대비 실제 관측값의 발생률비는 1.011 (95% CI: 0.998, 1.024)로, 예년의 발생추세로 예측한 금년의 발생추세와 다르다고 판단할 근거를 찾을 수 없었음.

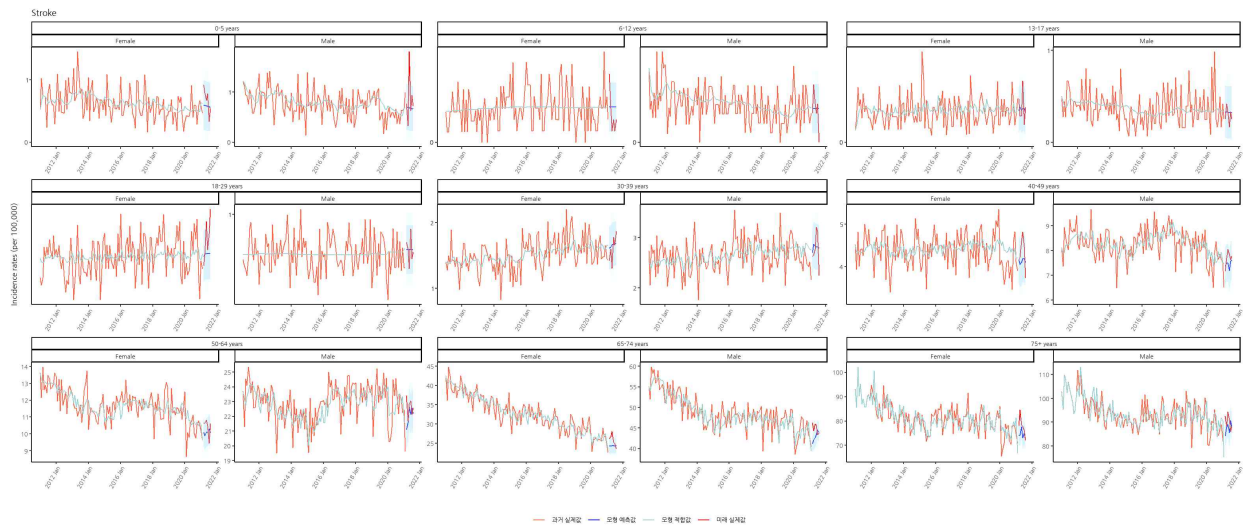


그림 4-3-1. Observed and predicted incidences of stroke by sex and age groups.

- 2021년의 전반적인 뇌졸중 발생률 예측치를 성별 및 연령군별로 구하고, 관찰된 발생률과 비교한 결과 65세 이상 연령대에서 유의한 증가가 확인되었음. 여성 65-74세에서 발생률 비는 1.059 (1.014, 1.106), 여성 75세 이상에서 발생률 비는 1.047 (1.019, 1.075)로 통계적으로 유의하였음. 남성 65-74세에서 발생률 비는 1.045 (1.009, 1.081)로 통계적으로 유의하였고, 남성 75세 이상에서는 1.029 (0.997, 1.062)의 발생률 비를 보여 증가의 경향은 있었으나 통계적으로 유의하지는 않았음.

나. 연관성 분석

(1) 연구방법

- 본 연구에서는 코로나19백신 접종 후 뇌졸중의 발생위험 평가를 위하여 자기-대조 환자군 연구(Self-Controlled Case Series, SCCS)를 수행하였음.
- 역학 2분과에서 코로나19백신 뇌졸중 위험평가 분석 프로토콜을 개발하였고, 임상위원회 (홍승봉 교수, 나정호 교수, 장준영 교수, 안상준 교수)의 검토 후 최종 프로토콜을 개발 하였음.

○ 프로토콜 내용

① 연구대상

- 다음 조건을 모두 만족하는 환자를 연구대상으로 선정하였음.

<ul style="list-style-type: none">▪ 제1차 코로나19백신 접종 당일 행정연령 (출생연도 기준) 기준 19세 이상▪ 2021년 2월 26일부터 2021년 4월 30일까지 코로나19백신 접종자▪ 2021년 2월 27일부터 2021년 7월 31일까지 뇌졸중으로 인한 입원 환자

- 연구대상 가운데 다음 기준에 해당하는 사람은 제외하였음.

<ul style="list-style-type: none">▪ 외국인▪ 코로나19백신 임상시험 대상자▪ 국외접종자 (1, 2차 접종 한 번이라도 국외 접종인 경우)▪ 백신 접종 이력이 2차만 있는 경우(1차 접종정보 누락자; ex. 해외 접종자)▪ 동일 차수에 2회 이상 접종한 사람

② 노출

- 본 연구에서는 관찰기간 내 모든 종류 및 차수의 코로나19백신 접종을 노출로 정의하였음.
- 이때 분석대상 백신의 종류 및 권장 접종 간격은 표 4-3-1과 같음.

표 4-3-1. 코로나19백신 종류별 권장 접종 차수 및 접종 간격

제조사	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)

③ 관심 질환

- 본 연구에서는 뇌졸중 발생 환자를 1차 코로나19백신 접종 후 주상병 또는 모든 부상병에서 뇌졸중(ICD-10 code: I60, I61, I63)으로 청구가 있는 환자로, CT 또는 MRI로 뇌영상검사를 시행받고, 2일 이상 입원진료를 받은 경우로 정의하였음.

표 4-3-2. 뇌졸중 진단 ICD-10 code

Haemorrhagic stroke	
	I61 - Intracerebral haemorrhage
	I610 - Intracerebral haemorrhage in hemisphere, subcortical
	I611 - Intracerebral haemorrhage in hemisphere, cortical
	I612 - Intracerebral haemorrhage in hemisphere, unspecified
	I613 - Intracerebral haemorrhage in brain stem
	I614 - Intracerebral haemorrhage in cerebellum
	I615 - Intracerebral haemorrhage, intraventricular
	I616 - Intracerebral haemorrhage, multiple localized
	I618 - Other intracerebral haemorrhage
	I619 - Intracerebral haemorrhage, unspecified
Subarachnoid haemorrhage	
	I60 - Subarachnoid haemorrhage
	I600 - Subarachnoid haemorrhage from carotid siphon and bifurcation
	I601 - Subarachnoid haemorrhage from middle cerebral artery
	I602 - Subarachnoid haemorrhage from anterior communicating artery
	I603 - Subarachnoid haemorrhage from posterior communicating artery
	I604 - Subarachnoid haemorrhage from basilar artery
	I605 - Subarachnoid haemorrhage from vertebral artery
	I606 - Subarachnoid haemorrhage from other intracranial arteries
	I607 - Subarachnoid haemorrhage from intracranial artery, unspecified
	I608 - Other subarachnoid haemorrhage
	I609 - Subarachnoid haemorrhage, unspecified
Ischaemic stroke	
	I63 - Cerebral infarction
	I630 - Cerebral infarction due to thrombosis of precerebral arteries
	I631 - Cerebral infarction due to embolism of precerebral arteries
	I632 - Cerebral infarction due to unspecified occlusion or stenosis of precerebral arteries
	I633 - Cerebral infarction due to thrombosis of cerebral arteries
	I634 - Cerebral infarction due to embolism of cerebral arteries
	I635 - Cerebral infarction due to unspecified occlusion or stenosis of cerebral arteries
	I636 - Cerebral infarction due to cerebral venous thrombosis, nonpyogenic
	I638 - Other cerebral infarction
	I639 - Cerebral infarction, unspecified

표 4-3-3. 뇌졸중 관련 영상검사 청구코드

검사	코드
CT	HA441 HA451 HA461 HA471 HA511 HA521 HA531 HA551 HA561 HA851
MRI	HI101 HI201 HI301 HJ401 HI501 HI535 HJ101 HJ201 HJ301 HJ401 HJ501 HJ535 HF101 HF102 HF201 HF202 HE101 HE201 HE301 HE401 HE501 HE135 HE235 HE535

- 관심질환 발생 환자 가운데 다음 기준에 해당하는 사람은 제외하였음.

<ul style="list-style-type: none"> ▪ 확인된 뇌졸중 발생 365일 이전에 뇌졸중의 이력이 있는 환자 ▪ 확인된 뇌졸중 발생 7일 이전에 뇌졸중 발생의 원인으로 알려진 질병이환 및 사망의 외인 (ICD-10: V00-Y99<질병이환 및 사망의 외인>) 이력이 있는 환자 ▪ 확인된 뇌졸중 발생 28일 이내 코로나19 확진 환자
--

○ 데이터 클렌징 및 데이터셋 구축

- 본 연구에서는 질병관리청 코로나19 접종 등록 정보(2021.02.26.~2021.10.31)와 국민건강보험공단의 청구 데이터베이스 연계 자료원(2002.01.01.~2021.10.31.)을 활용하였음.
- 국민건강보험공단에서 연구대상자 선정 기준에 따라 연구대상자를 추출하였으며, 이를 바탕으로 분석에 필요한 정보를 포함한 데이터셋을 구축하였음.

(2) 분석 내용

- 본 연구에서는 자기-대조환자군(Self-controlled case series, SCCS) 연구설계를 적용하여 코로나19백신 접종 이후 90일 동안을 관찰기간으로 두고, 접종 후 위험구간과 관찰기간 내 위험구간을 제외한 나머지 대조구간에서의 뇌졸중 발생위험을 비교하였음.
- 기술분석
 - 분석에 포함된 뇌졸중 환자의 연령, 성별 등 인구사회학적 특성에 따른 기술분석을 수행하였음.
 - 관찰기간 내 뇌졸중이 발생한 환자 수 및 접종으로부터 뇌졸중 발생까지의 기간 분포를 확인하였음.
- 일차 분석(Primary analysis)

- SCCS 연구설계를 기반으로 조건부 포아송 회귀분석을 이용하여 예방접종 후 위험구간에서 뇌졸중의 위험을 관찰기간 내 대조구간에서의 뇌졸중 발생률과 비교함으로써 incidence rate ratio (IRR)를 산출하였음. 이때 위험구간은 1차, 2차 접종 모두 접종 후 1~28일로 동일하게 설정하였음.

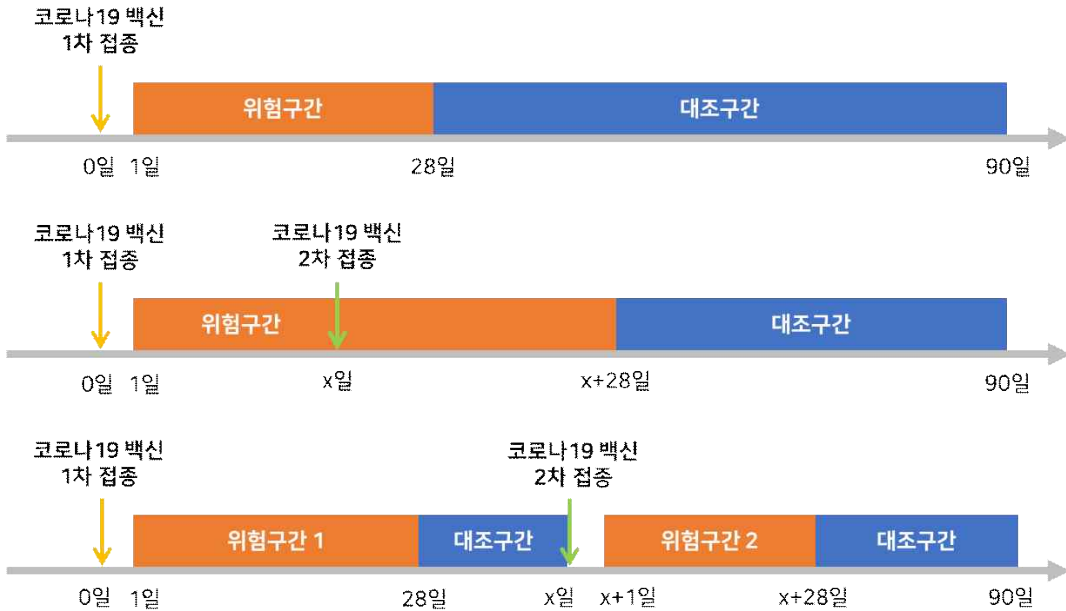


그림 4-3-2. Primary analysis 분석 상황별 도식.

○ Sensitivity risk window analysis

- 일차 분석에서 위험구간의 길이를 접종 후 1~7일, 1~14일, 1~21, 1~35일, 그리고 1~42일로 각각 설정하여 예방접종 후 위험구간에서 뇌졸중의 위험을 관찰기간 내 대조구간에서의 뇌졸중 발생률과 비교함으로써 IRR을 산출하였음.

○ 소그룹 분석(Subgroup analysis)

- 인구학적 특성 및 뇌졸중 발생에 영향을 미칠 수 있는 특성에 따라 군을 나누어 소그룹분석을 실시하였음. 이때 소그룹 분석에 이용된 특성은 다음과 같음.

① 연령군: 18-29세 / 30-49세 / 50-64세 / 65-74세 / 75세 이상

② 성별: 여성 / 남성

③ 뇌졸중: 지주막하출혈 / 뇌내출혈 / 뇌경색, 뇌출혈 / 뇌경색

④ 기저질환(1차 접종 이전 365일 내에 해당 질환으로 입원 또는 외래 청구가 있는

사람으로 정의함): 당뇨병(ICD-10, E10-E14), 고혈압(ICD-10, I10-I15), 고지혈증 (ICD-10, E78), 심방세동 (ICD-10, I48), 동반상병지수(Charlson comorbidity index) 5점 이상과 미만

- ⑤ 백신 종류: 아스트라제네카(AstraZeneca; AZ) 백신 / 화이자(Pfizer; PF) 백신
- ⑥ 백신 접종 조합: AZ-AZ / AZ-PF / PF-PF / AZ 1차 접종만 / PF 1차 접종만
- ⑦ 의료기관: 상급종합병원 / 종합병원

○ modified SCCS(mSCCS) 연구설계

- 코로나19백신 접종 후 뇌졸중의 발생위험 평가를 위하여, 뇌졸중이 발생한 환자에서 백신 접종이 지연되거나 중단되어 발생하는 비플림의 가능성과 뇌졸중으로 인한 사망이 발생할 경우 관찰기간이 짧아짐으로써 일어날 수 있는 비플림을 함께 고려한 modified self-controlled case series study를 수행하였음. 이 모델에서는 백신 접종과 관계없이 관찰기간 내에 결과변수가 발생한 환자들을 대상으로 선정하고 연관성 분석을 수행함. 2021년 1월부터 10월을 관찰기간으로 두고, 코로나19백신 접종 후 위험구간과 관찰기간 내 위험구간을 제외한 나머지 대조구간에서의 뇌졸중 발생위험을 비교함.

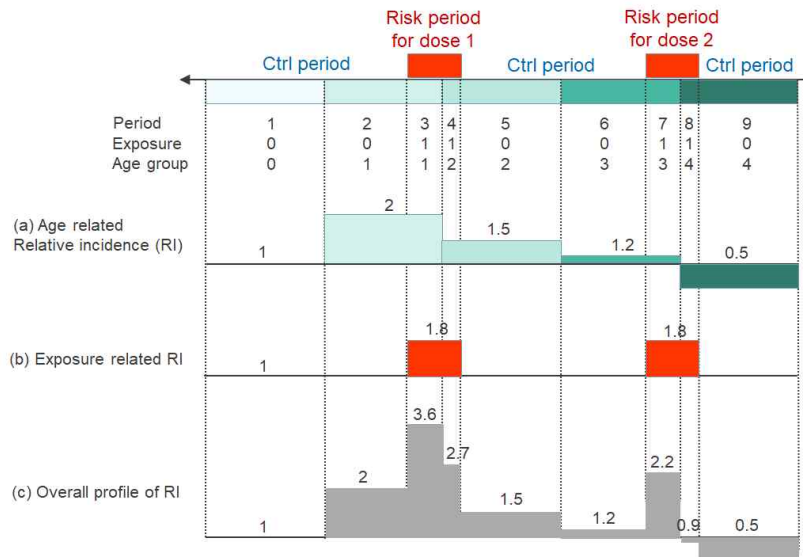


그림 4-3-3. mSCCS를 적용한 Primary analysis 분석 도식.

(a): 연령에 따른 상대위험도 (b): 노출(백신접종)에 따른 상대위험도 (c): 보정 상대위험도 (a*b)

- mSCCS 연구설계를 이용한 추가분석에서 사용된 조작적 정의와 관찰기간을 적용한

선정제외기준은 아래와 같음.

(선정기준)

- 2021년 1월 1일부터 10월 31일까지 주상병 또는 모든 부상병에서 뇌졸중 (ICD-10 code: I60, I61, I63)으로 청구된 환자로 CT 또는 MRI로 뇌영상검사를 시행받고, 2일 이상 입원 진료를 받은 경우
- 뇌졸중으로 인한 입원 당시 행정연령 (출생년도 기준) 기준 19세 이상

(제외기준)

- 이전 1년 간 뇌졸중 병력 있었던 환자
- 뇌졸중 발생 이전 7일 이내 질병이환 및 사망의 외인(ICD-10, V00-Y99) 이력이 있었던 환자
- 관찰기간 내 코로나19로 확진된 환자
- 외국인
- 코로나19백신 임상시험 대상자 및 국외접종자 (1, 2차 접종 한 번이라도 국외 접종인 경우)
- 백신 접종 이력이 2차만 있는 경우(1차 접종정보 누락자; ex. 해외 접종자)
- 동일 차수에 2회 이상 접종한 환자
- 관찰기간 내 3차 접종한 환자

- mSCCS 연구설계를 적용하여 일차 분석과 함께 기술분석, 소그룹분석, 민감도분석을 수행하였음.
- 아울러 관찰기간을 일정 간격으로 나누어 시간에 따른 결과변수 발생위험도 변화를 보정한 결과를 산출하였음.

(3) 분석 결과

○ 연구대상자 선정

- 2021년 2월 26일부터 4월 30일까지 코로나19백신 1차를 접종받은 전체 접종자 수는 3,422,281명이었음.
- 전체 접종자 중 선정기준을 만족한 환자는 6,479명이었음.
- 배제기준을 모두 적용하여 연구 기간 동안 코로나19백신 1차 접종 후 90일 이내에 뇌졸중이 발생한 총 환자로 분석대상자는 3,609명이었음.
- Cerebral venous thrombosis를 배제하지 않았으며, ICD-10 code 로 확인되는 case는

전체 대상자 중 1명이었음.

1. [제1차 접종 당일 행정연령 (출생연도 기준) 기준 19세 이상] AND	
2. [2021년 2월 26일부터 2021년 4월 30일까지 COVID-19백신 접종자] AND	
3. [2021년 2월 27일부터 2021년 7월 31일까지 *CT or MRI를 시행하고 뇌졸중으로 인한 2일 이상 입원* 청구가 있는 환자 n=(6,479)	
n=6,439	외국인 n=(40)
n=6,439	코로나19백신 임상시험 대상자 n=(0)
n=6,429	국외접종자 (1, 2차 접종 한 번이라도 국외 접종인 경우) n=(10)
n=6,429	백신 접종 이력이 2차만 있는 경우 (1차 접종정보 누락자; ex. 해외 접종자) n=(0)
n=6,428	동일 차수에 2회 이상 접종한 사람 n=(1)
n=4,954	뇌졸중 발생 전 365일 이내에 뇌졸중 청구이력이 있는 환자 n=(1,474)
n=4,887	뇌졸중 발생 전 7일 이내에 <질병이 환 및 사망의 외인> 이력이 있는 환자 n=(67)
n=4,886	뇌졸중 발생 전 28일 이내에 코로나 19 확진 환자 n=(1)
n=3,609	1차 접종 전 CVE n=(739) 1차 접종 90일 후 CVE n=(453)

○ 인구학적 특성

- 전체 3,609명 환자의 평균연령은 80.6세 표준편차 9.1이었고, 75세 이상이 3201명 (88.7%)으로 대부분 75세 이상 고령이었음. 남성 2080명 (57.6%)으로 확인되었음.
- 지주막하출혈 162명, 뇌내출혈 408명이 발생하였고 대부분이 허혈성 뇌졸중이었음.
- 당뇨병 38.2%, 고혈압 70.9%, 고지혈증 53.0%, 심방세동 8.9%이었고, 동반상병지수가

5점 이상인 경우가 14.7%이었음.

- 예방접종을 1회만 실시한 경우는 783명 (21.7%)이었고, 대다수 환자에서 2회의 접종을 실시하였음.
- 화이자백신-화이자백신 접종을 실시한 사람이 2,446명 (67.8%)로 다수를 차지하였음.

표 4-3-4. 코로나19백신 접종 후 뇌졸중 발생 환자의 인구학적 특성

Characteristics	N	(%)
Total	3,609	(100%)
Age (Mean 80.6, SD 9.1)		
18-29	3	0.08
30-49	44	1.22
50-64	201	5.57
65-74	160	4.43
Over 75	3,201	88.69
Gender		
Male	1,529	42.37
Female	2,080	57.63
Type of stroke		
Subarachnoid hemorrhage	162	4.49
Intracerebral hemorrhage	408	11.31
Ischemic stroke	3,039	84.21
Comorbidities		
Diabetes mellitus	1,378	38.18
Hypertension	2,560	70.93
Hyperlipidemia	1,914	53.03
Atrial fibrillation	320	8.87
Charlson comorbidity index <5	3,080	85.34
Charlson comorbidity index ≥5	529	14.66
Vaccine doses		
Only 1 dose	783	21.70
2 doses	2,826	78.31
Types of vaccination		
AstraZeneca-AstraZeneca	284	7.87
AstraZeneca-Pfizer	96	2.66
Pfizer-Pfizer	2,446	67.78
AstraZeneca (Only 1 st dose)	351	9.73
Pfizer (Only 1 st dose)	432	11.97
Types of institution		
General hospital	2,568	71.16
Teaching hospital	1,041	28.84

○ 뇌졸중별 인구학적 특성

- 뇌졸중별로 인구학적 특성을 확인하면, 가장 많은 환자를 차지하는 뇌경색에서의 특성이 전체환자 특성에 많이 반영되어 있음.
- SAH와 ICH는 기저특성에 있어서 뇌경색과 차이를 보이며, 그 정도는 SAH에서 더 큰 경향을 보임.

표 4-3-5. 코로나19백신 접종 후 뇌졸중 환자의 뇌졸중 별 인구학적 특성

Characteristics	SAH		ICH		Infarction	
	N	(%)	N	(%)	N	(%)
Total	162	(100%)	408	(100%)	3,039	(100%)
Age (Mean 80.6, SD 9.1)						
18-29	2	1.23	0	0	1	0.03
30-49	10	6.17	10	2.45	24	0.79
50-64	27	16.67	46	11.27	128	4.21
65-74	14	8.64	30	7.35	116	3.82
Over 75	109	67.28	322	78.92	2,770	91.15
Gender						
Male	32	19.75	166	40.69	1,331	43.8
Female	130	80.25	242	59.31	1,708	56.2
Comorbidities						
Diabetes mellitus	50	30.86	134	32.84	1,194	39.29
Hypertension	96	59.26	263	64.46	2,201	72.43
Hyperlipidemia	88	54.32	224	54.9	1,602	52.71
Atrial fibrillation	8	4.94	40	9.8	272	8.95
Charlson comorbidity index <5	149	91.98	349	85.54	2,582	84.96
Charlson comorbidity index ≥5	13	8.02	59	14.46	457	15.04
Vaccine doses						
Only 1 dose	65	40.12	153	37.5	565	18.59
2 doses	97	59.88	255	62.5	2,474	81.41
Types of vaccination						
AstraZeneca-AstraZeneca	9	5.56	35	8.58	240	7.9
AstraZeneca-Pfizer	8	4.94	11	2.7	77	2.53
Pfizer-Pfizer	80	49.38	209	51.23	2,157	70.98
AstraZeneca (Only 1 st dose)	40	24.69	82	20.1	229	7.54
Pfizer (Only 1 st dose)	25	15.43	71	17.4	336	11.06
Types of institution						
General hospital	114	70.37	294	72.06	2,160	71.08
Teaching hospital	48	29.63	114	27.94	879	28.92

○ 코로나19백신 1차 접종 후 뇌졸중 발생 환자의 발생기간 별 인구학적 특성

- 일차 분석 결과 대조구간 내 뇌졸중이 처음 발생한 환자는 1,664명, 나머지 위험구간 내 뇌졸중이 발생한 환자는 1,945명이었음.
- 위험구간에 뇌졸중은 고령층에서 빈번하였으며, 이러한 경향은 카이제곱 검정에서

통계적으로 유의하였음. 지주막하출혈과 허혈성 뇌졸중은 위험구간에 빈도가 낮으며 뇌내출혈은 위험구간에 빈도가 높았음. 동반상병 유무에 따라 위험구간 대조구간에 빈도가 다르지는 않았음.

- 1회만 접종한 사람의 경우 뇌졸중 발생이 위험구간에 더 빈번하였고, 2회 이상 맞은 경우는 위험구간에 뇌졸중 발생이 더 드물었음.
- 백신 종류별로 보았을 때, 화이자백신을 2회 맞은 경우 위험구간의 발생이 대조구간 발생에 비하여 더 드물었던 반면, 화이자백신을 1회만 맞은 경우 위험구간 발생이 월등히 빈번하였음.

표 4-3-6. 코로나19백신 접종 후 뇌졸중 발생 환자에서 위험구간 (접종 후 1~28일) 내에 발생한 경우와 대조구간 내에 발생한 경우의 인구학적 특성

Characteristics	Cases in control interval		Cases in risk interval		p-value
	N	(%)	N	(%)	
Total	1,664	(100%)	1,945	(100%)	
Age group					
18-29	0	0	3	0.15	0.0113
30-49	22	1.32	22	1.13	
50-64	108	6.49	93	4.78	
65-74	87	5.23	73	3.75	
Over 75	1,447	86.96	1,754	90.18	
Gender					
Male	698	41.95	831	42.72	0.6374
Female	966	58.05	1,114	57.28	
Type of stroke					
Subarachnoid hemorrhage	88	5.29	74	3.80	0.0118
Intracerebral hemorrhage	167	10.04	241	12.39	
Ischemic stroke	1,409	84.68	1,630	83.80	
Comorbidities					
Diabetes mellitus	635	38.16	743	38.20	0.9806
Hypertension	1,171	70.37	1,389	71.41	0.4922
Hyperlipidemia	884	53.13	1,030	52.96	0.9194
Atrial fibrillation	135	8.11	185	9.51	0.1407
Charlson comorbidity index <5	1,419	85.28	1,661	85.40	0.9177
Charlson comorbidity index ≥5	245	14.72	284	14.60	
Vaccine doses					
Only 1 dose	246	14.78	537	27.61	<.0001
2 doses	1,418	85.22	1,408	72.39	
Types of vaccination					
AstraZeneca-AstraZeneca	136	8.17	148	7.61	<.0001
AstraZeneca-Pfizer	40	2.40	56	2.88	
Pfizer-Pfizer	1,242	74.64	1,204	61.90	
AstraZeneca (Only 1 st dose)	217	13.04	134	6.89	
Pfizer (Only 1 st dose)	29	1.74	403	20.72	
Types of institution					
General hospital	1,199	72.06	1,369	70.39	0.2697
Teaching hospital	465	27.94	576	29.61	

○ 코로나19백신 접종 후 지주막하출혈의 발생기간별 인구학적 특성

- 코로나19백신 1차 접종일로부터 28일 이내의 위험구간 내 지주막하출혈이 처음 발생한 환자는 74명, 대조구간 내 지주막하출혈이 발생한 환자는 88명이었음.
- 위험구간에서 발생한 환자 가운데 화이자백신 1회만 접종한 경우가 많았고 (위험구간 31.08%, 대조구간 2.27%), 화이자백신 2회 모두를 접종한 환자는 적은 경향이 있었음 (위험구간 40.54%, 대조구간 56.82%).
- 위험구간 및 대조구간에서의 지주막하출혈 발생 환자의 분포 차이를 확인한 결과 유의 수준 0.05에서 1차 접종만 시행한 환자가 위험구간 내 많은 경향은 있었지만 통계적으로 유의하지는 않았음.

표 4-3-7. 코로나19백신 접종 후 지주막하출혈이 발생 환자에서 위험구간 (접종 후 1~28일) 내에 발생한 경우와 대조구간 내에 발생한 경우의 인구학적 특성

Characteristics	Cases in control interval		Cases in risk interval		p-value
	N	(%)	N	(%)	
Total	88	(100%)	74	(100%)	
Age group					
18-29	0	0	2	2.7	0.236
30-49	5	5.68	5	6.76	
50-64	19	21.59	8	10.81	
65-74	7	7.95	7	9.46	
Over 75	57	64.77	52	70.27	
Gender					
Male	16	18.18	16	21.62	0.5838
Female	72	81.82	58	78.38	
Comorbidities					
Diabetes mellitus	25	28.41	25	33.78	0.4607
Hypertension	50	56.82	46	62.16	0.4905
Hyperlipidemia	47	53.41	41	55.41	0.7994
Atrial fibrillation	5	5.68	3	4.05	0.6338
Charlson comorbidity index <5	81	92.05	68	91.89	0.9714
Charlson comorbidity index ≥5	7	7.95	6	8.11	
Vaccine doses					
Only 1 dose	31	35.23	34	45.95	0.1656
2 doses	57	64.77	40	54.05	
Types of vaccination					
AstraZeneca-AstraZeneca	4	4.55	5	6.76	
AstraZeneca-Pfizer	3	3.41	5	6.76	
Pfizer-Pfizer	50	56.82	30	40.54	<.0001
AstraZeneca (Only 1 st dose)	29	32.95	11	14.86	
Pfizer (Only 1 st dose)	2	2.27	23	31.08	
Types of institution					
General hospital	62	70.45	52	70.27	0.9796
Teaching hospital	26	29.55	22	29.73	

○ 코로나19백신 접종 후 뇌내출혈의 발생기간별 인구학적 특성

- 코로나19백신 1차 접종일로부터 28일 이내의 위험구간 내 뇌내출혈이 처음 발생한 환자는 241명, 대조구간 내 뇌내출혈이 발생한 환자는 167명이었음.
- 위험구간에 발생한 환자는 연령이 높은 경향이 있었으나 통계적으로 유의하지는 않았음.
- 위험구간에서 발생한 환자 가운데 화이자백신 1회만 접종한 경우가 많았고, 화이자백신 2회 모두를 접종한 환자는 적은 경향이 있었음.
- 위험구간 및 대조구간에서의 뇌내출혈 발생 환자의 분포 차이를 확인한 결과 유의수준 0.05에서 1차 접종만 시행한 환자가 위험구간 내 유의하게 많았음.

표 4-3-8. 코로나19백신 접종 후 뇌내출혈 환자에서 위험구간 (접종 후 1~28일) 내에 발생한 경우와 대조구간 내에 발생한 경우의 인구학적 특성

Characteristics	Cases in control interval		Cases in risk interval		p-value
	N	(%)	N	(%)	
Total	167	(100%)	241	(100%)	
Age group					
18-29	0	0	0	0	0.0931
30-49	4	2.4	6	2.49	
50-64	22	13.17	24	9.96	
65-74	18	10.78	12	4.98	
Over 75	123	73.65	199	82.57	
Gender					
Male	64	38.32	102	42.32	0.4186
Female	103	61.68	139	57.68	
Comorbidities					
Diabetes mellitus	54	32.34	80	33.2	0.8557
Hypertension	107	64.07	156	64.73	0.8913
Hyperlipidemia	92	55.09	132	54.77	0.9494
Atrial fibrillation	20	11.98	20	8.3	0.2194
Charlson comorbidity index <5	143	85.63	206	85.48	0.9659
Charlson comorbidity index ≥5	24	14.37	35	14.52	
Vaccine doses					
Only 1 dose	49	29.34	104	43.15	0.0046
2 doses	118	70.66	137	56.85	
Types of vaccination					
AstraZeneca-AstraZeneca	15	8.98	20	8.3	
AstraZeneca-Pfizer	3	1.8	8	3.32	
Pfizer-Pfizer	100	59.88	109	45.23	<.0001
AstraZeneca (Only 1st dose)	49	29.34	33	13.69	
Pfizer (Only 1st dose)	0	0	71	29.46	
Types of institution					
General hospital	118	70.66	176	73.03	0.5998
Teaching hospital	49	29.34	65	26.97	

○ 코로나19백신 접종 후 출혈성 뇌졸중의 발생기간별 인구학적 특성

- 코로나19백신 1차 접종일로부터 28일 이내의 위험구간 내 출혈성 뇌졸중이 처음 발생한 환자는 315명, 대조구간 내 출혈성 뇌졸중이 발생한 환자는 255명이었음.
- 위험구간에 발생한 환자는 연령이 유의하게 높았음.
- 위험구간에서 발생한 환자 가운데 화이자백신 1회만 접종한 경우가 많았고, 화이자백신 2회 모두를 접종한 환자는 적은 경향이 있었음.
- 위험구간 및 대조구간에서의 출혈성 뇌졸중 발생 환자의 분포 차이를 확인한 결과 유의 수준 0.05에서 1차 접종만 시행한 환자가 위험구간 내 유의하게 많았음.

표 4-3-9. 코로나19백신 접종 후 출혈성 뇌졸중 환자에서 위험구간 (접종 후 1~28일) 내에 발생한 경우와 대조구간 내에 발생한 경우의 인구학적 특성

Characteristics	Cases in control interval		Cases in risk interval		p-value
	N	(%)	N	(%)	
Total	255	(100%)	315	(100%)	
Age group					
18-29	0	0	2	0.63	0.0474
30-49	9	3.53	11	3.49	
50-64	41	16.08	32	10.16	
65-74	25	9.8	19	6.03	
Over 75	180	70.59	251	79.68	
Gender					
Male	80	31.37	118	37.46	0.1291
Female	175	68.63	197	62.54	
Comorbidities					
Diabetes mellitus	79	30.98	105	33.33	0.5502
Hypertension	157	61.57	202	64.13	0.5294
Hyperlipidemia	139	54.51	173	54.92	0.9219
Atrial fibrillation	25	9.8	23	7.3	0.2848
Charlson comorbidity index <5	224	87.84	274	86.98	0.7589
Charlson comorbidity index ≥5	31	12.16	41	13.02	
Vaccine doses					
Only 1 dose	80	31.37	138	43.81	0.0024
2 doses	175	68.63	177	56.19	
Types of vaccination					
AstraZeneca-AstraZeneca	6	2.35	13	4.13	<.0001
AstraZeneca-Pfizer	19	7.45	25	7.94	
Pfizer-Pfizer	150	58.82	139	44.13	
AstraZeneca (Only 1 st dose)	78	30.59	44	13.97	
Pfizer (Only 1 st dose)	2	0.78	94	29.84	
Types of institution					
General hospital	180	70.59	228	72.38	0.637
Teaching hospital	75	29.41	87	27.62	

표 4-3-10. 코로나19백신 접종 후 허혈성 뇌졸중 환자에서 위험구간 (접종 후 1~28일) 내에 발생한 경우와 대조구간 내에 발생한 경우의 인구학적 특성

Characteristics	Cases in control interval		Cases in risk interval		p-value
	N	(%)	N	(%)	
Total	1,409	(100%)	1,630	(100%)	
Age group					
18-29	0	0		0.06	0.1942
30-49	13	0.92	11	0.67	
50-64	67	4.76	61	3.74	
65-74	62	4.4	54	3.31	
Over 75	1,267	89.92	1,503	92.21	
Gender					
Male	618	43.86	713	43.74	0.9476
Female	791	56.14	917	56.26	
Comorbidities					
Diabetes mellitus	556	39.46	638	39.14	0.8573
Hypertension	1,014	71.97	1,187	72.82	0.5984
Hyperlipidemia	745	52.87	857	52.58	0.8698
Atrial fibrillation	110	7.81	162	9.94	0.0401
Charlson comorbidity index <5	1,195	84.81	1,387	85.09	0.8294
Charlson comorbidity index ≥5	214	15.19	243	14.91	
Vaccine doses					
Only 1 dose	166	11.78	399	24.48	<.0001
2 doses	1,243	88.22	1,231	75.52	
Types of vaccination					
AstraZeneca-AstraZeneca	117	8.3	123	7.55	<.0001
AstraZeneca-Pfizer	34	2.41	43	2.64	
Pfizer-Pfizer	1,092	77.5	1,065	65.34	
AstraZeneca (Only 1 st dose)	139	9.87	90	5.52	
Pfizer (Only 1 st dose)	27	1.92	309	18.96	
Types of institution					
General hospital	1,019	72.32	1,141	70	0.1594
Teaching hospital	390	27.68	489	30	

○ 코로나19백신 접종 후 허혈성 뇌졸중의 발생기간별 인구학적 특성

- 코로나19백신 1차 접종일로부터 28일 이내의 위험구간 내 허혈성뇌졸중이 처음 발생한 환자는 1,630명, 대조구간 내 뇌졸중이 발생한 환자는 1,409명이었음.
- 위험구간에서 발생한 환자 가운데 화이자백신 1회만 접종한 경우가 많았고, 화이자백신 2회 모두를 접종한 환자는 적은 경향이 있었음.
- 위험구간 및 대조구간에서의 허혈성 뇌졸중 발생 환자의 분포 차이를 확인한 결과 유의 수준 0.05에서 1차 접종만 시행한 환자가 위험구간 내 유의하게 많았음.

○ 자기-대조 환자군(Self-controlled case series, SCCS) 연구설계를 적용한 분석 결과

- 뇌내출혈의 발생률은 위험구간에 5.57 건/인년, 3.56건/인년으로 통계적으로 유의하게 위험구간의 발생이 높았음. 지주막하 출혈은 1에 가까운 IRR을 보였으며, 허혈성 뇌졸중은 1.20 (1.11-1.29)의 IRR을 보였음.
- 코로나19백신 접종 후 위험구간에서의 전체 뇌졸중 발생위험을 대조구간에서의 발생위험과 비교한 결과 작지만 통계적으로 유의한 위험의 증가가 관찰되었음. (IRR: 1.18, 95% CI: 1.10-1.26)

표 4-3-11. 코로나19백신 접종 후 뇌졸중 발생위험에 대한 분석 결과 (위험구간: 접종 후 1~28일)

Subgroup	No. of cases		Incidence rate per person-year		IRR (95% CI)
	Control interval	Risk interval	Control interval	Risk interval	
Type of stroke					
Subarachnoid hemorrhage	88	74	4.81	4.50	0.94 (0.68-1.29)
Intracerebral hemorrhage	167	241	3.56	5.57	1.57 (1.28-1.92)
Ischemic stroke	1,409	1,630	3.78	4.52	1.20 (1.11-1.29)
All stroke	1,664	1,945	3.95	4.65	1.18 (1.10-1.26)

○ 소그룹분석 결과 - 일차 분석

■ 지주막하출혈

- 기저특성에 따른 소그룹분석 결과 예방접종을 1회만 실시한 환자에서 IRR이 2.01 (1.24-3.28)로 유의하게 높았으며, 백신 종류별로 보자면 화이자백신 1회 접종자에서 매우 높은 IRR을 보였음 (18.49: 4.17-82.05)
- 그러나 화이자백신 접종을 2회 접종한 사람에서는 위험이 오히려 유의하게 낮게 나타남 (IRR 0.42, 95% CI: 0.27-0.64). 이는 지주막하출혈의 위험이 백신자체에서 기인한다기 보다는 지주막하출혈로 인하여 2차 접종이 차단되거나 지연된 결과로 보는 것이 타당할 가능성을 시사함.

표 4-3-12. 코로나19백신 접종 후 지주막하출혈 발생위험에 대한 소그룹분석 (위험구간: 접종 후 1~28일)

Subgroup	No. of cases		Incidence rate per person-year		IRR (95% CI)
	Control interval	Risk interval	Control interval	Risk interval	
Age group					
18-29	0	2	0	11.23	NA
30-49	5	5	3.39	6.27	1.85 (0.59-5.77)
50-64	19	8	4.48	3.72	0.83 (0.37-1.85)
65-74	7	7	4.03	6.2	1.54 (0.62-3.84)
Over 75	57	52	5.7	4.29	0.75 (0.50-1.13)
Gender					
Male	16	16	4.25	4.97	1.17 (0.58-2.36)
Female	72	58	5.15	4.41	0.86 (0.6-1.23)
Comorbidities					
Diabetes mellitus	25	25	4.92	4.65	0.94 (0.53-1.68)
Hypertension	50	46	5.26	4.43	0.84 (0.55-1.30)
Hyperlipidemia	47	41	5.29	4.53	0.85 (0.56-1.31)
Atrial fibrillation	5	3	6.19	3.41	0.55 (0.12-2.62)
Charlson comorbidity index <5	81	68	4.91	4.54	0.92 (0.66-1.29)
Charlson comorbidity index ≥5	7	6	5.65	4.35	0.77 (0.25-2.33)
Vaccine doses					
Only 1 dose	31	34	3.72	7.49	2.01 (1.24-3.28)
2 doses	57	40	6.06	3.38	0.56 (0.37-0.83)
Types of vaccination					
AstraZeneca-AstraZeneca	4	5	3.33	6.1	1.83 (0.62-5.40)
AstraZeneca-Pfizer	3	5	2.66	6.38	2.40 (0.62-9.30)
Pfizer-Pfizer	50	30	7.05	2.93	0.42 (0.27-0.64)
AstraZeneca (Only 1 st dose)	29	11	5.08	3.79	0.75 (0.37-1.51)
Pfizer (Only 1 st dose)	2	23	0.76	14.06	18.49 (4.17-82.05)
Types of vaccination					
General hospital	62	52	5.25	4.5	0.86 (0.59-1.26)
Teaching hospital	26	22	4.37	4.56	1.04 (0.58-1.87)

- 연령별로 보았을 때, 30세 미만 연령에서는 대조구간 뇌졸중 발생이 없어서 IRR이 추정되지 않았음. 한편, 30-40대, 50-64세, 그리고 65-74세 연령에서 위험구간 중 예방접종이 지주막하출혈 간의 연관성은 일관된 경향이 없었음. 이에 연령 증감에 따른 경향성을 논하기도 어려웠음.
- 남성에서는 위험을 높이는 방향, 여성에서는 낮추는 방향이지만 둘다 유의하지 않고 넓은 신뢰구간을 보였음.
- 기관종별에 따른 차이도 뚜렷하지 않았음.
- 동반질환에 따른 IRR의 변화는 미미하였음.

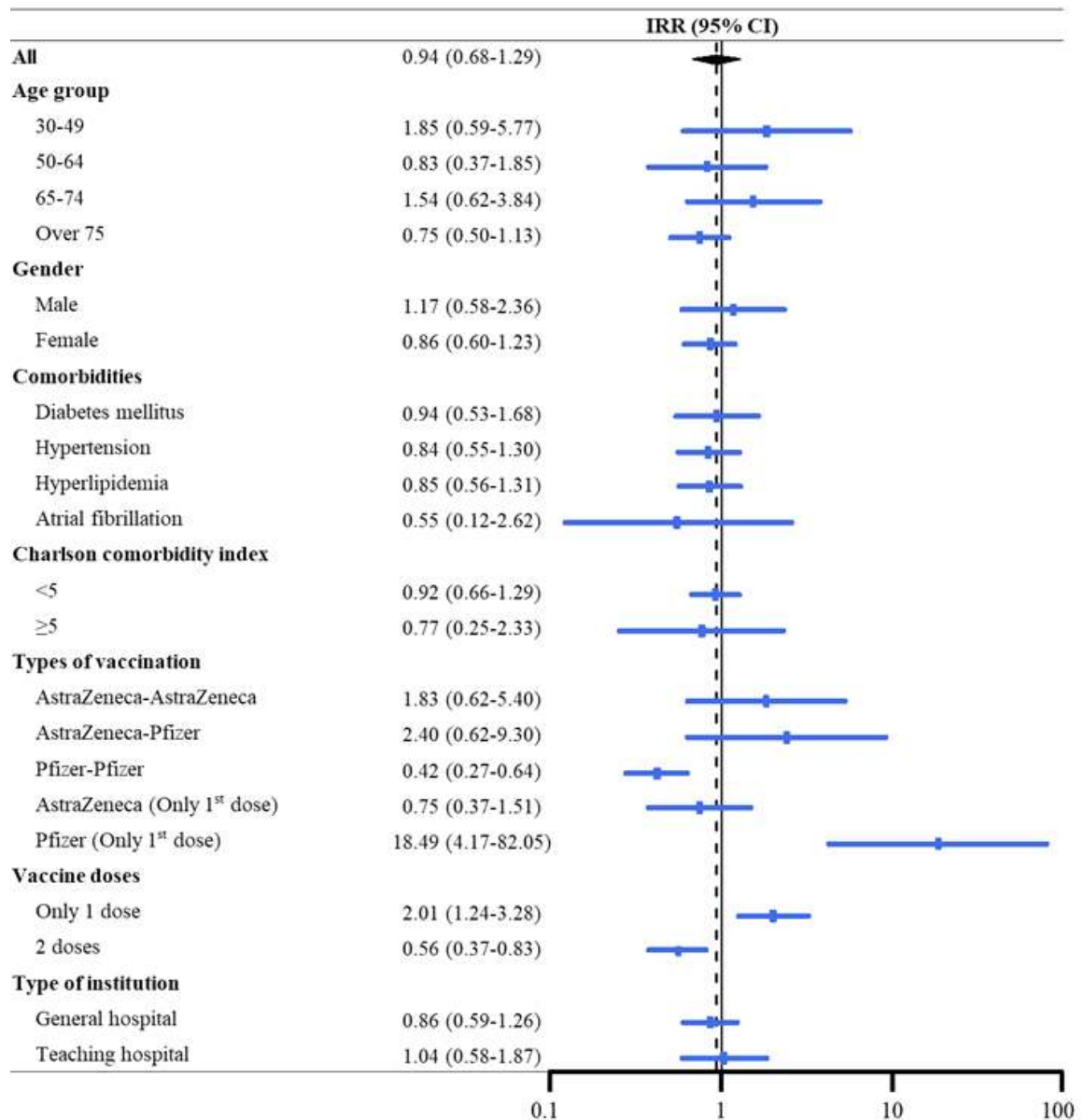


그림 4-3-4. 코로나19백신 접종에 따른 지주막하출혈 IRR의 숲그림

■ 뇌내출혈

- 기저특성에 따른 소그룹분석 결과 예방접종을 1회만 실시한 환자에서 IRR 3.75 (2.68-5.25)로 유의한 위험의 증가를 보였고, 백신 종류별로 보자면 화이자백신 1회 접종자에서 대조구간에 발생률이 없어서 IRR이 계산되지 않았음.
- 그러나 화이자백신을 2회 접종한 사람에서는 위험이 감소하는 경향이 나타남. 이는 뇌내출혈의 위험이 백신 자체에서 기인한다기 보다는 뇌내출혈로 인하여 2차 접종이 차단된 결과일 가능성을 시사함.

표 4-3-13. 코로나19백신 접종 후 뇌내출혈 발생위험에 대한 소그룹분석 (위험구간: 접종 후 1~28일)

Subgroup	No. of cases		Incidence rate per person-year		IRR (95% CI)
	Control interval	Risk interval	Control interval	Risk interval	
Age group					
18-29	0	0	0	0	NA
30-49	4	6	2.48	7.58	3.06 (0.83-11.22)
50-64	22	24	3.35	6.24	1.86 (1.06-3.26)
65-74	18	12	4.48	4.64	1.04 (0.52-2.08)
Over 75	123	199	3.71	5.56	1.50 (1.19-1.90)
Gender					
Male	64	102	3.6	5.71	1.58 (1.15-2.18)
Female	103	139	3.73	5.53	1.48 (1.14-1.93)
Comorbidities					
Diabetes mellitus	54	80	3.69	5.57	1.51 (1.04-2.19)
Hypertension	107	156	3.65	5.62	1.54 (1.19-1.99)
Hyperlipidemia	92	132	3.66	5.48	1.50 (1.13-1.98)
Atrial fibrillation	20	20	4.63	4.8	1.04 (0.53-2.02)
Charlson comorbidity index <5	143	206	3.64	5.56	1.53 (1.23-1.90)
Charlson comorbidity index ≥5	24	35	3.95	5.88	1.49 (0.85-2.62)
Vaccine doses					
Only 1 dose	49	104	2.57	9.65	3.75 (2.68-5.25)
2 doses	118	137	4.49	4.25	0.95 (0.74-1.21)
Types of vaccination					
AstraZeneca-AstraZeneca	15	20	3.24	5.4	1.67 (0.88-3.15)
AstraZeneca-Pfizer	3	8	2.07	6.82	3.30 (0.87-12.44)
Pfizer-Pfizer	100	109	4.95	3.99	0.81 (0.62-1.05)
AstraZeneca (Only 1 st dose)	49	33	4.4	5.53	1.26 (0.81-1.95)
Pfizer (Only 1 st dose)	0	71	0	14.77	NA
Types of vaccination					
General hospital	118	176	3.69	5.63	1.53 (1.20-1.94)
Teaching hospital	49	65	3.67	5.54	1.51 (1.02-2.23)

- 연령별로 보았을 때, 30세 미만 연령에서는 대조구간 뇌졸중 발생이 없어서 IRR이 추정되지 않았음. 한편, 50-64세, 그리고 75세 이상 연령에서 위험이 증가하였음. 하지만, 연령 증가에 따라 일관된 경향을 보인다고 할 수는 없었음.
- 성별에 따른 상대위험비는 유사하였고, 남자 1.58, 여자 1.48의 IRR로 통계적으로 유의한 위험의 증가를 보였음.
- 기관종별에 따른 차이도 없었고 유의한 위험을 보였음.
- 동반질환에 따른 IRR의 변화는 미미하였음. 심방세동이 있는 환자에서만 통계적으로

유의한 위험이 관찰되지 않았음. 전통적인 뇌혈관사건의 위험인자들이 있는 경우 위험이 높았음.

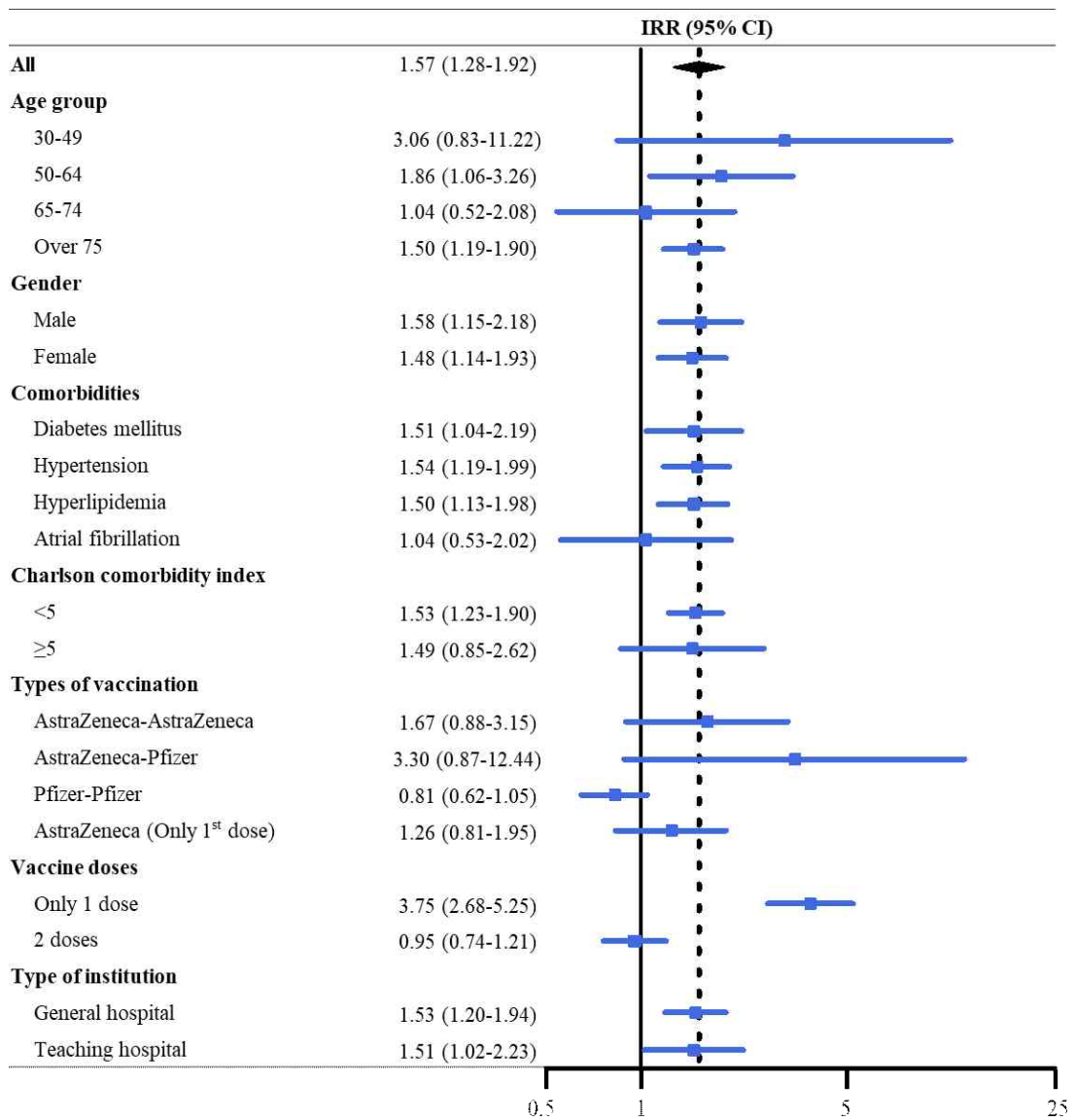


그림 4-3-5. 코로나19백신 접종에 따른 뇌내출혈 IRR의 숲그림

■ 뇌경색

- 기저특성에 따른 소그룹분석 결과 예방접종을 1회만 실시한 환자에서 IRR의 추정치가 5.08 (4.24-6.09)로 유의하였으며, 백신 종류별로 보자면 화이자백신 1회 접종자에서 IRR 24.58 (16.57-36.46)을 보임.
- 그러나 화이자백신을 2회 접종한 사람에서는 IRR 0.78 (0.72-0.85)로 위험이 오히려 유의하게 낮게 나타남. 이는 뇌졸중의 위험이 백신 자체에서 기인한다기 보다는 백

신접종 후 발생한 뇌경색으로 인하여 2차 접종이 차단된 결과로 보는 것이 타당할 가능성을 시사함.

표 4-3-14. 코로나19백신 접종 후 뇌경색 위험에 대한 소그룹분석 (위험구간: 접종 후 1~28일)

Subgroup	No. of cases		Incidence rate per person-year		IRR (95% CI)
	Control interval	Risk interval	Control interval	Risk interval	
Age group					
18-29	0	1	0	9.3	NA
30-49	13	11	3.68	4.97	1.35 (0.63-2.92)
50-64	67	61	3.62	5.11	1.41 (1.00-2.00)
65-74	62	54	3.84	4.71	1.23 (0.85-1.76)
Over 75	1,267	1,503	3.96	4.51	1.14 (1.05-1.23)
Gender					
Male	618	713	3.97	4.47	1.13 (1.01-1.26)
Female	791	917	3.9	4.59	1.18 (1.07-1.30)
Comorbidities					
Diabetes mellitus	556	638	3.94	4.5	1.14 (1.01-1.28)
Hypertension	1,014	1,187	3.92	4.55	1.16 (1.06-1.27)
Hyperlipidemia	745	857	3.98	4.48	1.12 (1.01-1.24)
Atrial fibrillation	110	162	3.4	5.09	1.50 (1.16-1.93)
Charlson comorbidity index <5	1,195	1,387	3.94	4.54	1.15 (1.07-1.25)
Charlson comorbidity index ≥5	214	243	3.9	4.51	1.16 (0.96-1.40)
Vaccine doses					
Only 1 dose	166	399	1.9	9.67	5.08 (4.24-6.09)
2 doses	1,243	1,231	4.58	3.87	0.84 (0.78-0.91)
Types of vaccination					
AstraZeneca-AstraZeneca	117	123	3.6	4.97	1.38 (1.08-1.77)
AstraZeneca-Pfizer	34	43	3.26	5.42	1.66 (1.06-2.61)
Pfizer-Pfizer	1,092	1,065	4.78	3.73	0.78 (0.72-0.85)
AstraZeneca (Only 1 st dose)	139	90	4.02	5.37	1.34 (1.03-1.74)
Pfizer (Only 1 st dose)	27	309	0.51	12.6	24.58 (16.57-36.46)
Types of vaccination					
General hospital	1,019	1,141	3.97	4.49	1.13 (1.04-1.23)
Teaching hospital	390	489	3.82	4.64	1.21 (1.06-1.40)

- 연령별로 보았을 때, 30세 미만 연령에서는 대조구간 뇌졸중 발생이 없어서 IRR이 추정되지 않았음. 한편, 50-64세, 그리고 75세 이상 연령에서 유의하게 위험구간 중 예방접종이 뇌경색 발생위험을 높이는 것으로 나타남. 유의하지 않은 연령대가 있었으나, IRR값은 연령이 증가하며 감소하는 경향을 보임.
- 성별에 따른 상대위험비는 유사하였고 남녀 모두 유의한 발생위험을 보임.
- 기관종별로 보았을 때 종합병원에서 IRR이 1에 좀 더 가까운 경향이 있었음.
- 동반질환에 따른 IRR의 변화는 미미하였음. 심방세동이 있는 경우 IRR 1.50으로 뇌경색의 위험이 약간 상승하는 경향을 보임.

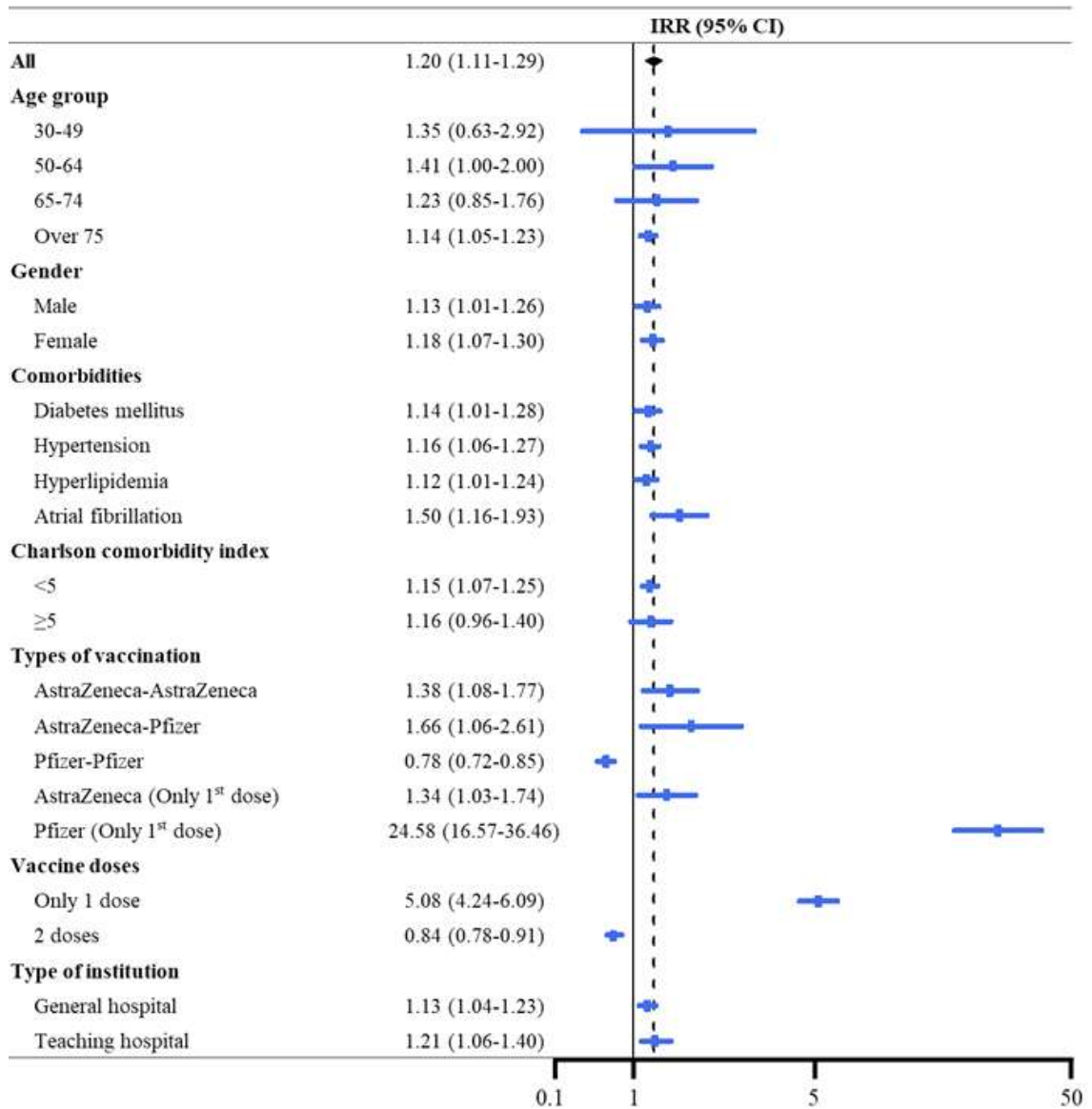


그림 4-3-6. 코로나19백신 접종에 따른 뇌경색 IRR의 숲그림

■ 전체 뇌졸중

- 기저특성에 따른 소그룹분석 결과 예방접종을 1회만 실시한 환자에서 IRR의 추정치가 매우 큰 값을 보였으며, 백신 종류별로 보자면 화이자백신 1회 접종자에서 매우 높은 IRR을 보임 (IRR 29.27, 95% CI: 20.06-42.70)
- 그러나 화이자백신을 2회 접종한 사람에서는 위험이 오히려 유의하게 낮게 나타남. 이는 뇌졸중의 위험이 백신 자체에서 기인한다기보다 백신접종 후 발생한 뇌졸중으로 인하여 2차 접종이 차단된 결과로 보는 것이 타당할 가능성을 시사함.

표 4-3-15. 코로나19백신 접종 후 전체 뇌졸중 발생위험에 대한 소그룹분석 (위험구간: 접종 후 1~28일)

Subgroup	No. of cases		Incidence rate per person-year		IRR (95% CI)
	Control interval	Risk interval	Control interval	Risk interval	
Age group					
18-29	0	3	0	10.14	NA
30-49	22	22	3.25	5.66	1.74 (0.98-3.10)
50-64	108	93	3.60	5.06	1.40 (1.07-1.85)
65-74	87	73	3.90	4.68	1.20 (0.89-1.63)
Over 75	1,447	1,754	3.82	4.59	1.20 (1.12-1.29)
Gender					
Male	698	831	3.79	4.58	1.21 (1.09-1.34)
Female	966	1,114	3.80	4.66	1.22 (1.12-1.34)
Type of stroke					
Subarachnoid hemorrhage	88	74	4.81	4.50	0.94 (0.68-1.29)
Intracerebral hemorrhage	167	241	3.56	5.57	1.57 (1.28-1.92)
Ischemic stroke	1,409	1,630	3.78	4.52	1.20 (1.11-1.29)
Comorbidities					
Diabetes mellitus	635	743	3.80	4.58	1.21 (1.08-1.35)
Hypertension	1,171	1,389	3.78	4.63	1.22 (1.13-1.33)
Hyperlipidemia	884	1,030	3.85	4.57	1.19 (1.08-1.30)
Atrial fibrillation	135	185	3.45	5.00	1.45 (1.15-1.83)
Charlson comorbidity index <5	1,419	1,661	3.80	4.63	1.22 (1.13-1.31)
Charlson comorbidity index ≥5	245	284	3.80	4.61	1.21 (1.02-1.45)
Vaccine doses					
Only 1 dose	246	537	2.08	9.49	4.56 (3.92-5.30)
2 doses	1,418	1,408	4.43	3.87	0.87 (0.81-0.94)
Types of vaccination					
AstraZeneca-AstraZeneca	136	148	3.51	4.84	1.38 (1.10-1.73)
AstraZeneca-Pfizer	40	56	3.07	5.38	1.75 (1.17-2.63)
Pfizer-Pfizer	1,242	1,204	4.62	3.73	0.81 (0.75-0.87)
AstraZeneca (Only 1 st dose)	217	134	4.10	5.23	1.28 (1.03-1.58)
Pfizer (Only 1 st dose)	29	403	0.44	13.02	29.27 (20.06-42.70)
Types of vaccination					
General hospital	1,199	1,369	3.99	4.61	1.16 (1.07-1.25)
Teaching hospital	465	576	3.84	4.73	1.23 (1.09-1.40)

- 연령별로 보았을 때, 30세 미만 연령에서는 대조구간 뇌졸중 발생이 없어서 IRR이 추정되지 않았음. 한편, 30-40대, 50-64세, 그리고 65-74세 연령에서 일관되게 위험구간 중 예방접종이 뇌졸중 위험을 높이는 경향을 보임. 하지만, IRR값은 연령이 증가하며 감소하는 경향을 보임.
- 성별에 따른 상대위험비는 유사하였음.
- 기관종별에 따른 차이도 없었음.
- 동반질환에 따른 IRR의 변화는 미미하였음. 심방세동이 있는 경우 1.45로 약간 상승하는 경향을 보임.

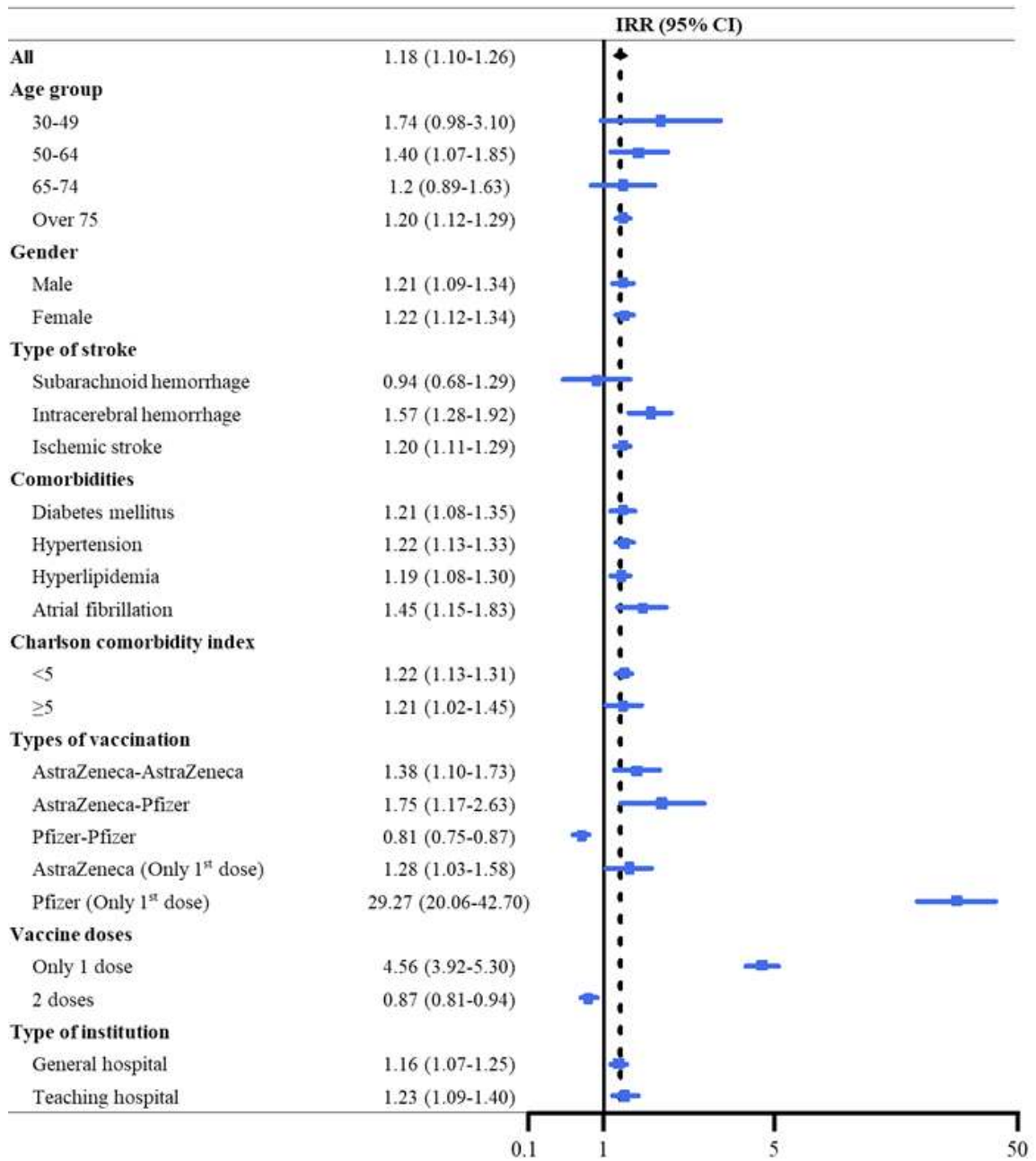


그림 4-3-7. 코로나19백신 접종에 따른 전체 뇌졸중 IRR의 숲그림

○ 민감도 분석 결과

- Risk window를 점점 늘려감에 따라 risk interval이 길어지고, 그 결과 risk interval에 발생하는 뇌졸중의 수도 많아짐. 이에 따라 대조구간 발생한 뇌졸중의 수는 줄어들었음.
- Risk window를 점점 늘려감에 따라 발생률은 위험구간과 대조구간에서 공통적으로 감소함. 하지만, 그 비는 비슷하게 유지되었음.

- 위험구간을 조정하여 7일, 14일, 21일, 35일 그리고 42일에 대해서 IRR 값을 확인하였음. 14일에 IRR 추정치가 1에 가까워지기는 하였으나 전체적으로 비슷한 수준이었고, 통계적 유의성은 모든 구간에서 확인됨.

표 4-3-16. 코로나19백신 접종 후 뇌졸중 발생위험에 대한 Sensitivity risk window analysis 결과

Risk window	No. of cases		Incidence rate per person-year		IRR (95% CI)
	Control interval	Risk interval	Control interval	Risk interval	
7 days	3,069	540	4.25	5.15	1.21 (1.10-1.33)
14 days	2,568	1,041	4.26	4.63	1.09 (1.01-1.17)
21 days	1,983	1,626	4.02	4.70	1.17 (1.09-1.25)
28 days	1,664	1,945	3.95	4.65	1.18 (1.10-1.26)
35 days	1,384	2,225	3.92	4.56	1.16 (1.08-1.24)
42 days	1,090	2,519	3.82	4.53	1.19 (1.10-1.28)

○ 추가 분석 결과

- 1회 접종자에서 유의하게 높은 뇌졸중 발생률을 보여 코로나19백신接种의 회수가 1회인 경우와 2회인 경우의 기초특성의 분포를 비교함.
 - Primary analysis에서 백신접종 1회인 경우 783명, 2회 접종자는 2,826명이었음(표 4-3-17).
 - 1회 접종자의 경우 2회 접종자에 비하여 평균연령이 작고, 여성이 더 많았음.

표 4-3-17. 코로나19백신 접종회수별 기초특성 분포

Characteristics	1회 접종자		2회 접종자		p-value
	N	(%)	N	(%)	
Total	783	21.70	2,826	78.30	
Age group (mean, sd)	78.5	11.90	81.2	8.00	
18-29	1	0.13	2	0.07	<0.0001
30-49	22	2.81	22	0.78	
50-64	94	12.01	107	3.79	
65-74	61	7.79	99	3.50	
Over 75	605	77.27	2,596	91.86	
Gender					
Male	294	37.55	1,235	43.70	0.0020
Female	489	62.45	1,591	56.30	
Type of stroke					
Subarachnoid hemorrhage	65	8.30	97	3.43	<0.0001
Intracerebral hemorrhage	153	19.54	255	9.02	
Ischemic stroke	565	72.16	2,474	87.54	

Characteristics	1회 접종자		2회 접종자		p-value
	N	(%)	N	(%)	
Comorbidities					
Diabetes mellitus	280	35.76	1,098	38.85	0.1149
Hypertension	539	68.84	2,021	71.51	0.1444
Hyperlipidemia	388	49.55	1,526	54.00	0.0274
Atrial fibrillation	80	10.22	240	8.49	0.1330
Charlson comorbidity index <5	668	85.31	2,412	85.35	0.9791
Charlson comorbidity index ≥5	115	14.69	414	14.65	
Death					
No	563	71.90	2,475	87.58	<0.0001
Yes	220	28.10	351	12.42	

- 당뇨병, 고혈압은 더 적은 경향은 있었으나 유의하지 않았고, 이상지질혈증은 유의하게 적었음. 동반상병지수는 비슷한 수준이었음.
 - 발생한 뇌졸중은 출혈성 뇌졸중이 많고 허혈성 뇌졸중이 적었음.
 - 사망자는 1회 접종자에서 유의하게 더 많았음.
- 1회 접종자에서 위험구간에서 뇌졸중이 발생한 환자와 대조구간에 뇌졸중이 발생한 환자의 기저특성을 비교함.
- 위험구간에서 뇌졸중이 발생한 경우는 537명, 대조구간에서 뇌졸중이 발생한 경우는 246명이었음.
 - 위험구간 중 뇌졸중이 발생한 군에서 유의하게 나이가 많았으며, 남성이 유의하게 많았음.
 - 위험구간에 발생한 뇌졸중은 허혈성 뇌졸중이 많았으며, 대조구간 발생한 뇌졸중은 지주막하 출혈이 많았음. 한편, 뇌내출혈은 대조구간과 위험구간에 발생정도가 비슷하였음.

표 4-3-18. 1회 접종자에서 코로나19 예방접종 후 뇌졸중 발생 기간에 따른 기초특성 분포

Characteristics	대조구간 뇌졸중 발생		위험구간 뇌졸중 발생		p-value
	N	(%)	N	(%)	
Total	246	31.42	537	68.58	
Age group (mean, sd)	74.1	14.9	80.5	9.7	
18-29	0	0	1	0.19	<0.0001
30-49	13	5.28	9	1.68	
50-64	57	23.17	37	6.89	
65-74	40	16.26	21	3.91	
Over 75	136	55.28	469	87.34	
Gender					
Male	78	31.71	216	40.22	0.0224
Female	168	68.29	321	59.78	
Type of stroke					
Subarachnoid hemorrhage	31	12.60	34	6.33	0.0105
Intracerebral hemorrhage	49	19.92	104	19.37	
Ischemic stroke	166	67.48	399	74.30	
Comorbidities					
Diabetes mellitus	77	31.30	203	37.80	0.0781
Hypertension	149	60.57	390	72.63	0.0007
Hyperlipidemia	111	45.12	277	51.58	0.0933
Atrial fibrillation	19	7.72	61	11.36	0.1189
Charlson comorbidity index <5	210	85.37	458	85.29	0.9774
Charlson comorbidity index ≥5	36	14.63	79	14.71	
Death					
No	173	70.33	390	72.63	0.5062
Yes	73	29.67	147	27.37	

- 동반질환지수에 있어서는 두 군에서 차이가 없었으나, 당뇨병, 고혈압, 이상지질혈증, 그리고 심방세동 모두 위험구간 중 뇌졸중이 발생한 환자에서 빈도가 높은 경향이 있었고, 고혈압은 통계적으로 유의하게 많았음.
- 양군에서 사망의 빈도는 위험구간 발생군에서 147건, 대조구간 발생군에서 73건으로 양군간 분율에 있어서 유의한 차이가 없었음.

○ 코로나 19 백신 접종 이후 뇌졸중 발생 추이

- 관찰기간 중 일일 뇌졸중 발생자의 수는 평균 40.1명, 중위수 39명 (최소 19명에서 최대 58명)이었음(그림 4-3-8)
- 코로나 19 백신 접종 이후 관찰기간인 90일 내에서 특정 시기에 뇌졸중 발생이 치우쳐 있는 양상은 아니었으며, 관찰기간 전반에 걸쳐 고루 퍼져 있었음.
- 또한 점진적인 증가 또는 감소의 추세도 관찰되지 않음.

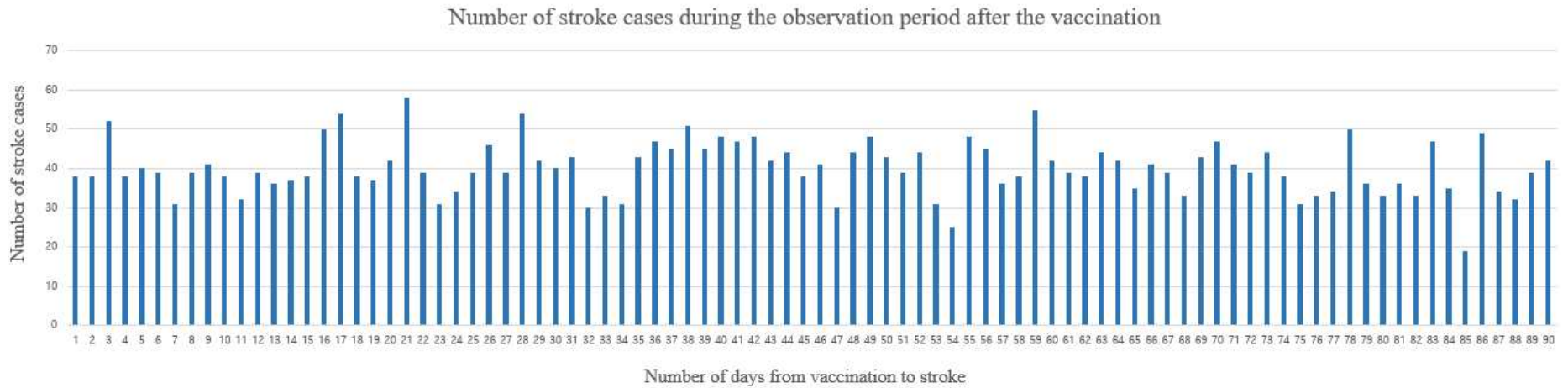


그림 4-3-8. 코로나19백신 접종 이후 뇌졸중 발생 추이

- 코로나19백신 1차 접종 이후 관찰기간(90일) 동안 백신 접종일로부터 뇌졸중 발생일까지의 분포를 1차 접종만 시행한 군과 2차 접종까지 시행한 군에서 빈도를 파악하여 막대그래프로 제시함.
- 2회 접종이 이루어진 경우(주황색) 뇌졸중 케이스가 접종 후 초기에는 뇌졸중 빈도가 낮다가 점차 많아지는 양상이었음.
- 1회만 접종한 환자의 경우(초록색) 뇌졸중이 관찰기간 초기에 집중되어 있으며 뒤쪽으로 갈수록 드물어지는 양상이었음.

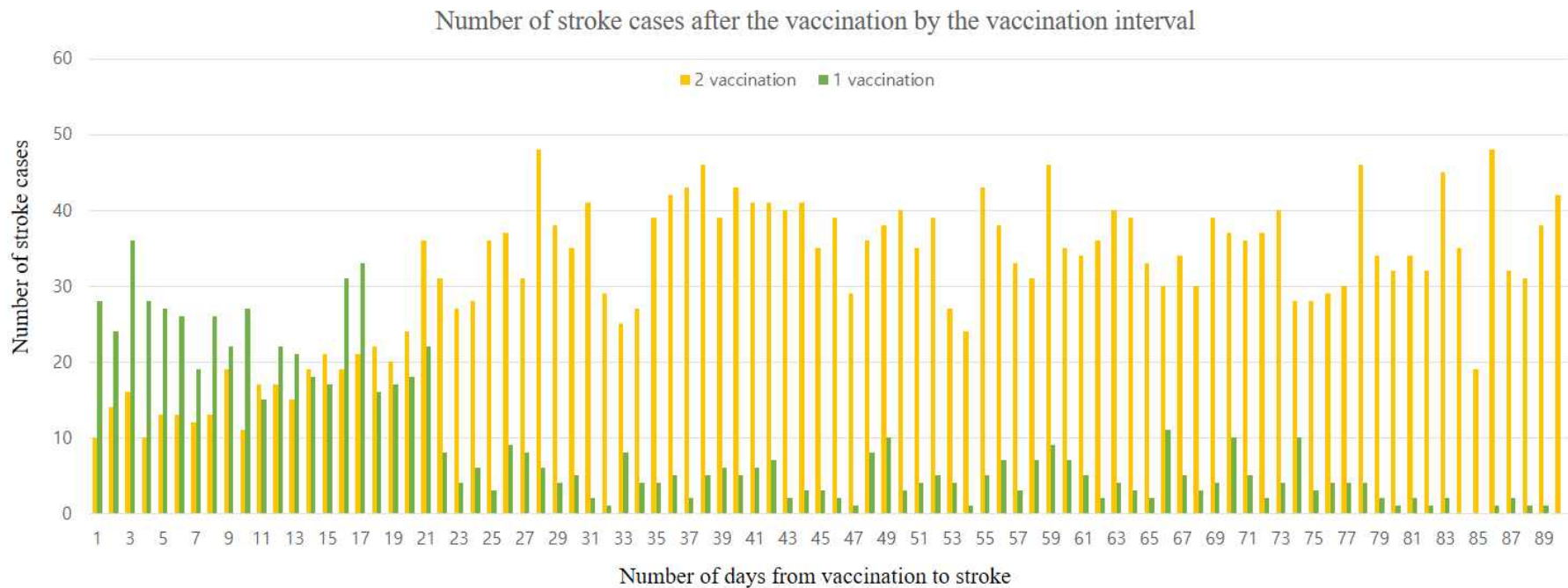


그림 4-3-9. 코로나19백신 1차 접종만 시행한 환자, 2회 접종을 시행한 환자의 일자별 뇌졸중 발생 추이

표 4-3-19. 2020년 대조군과 코로나19백신 2회 접종 이후 사망률 연령별 비교

구분	대상인구	접종자		대조군		사망률비		P-value (Mid-P exact)		
		14일 이내 사망	28일 이내 사망	14일 이내 사망	28일 이내 사망	14일	28일			
남성	18-29세	1,022,937	17	30	19	29	0.895	1.034	0.743	0.897
	30-39세	639,409	11	21	11	25	1.000	0.840	1.000	0.560
	40-49세	1,029,814	21	49	50	115	0.420	0.426	<0.001	<0.001
	50-59세	1,185,687	51	103	128	254	0.398	0.406	<0.001	<0.001
	60+	1,537,313	223	552	484	1,103	0.461	0.500	<0.001	<0.001
여성	18-29세	961,799	7	15	7	12	1.000	1.250	1.000	0.572
	30-39세	754,329	5	14	11	21	0.455	0.667	0.144	0.243
	40-49세	1,045,140	9	20	27	52	0.333	0.385	0.003	<0.001
	50-59세	1,187,819	14	28	36	67	0.389	0.418	<0.001	<0.001
	60+	1,799,403	149	363	399	883	0.373	0.411	<0.001	<0.001

(4) modified SCCS 분석 결과

■ 뇌내출혈

○ 연구대상자 선정

- 2021년 1월 1일부터 2021년 10월 31일까지 뇌내출혈로 2일 이상 입원하여 입원기간 내 CT 또는 MRI 검사를 시행한 환자는 6,379명이었음.
- 대상자 중 입원 이전 1년간 뇌졸중으로 진단받은 환자, 뇌내출혈 발생 이전 7일 이내에 질병이환 및 사망의 외인 이력이 있었던 환자, 관찰기간 내 코로나19 확진 환자를 제외한 관찰기간 내 뇌내출혈이 처음 발생한 환자는 4,704명이었으며, 이중 외국인, 코로나19 백신 임상시험 참가자, 코로나19 백신 1차 접종정보 누락자, 동일 차수에 2회 이상 접종자, 코로나19 백신 3차 접종 완료자를 제외한 4,617명을 뇌내출혈 분석대상자로 포함하였음. 이 중 코로나19백신 백신접종자는 2,933명, 비접종자는 1,684명이었음.

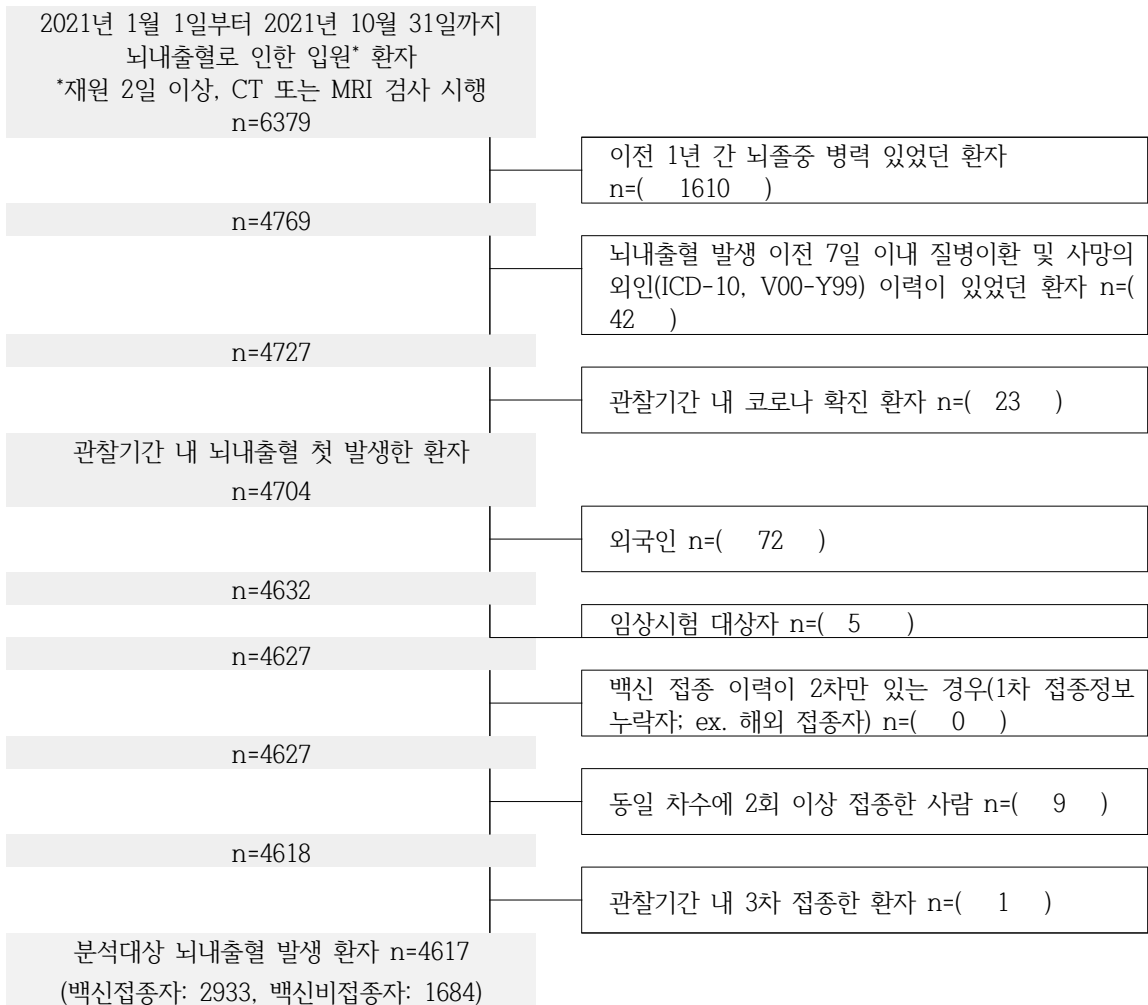


그림 4-3-10. 뇌내 출혈 연구대상자 선정 Flow chart

○ 뇌내출혈 발생 환자의 인구학적 특성

- 2021년 1월부터 10월까지 뇌내출혈이 발생한 환자 4,617명의 인구학적 특성은 아래 표와 같았음.

표 4-3-20. 뇌내출혈 발생 환자에서 코로나19백신 접종한 경우와 접종하지 않은 경우의 인구학적 특성

Characteristics	Total(%)	Vaccinated case(%)	Non-Vaccinated case(%)
Total	4617	2933	1684
Age			
18-29	62(1.34%)	40(1.36%)	22(1.31%)
30-49	957(20.73%)	543(18.51%)	414(24.58%)
50-64	1826(39.55%)	1187(40.47%)	639(37.95%)
65-74	855(18.52%)	570(19.43%)	285(16.92%)
Over 75	917(19.86%)	593(20.22%)	324(19.24%)
Gender			
Male	1673(36.24%)	1047(35.70%)	626(37.17%)
Female	2944(63.76%)	1886(64.30%)	1058(62.83%)
Comorbidities			
Hypertension	1869(40.48%)	1237(42.18%)	632(37.53%)
Diabetes mellitus	851(18.43%)	573(19.54%)	278(16.51%)
Hyperlipidemia	1796(38.90%)	1198(40.85%)	598(35.51%)
Atrial fibrillation	81(1.75%)	47(1.60%)	34(2.02%)
Charlson comorbidity index			
0-4	4343(94.07%)	2775(94.61%)	1568(93.11%)
5 +	274(5.93%)	158(5.39%)	116(6.89%)
Type of vaccination			
AstraZeneca	255(5.52%)	255(8.69%)	-
AstraZeneca-AstraZeneca	740(16.03%)	740(25.23%)	-
AstraZeneca-Pfizer	74(1.60%)	74(2.52%)	-
Janssen	51(1.10%)	51(1.74%)	-
Moderna	126(2.73%)	126(4.30%)	-
Moderna-Moderna	272(5.89%)	272(9.27%)	-
Pfizer	200(4.33%)	200(6.82%)	-
Pfizer-AstraZeneca	1(0.02%)	1(0.03%)	-
Pfizer-Pfizer	1214(26.29%)	1214(41.39%)	-
Vaccine doses			
1 st dose only	632(13.69%)	632(21.55%)	-
2 nd dose	2301(49.84%)	2301(78.45%)	-

- 뇌내출혈 발생 환자의 연령 분포는 백신접종군에서 50-64세가 1,187명 (40.47%)으로 가장 많았으며, 75세 이상이 593명 (20.22%), 65-74세가 570명 (19.43%) 순으로 나타남. 백신비접종군에서는 50-64세가 639명 (37.95%), 30-49세가 414명 (24.58%), 75세 이상이 324명 (19.24%) 순으로 나타나 백신접종군에서 50세 이상 연령층의 비율이 더 높았음.
- 뇌내출혈 발생 환자의 성별 분포는 백신접종군에서 여성이 64.30%, 백신비접종군에

서 62.83%로, 두 군 모두 여성의 비율이 높게 나타남.

- 동반질환에 따라 보았을 때, 두 군 간 큰 차이는 없었으나 고혈압, 당뇨병, 고지혈증의 유병률은 백신비접종군에 비해 백신접종군에서 다소 높았으며, 심방세동의 유병률은 백신비접종군에서 근소하게 더 높았음. 찰슨동반질환지수에서는 5점 이상인 환자가 백신접종군과 비접종군에서 각각 5.39%, 6.89%로 나타남.
- 백신 종류별로 보았을 때, 백신접종군의 경우 화이자백신-화이자백신 접종을 실시한 사람이 1,214명 (41.39%)으로 가장 많았고, 아스트라제네카백신-아스트라제네카백신 접종을 실시한 사람이 740명 (25.23%)으로 그 뒤를 이었음.

표 4-3-21. 뇌내출혈 발생 환자에서 위험구간(접종 후 1-28일) 내에 발생한 경우와 대조구간 내에 발생한 경우의 인구학적 특성

Characteristics	Total(%)	Events in risk period(%)	Events in control period(%)
Total	4617	598	4019
Age			
18-29	62(1.34%)	15(2.51%)	47(1.17%)
30-49	957(20.73%)	107(17.89%)	850(21.15%)
50-64	1826(39.55%)	247(41.30%)	1579(39.29%)
65-74	855(18.52%)	118(19.73%)	737(18.34%)
Over 75	917(19.86%)	111(18.56%)	806(20.05%)
Gender			
Male	1673(36.24%)	194(32.44%)	1479(36.80%)
Female	2944(63.76%)	404(67.56%)	2540(63.20%)
Comorbidities			
Hypertension	1869(40.48%)	248(41.47%)	1621(40.33%)
Diabetes mellitus	851(18.43%)	111(18.56%)	740(18.41%)
Hyperlipidemia	1796(38.90%)	237(39.63%)	1559(38.79%)
Atrial fibrillation	81(1.75%)	10(1.67%)	71(1.77%)
Charlson comorbidity index			
0-4	4343(94.07%)	564(94.31%)	3779(94.03%)
5 +	274(5.93%)	34(5.69%)	240(5.97%)
Type of vaccination			
AstraZeneca	255(5.52%)	77(12.88%)	178(4.43%)
AstraZeneca-AstraZeneca	740(16.03%)	139(23.24%)	601(14.95%)
AstraZeneca-Pfizer	74(1.60%)	20(3.34%)	54(1.34%)
Janssen	51(1.10%)	6(1.00%)	45(1.12%)
Moderna	126(2.73%)	34(5.69%)	92(2.29%)
Moderna-Moderna	272(5.89%)	41(6.86%)	231(5.75%)
Pfizer	200(4.33%)	118(19.73%)	82(2.04%)
Pfizer-AstraZeneca	1(0.02%)	1(0.17%)	-
Pfizer-Pfizer	1214(26.29%)	162(27.09%)	1052(26.18%)
Vaccine doses			
1 st dose only	2316(50.16%)	235(39.30%)	2081(51.78%)
2 nd dose	2301(49.84%)	363(60.70%)	1938(48.22%)

- 뇌내출혈 발생 환자의 연령 분포는 위험구간 내 발생한 경우와 대조구간 내 발생한 경우 모두 50-64세가 각각 247명 (41.30%), 1579명 (39.29%)로 가장 많았으며, 나머지 연령대의 분포에서도 두 구간 간에 뚜렷한 차이를 보이지는 않았음.
- 뇌내출혈 발생 환자의 성별 분포는 위험구간에 발생한 경우 여성의 비율이 67.56%, 대조구간에 발생한 경우 63.20%로 나타남.
- 고혈압, 당뇨병, 고지혈증, 심방세동의 유병률은 위험구간에 뇌내출혈이 발생한 경우와 대조구간에 발생한 경우에서 비슷하였음. 칼슘동반질환지수에서도 두 구간에서 비슷한 분포를 보임.
- 백신 종류별로 보았을 때, 위험구간에 뇌내출혈이 발생한 경우에는 화이자백신-화이자백신 접종을 실시한 사람이 162명 (27.09%)으로 가장 많았고, 아스트라제네카백신-아스트라제네카백신 접종을 실시한 사람이 139명 (23.24%), 화이자백신 1회 접종만 실시한 사람이 118명 (19.73%)으로 그 뒤를 이었음. 대조구간에 뇌내출혈이 발생한 경우에는 화이자백신-화이자백신 접종을 실시한 사람이 1052명 (26.18%)으로 마찬가지로 가장 많았으며 아스트라제네카-아스트라제네카백신 접종을 실시한 사람이 601명 (14.95%), 모더나-모더나백신 접종을 실시한 사람이 231명 (5.75%) 순으로 나타남.

○ 코로나19 백신 접종 및 뇌내출혈 발생 시기 분포

- 2021년 1월 1일을 0일로 하여 10월 31일까지의 코로나19 백신 접종 및 뇌내출혈 발생 시기의 분포는 아래와 같았음.

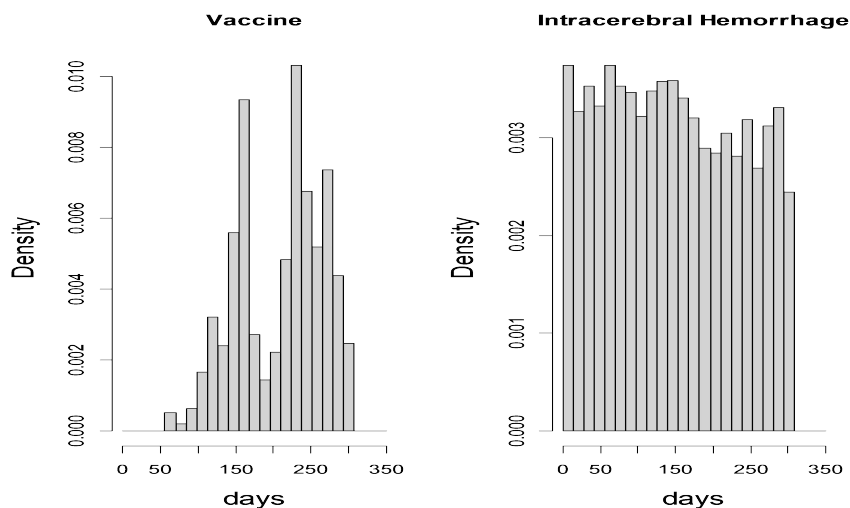


그림 4-3-11. 코로나19 백신 접종 및 뇌내출혈 발생 시기 분포

- 코로나19 백신 1차 및 2차 접종시기를 기준으로 뇌내출혈 발생까지의 시간간격을 확인하였을 때 백신 접종 직전 기간에는 뇌내출혈 발생이 급격히 감소하는 양상을 보였음.

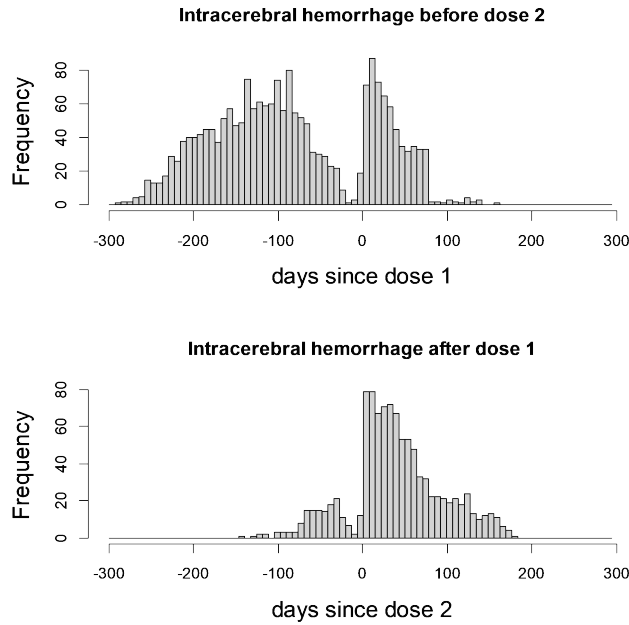


그림 4-3-12. 코로나19 백신 접종과 뇌내출혈 발생 간 시간간격

○ 뇌내출혈 발생 후 시간에 따른 사망

- 2021년 1월 1일을 기준으로 뇌내출혈 발생까지의 기간을 사분위수로 나누어 각각에서 뇌내출혈 발생 이후 시간에 따른 사망을 확인하였음. 그 결과 뇌내출혈 발생일 직후에 사망이 가장 높았고 이후로 갈수록 사망률이 낮아지는 양상을 보였으며 이는 뇌내출혈 관련 단기간 사망이 증가하였음을 시사함.

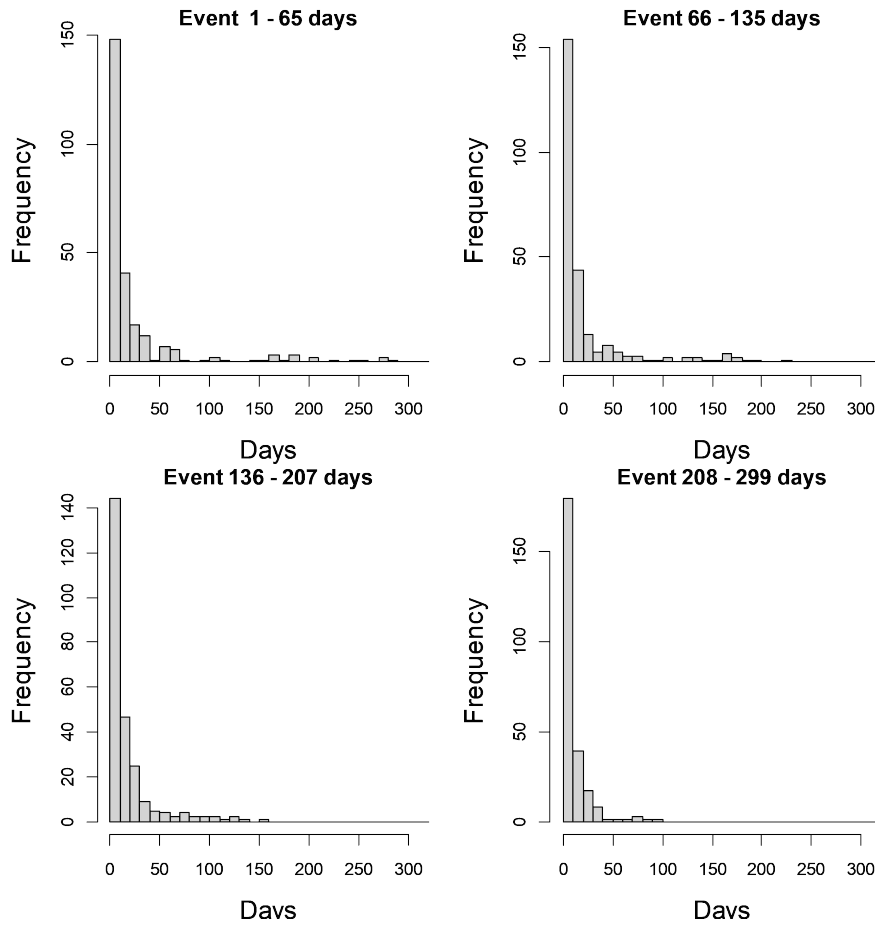


그림 4-3-13. 뇌내출혈 발생으로부터 사망까지의 간격

- 뇌내출혈 발생일로부터 이후의 risk period를 0-7일, 8-14일, 15-28일, 29-60일, 61-90일로 나누어 SCCS 분석을 통해 사망과의 관련성을 확인하였음. 그 결과 뇌내출혈 발생일로부터 60일까지 사망의 위험이 유의하게 높음을 확인함.

표 4-3-22. 뇌내출혈 발생으로부터 시간 간격에 따른 사망발생

Risk period (days)	Events	Relative Incidence (95% CI)
control period	154	-
0 to 7 days	535	47.86 (23.00-99.60)
8 to 14 days	189	20.05 (9.82-40.94)
15 to 28 days	157	8.67 (4.39-17.12)
29 to 60 days	89	2.42 (1.31-4.48)
61 to 90 days	38	1.21 (0.67-2.18)

○ 뇌내출혈 관련 사망을 고려한 modified SCCS 분석결과

- 위의 결과를 바탕으로 뇌내출혈 발생 이후 백신접종의 지연 또는 취소가 일어남을 가정(event-dependent exposure)하면서 모든 사망을 무시하고 연구기간종료시점(2021년 10월 31일)까지 추적관찰을 지속하는 분석(Model 1), 기존의 사망시점에 추적관찰을 종료하는 분석(Model 2), 뇌내출혈 발생일로부터 60일까지의 뇌내출혈 관련 사망에 대해서는 사망을 무시하고 연구기간종료시점까지 추적관찰을 지속하는 분석 (Model 3)을 수행하였음.
- 이때 백신접종 당일에 발생한 뇌내출혈의 경우 백신 접종과의 전후관계를 확인하기 어려우므로 위험구간 및 대조구간으로 포함하지 않고 따로 확인하였음.

표 4-3-23. 뇌내출혈 관련 사망을 고려한 modified SCCS 분석결과

Risk-period	Events	Model 1	Model 2	Model 3
		Relative incidence (95% CI)	Relative incidence (95% CI)	Relative incidence (95% CI)
Control period	4016	1 (ref)	1 (ref)	1 (ref)
Dose 1:				
Day 0	2	0.14 (0.04-0.57)	0.08 (0.02-0.34)	0.14 (0.04-0.57)
Days 1 to 28	303	0.82 (0.72-0.94)	0.55 (0.46-0.65)	0.83 (0.72-0.95)
Dose 2:				
Day 0	2	0.15 (0.04-0.61)	0.10 (0.03-0.41)	0.15 (0.04-0.61)
Day 1 to 28	294	0.87 (0.75-1.02)	0.66 (0.55-0.78)	0.88 (0.75-1.02)
Both doses:				
Day 0	4	0.14 (0.05-0.39)	0.09 (0.03-0.23)	0.15 (0.05-0.39)
Days 1 to 28	597	0.83 (0.74-0.94)	0.56 (0.48-0.66)	0.84 (0.74-0.95)

- Model 1에서는 코로나19 백신 1차 접종과 뇌내출혈 발생 간의 관련성은 IRR 0.82 (95% CI, 0.72-0.94)로 유의한 위험의 감소를 보였고, 2차 접종과의 관련성은 IRR 0.87 (95% CI, 0.75-1.02)로 유의하지 않았음. 1차 접종과 2차 접종의 효과 간에 유의한 차이가 없어 (p-value=0.49) 통합된 효과를 평가하였을 때 IRR 0.83 (95% CI, 0.74-0.94)로 유의한 위험의 감소가 나타남. 사망 시점에 추적관찰을 종료한 Model 2에서는 코로나19 백신과 뇌내출혈 간의 관련성이 IRR 0.56 (95%CI 0.48-0.66)로 보호효과를 갖는 것으로 나타남. 뇌내출혈과 관련있는 것으로 보이는 60일 내 사망은 무시하고 그 이후 발생한 사망에 대해서만 사망시점에 추적관찰을 종료한 Model 3에서는 IRR 0.84 (95% CI, 0.74-0.95)로 보호효과를 가지는 것으로 나타남.
- 최종 모형인 Model 3을 이용하여 연령군, 성별, 동반질환(고혈압, 당뇨병, 고지혈증, 심방세동) 유무, 찰슨동반질환지수, 접종백신 종류에 따라 소그룹분석을 수행하였음.

○ 소그룹분석 결과

표 4-3-24. 뇌내출혈 관련 사망을 고려한 modified SCCS 소그룹분석 결과

Characteristics	Events in risk period	Events in control period	Dose 1: Relative incidence (95% CI)	Dose 2: Relative incidence (95% CI)	Both doses: Relative incidence (95% CI)
Age					
18-29	15	47	5.92 (1.96-17.87)	8.91 (1.01-78.32)	6.21 (2.12-18.22)
30-49	107	850	0.79 (0.54-1.16)	0.76 (0.45-1.28)	0.80 (0.54-1.17)
50-64	247	1579	0.85 (0.68-1.05)	0.84 (0.64-1.09)	0.85 (0.70-1.03)
65-74	118	737	0.80 (0.55-1.15)	0.95 (0.67-1.36)	0.87 (0.67-1.13)
Over 75	111	806	0.75 (0.54-1.05)	0.86 (0.63-1.18)	0.79 (0.60-1.04)
Gender					
Male	194	1479	0.77 (0.60-0.99)	0.79 (0.59-1.06)	0.76 (0.61-0.96)
Female	404	2540	0.85 (0.72-1.01)	0.92 (0.77-1.10)	0.87 (0.76-1.01)
Comorbidities					
Hypertension	248	1621	0.72 (0.58-0.90)	0.83 (0.67-1.04)	0.75 (0.63-0.89)
Diabetes mellitus	111	740	0.62 (0.44-0.87)	0.96 (0.71-1.31)	0.75 (0.58-0.96)
Hyperlipidemia	237	1559	0.66 (0.53-0.83)	0.86 (0.69-1.08)	0.73 (0.60-0.87)
Atrial fibrillation	10	71	1.26 (0.44-3.63)	1.16 (0.43-3.15)	1.21 (0.54-2.70)
Charlson comorbidity index					
0-4	564	3779	0.82 (0.71-0.95)	0.85 (0.73-1.00)	0.83 (0.73-0.94)
5 +	34	240	0.91 (0.49-1.67)	1.21 (0.71-2.04)	1.05 (0.68-1.61)
Type of vaccination					
AstraZeneca	216	779	0.68 (0.54-0.85)	0.71 (0.55-0.92)	0.69 (0.57-0.83)
Pfizer	280	1134	0.71 (0.58-0.87)	0.75 (0.60-0.93)	0.72 (0.61-0.86)

* 백신접종 당일은 위험구간 및 대조구간에서 제외

- 기저특성에 따른 소그룹분석 결과, 18-29세 연령에서는 1차접종과 2차접종 후 각각의 위험구간에서의 뇌내출혈 발생위험이 모두 유의하게 높아지는 것으로 나타났으며, 1차접종과 2차접종을 통합하여 확인하였을 때에도 위험구간에서의 위험이 대조구간 대비 6.21 배 (95% CI, 2.12-18.22)로 유의한 위험 증가가 나타남. 이외에 다른 연령군에서는 위험구간에서의 위험 증가가 나타나지 않았으며,

다른 특성별로 보았을 때 남성, 고혈압 동반, 당뇨병 동반, 고지혈증 동반, 찰슨 동반질환지수 4 미만, 아스트라제네카 백신 접종, 화이자 백신 접종 등의 소그룹에서는 대조구간 대비 위험구간에서의 뇌내출혈 발생 위험이 유의하게 낮아지는 것으로 나타남.

- 이후 위험구간의 길이를 조정하면서 위험구간 내 뇌내출혈의 발생위험을 확인하는 민감도 분석을 수행하였음.

○ 민감도 분석 결과

표 4-3-25. 뇌내출혈에 대한 modified SCCS의 Sensitivity risk window analysis 결과

Risk window	Events		Relative incidence (95% CI)	
	Control interval	Risk interval	Control interval	Risk interval
35 days	3879	734	1 (ref)	0.86 (0.76-0.97)
28 days	4016	597	1 (ref)	0.84 (0.74-0.95)
21 days	4154	459	1 (ref)	0.84 (0.74-0.95)
14 days	4294	319	1 (ref)	0.89 (0.78-1.02)
7 days	4455	158	1 (ref)	0.89 (0.75-1.06)

* 백신접종 당일은 위험구간 및 대조구간에서 제외

* 1,2차 접종에 대한 Combined effect 결과임

- 위험구간을 조정하면서 각각의 대조구간 대비 위험구간 내 뇌내출혈 발생위험을 확인한 결과 전체적으로 비슷한 수준에서 위험이 감소하는 경향이 나타남. Risk interval을 35일, 21일로 설정했을 때에는 28일 Risk interval에서와 마찬가지로 위험 감소의 통계적 유의성이 확인됨.

■ 지주막하출혈

○ 연구대상자 선정

- 2021년 1월 1일부터 2021년 10월 31일까지 지주막하출혈로 2일 이상 입원하여 입원 기간 내 CT 또는 MRI 검사를 시행한 환자는 12,973명이었음.
- 대상자 중 입원 이전 1년 간 뇌졸중으로 진단받은 환자, 지주막하출혈 발생 이전 7일 이내에 질병이환 및 사망의 외인 이력이 있었던 환자, 관찰기간 내 코로나19 확진 환자를 제외한 관찰기간 내 지주막하출혈이 처음 발생한 환자는 8,680명 이었으며, 이중 외국인, 코로나19 백신 임상시험 참가자, 코로나19 백신 1차 접종정보 누락자, 동일 차수에 2회 이상 접종자, 코로나19 백신 3차 접종 완료자를 제외한 8,519명을 지주막하출혈 분석대상자로 포함하였음. 이 중 코로나19 백신접종자는 5,217명, 비접종자는 3,302명이었음.

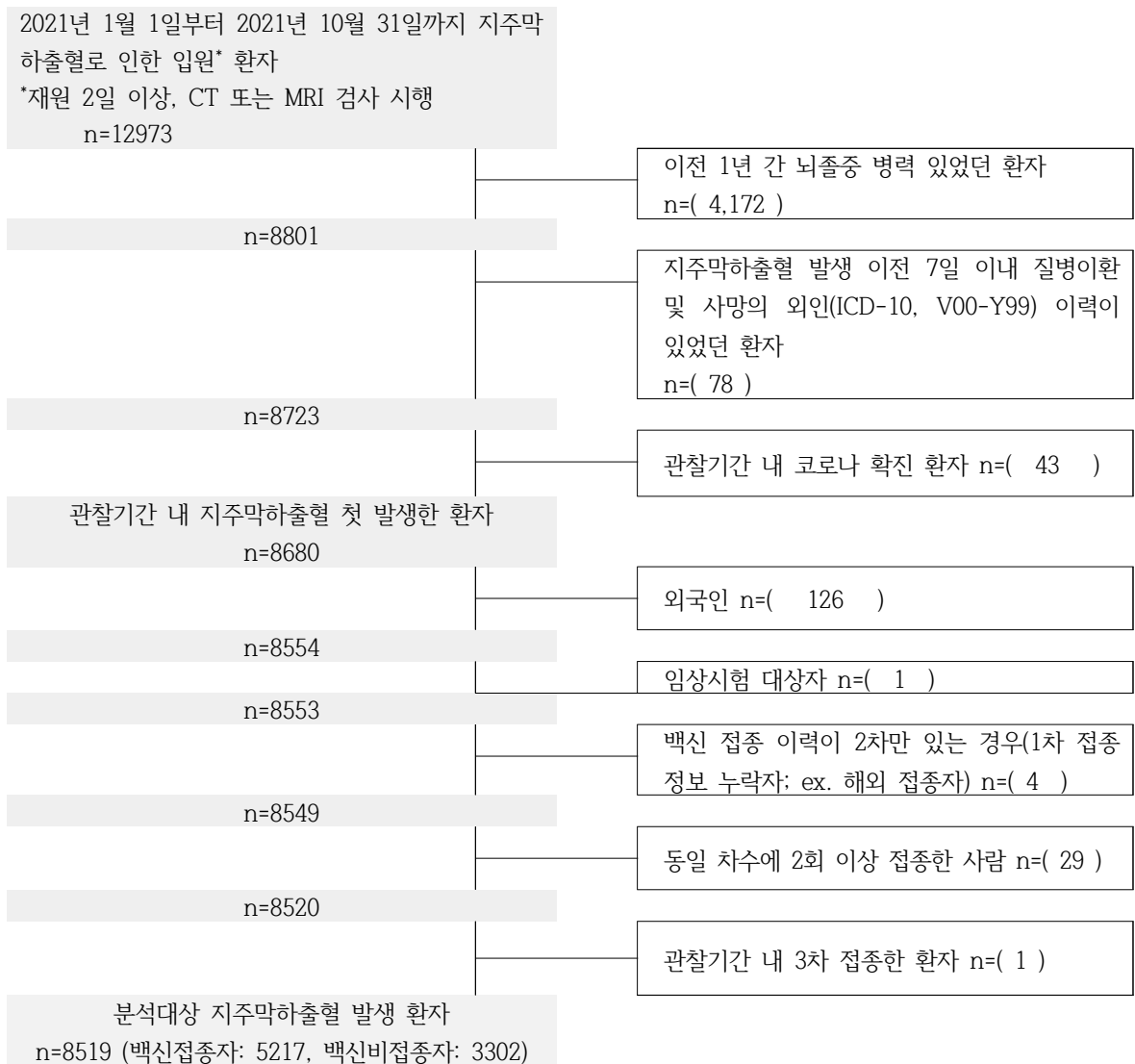


그림 4-3-14. 지주막하출혈 연구대상자 선정 Flow chart

○ 지주막하출혈 발생 환자의 인구학적 특성

- 2021년 1월부터 10월까지 지주막하출혈이 발생한 환자 8,519명의 인구학적 특성은 아래 표와 같았음.

표 4-3-26. 지주막하출혈 발생 환자에서 코로나19백신 접종한 경우와 접종하지 않은 경우의 인구학적 특성

Characteristics	Total(%)	Vaccinated case(%)	Non-Vaccinated case(%)
Total	8519	5217	3302
Age			
18-29	103(1.21%)	57(1.09%)	46(1.39%)
30-49	1206(14.16%)	639(12.25%)	567(17.17%)
50-64	2799(32.86%)	1730(33.16%)	1069(32.37%)
65-74	1626(19.09%)	1056(20.24%)	570(17.26%)
Over 75	2785(32.69%)	1735(33.26%)	1050(31.80%)
Gender			
Male	4612(54.14%)	2865(54.92%)	1747(52.91%)
Female	3907(45.86%)	2352(45.08%)	1555(47.09%)
Comorbidities			
Hypertension	3998(46.93%)	2504(48.00%)	1494(45.25%)
Diabetes mellitus	2337(27.43%)	1451(27.81%)	886(26.83%)
Hyperlipidemia	3574(41.95%)	2329(44.64%)	1245(37.70%)
Atrial fibrillation	462(5.42%)	279(5.35%)	183(5.54%)
Charlson comorbidity index			
0-4	7543(88.54%)	4652(89.17%)	2891(87.55%)
5 +	976(11.46%)	565(10.83%)	411(12.45%)
Type of vaccination			
AstraZeneca	443(5.20%)	443(8.49%)	-
AstraZeneca-AstraZeneca	1533(18.00%)	1533(29.38%)	-
AstraZeneca-Pfizer	127(1.49%)	127(2.43%)	-
Janssen	77(0.90%)	77(1.48%)	-
Moderna	215(2.52%)	215(4.12%)	-
Moderna-Moderna	343(4.03%)	343(6.57%)	-
Pfizer	358(4.20%)	358(6.86%)	-
Pfizer-AstraZeneca	1(0.01%)	1(0.02%)	-
Pfizer-Pfizer	2120(24.89%)	2120(40.64%)	-
Vaccine doses			
1 st dose only	1093(12.83%)	1093(20.95%)	-
2 nd dose	4124(48.41%)	4124(79.05%)	-

- 지주막하출혈 발생 환자의 연령 분포는 백신접종군에서 75세 이상이 1735명 (33.26%)로 가장 많았으며, 50-64세가 1730명 (33.16%), 65-74세가 1056명 (20.24%) 순으로 나타남. 백신비접종군에서는 50-64세가 1069명 (32.37%), 75세 이상이 1050명 (31.80%), 65-74세가 570명 (17.26%) 순으로 나타나 백신비접종군에 비해 접종군에서 50세 이상 연령층의 비율이 다소 높았으나 전체적으로 두 군 간 연령 분포는 유사하였음.
- 지주막하출혈 발생 환자의 성별 분포는 백신접종군에서 남성이 54.92%, 백신비접종

군에서 52.91%로 나타남.

- 동반질환의 유병률은 대부분 두 군 간에 유사하였으나, 고지혈증의 유병률은 백신 접종군에서 44.64%로 비접종군의 37.70%에 비해 다소 높았음. 찰슨동반질환지수에서도 두 군 간 큰 차이는 없었으며 5점 이상인 환자의 비율이 백신접종군과 비접종군에서 각각 10.83%, 12.45%로 나타남.
- 백신 종류별로 보았을 때, 백신접종군의 경우 화이자백신-화이자백신 접종을 실시한 사람이 2120명 (40.64%)으로 가장 많았고, 아스트라제네카백신-아스트라제네카백신 접종을 실시한 사람이 1533명 (29.38%)으로 그 뒤를 이었음.

표 4-3-27. 지주막하출혈 발생 환자에서 위험구간(접종 후 1-28일) 내에 발생한 경우와 대조구간 내에 발생한 경우의 인구학적 특성

Characteristics	Total(%)	Events in risk period(%)	Events in control period(%)
Total	8519	1068	7451
Age			
18-29	103(1.21%)	18(1.69%)	85(1.14%)
30-49	1206(14.16%)	129(12.08%)	1077(14.45%)
50-64	2799(32.86%)	348(32.58%)	2451(32.89%)
65-74	1626(19.09%)	228(21.35%)	1398(18.76%)
Over 75	2785(32.69%)	345(32.30%)	2440(32.75%)
Gender			
Male	4612(54.14%)	578(54.12%)	4034(54.14%)
Female	3907(45.86%)	490(45.88%)	3417(45.86%)
Comorbidities			
Hypertension	3998(46.93%)	510(47.75%)	3488(46.81%)
Diabetes mellitus	2337(27.43%)	311(29.12%)	2026(27.19%)
Hyperlipidemia	3574(41.95%)	506(47.38%)	3068(41.18%)
Atrial fibrillation	462(5.42%)	65(6.09%)	397(5.33%)
Charlson comorbidity index			
0-4	7543(88.54%)	941(88.11%)	6602(88.61%)
5 +	976(11.46%)	127(11.89%)	849(11.39%)
Type of vaccination			
AstraZeneca	443(5.20%)	134(12.55%)	309(4.15%)
AstraZeneca-AstraZeneca	1533(18.00%)	241(22.57%)	1292(17.34%)
AstraZeneca-Pfizer	127(1.49%)	35(3.28%)	92(1.23%)
Janssen	77(0.90%)	10(0.94%)	67(0.90%)
Moderna	215(2.52%)	55(5.15%)	160(2.15%)
Moderna-Moderna	343(4.03%)	42(3.93%)	301(4.04%)
Pfizer	358(4.20%)	211(19.76%)	147(1.97%)
Pfizer-AstraZeneca	1(0.01%)	1(0.09%)	-
Pfizer-Pfizer	2120(24.89%)	339(31.74%)	1781(23.90%)
Vaccine doses			
1 st dose only	4395(51.59%)	410(38.39%)	3985(53.48%)
2 nd dose	4124(48.41%)	658(61.61%)	3466(46.52%)

- 지주막하출혈 발생 환자의 연령 분포는 위험구간 내 발생한 경우 50-64세가 348명 (32.58%)로 가장 많았고, 75세 이상이 345명 (32.30%), 65-74세가 228명 (21.35%) 순

으로 나타남. 대조구간에서 지주막하출혈이 발생한 경우에는 50-64세가 2451명 (32.89%)으로 가장 많았으며, 75세 이상이 2440명 (32.75%), 65-74세가 1398명 (18.76%) 순으로 나타남.

- 지주막하출혈 발생 환자의 성별 분포는 위험구간에 발생한 경우 남성의 비율이 54.12%, 대조구간에 발생한 경우 54.14%로 두 구간에서 비슷하였음.
- 고혈압, 당뇨병, 고지혈증, 심방세동의 유병률은 두 구간 간에 큰 차이는 없었으나 위험구간에 지주막하출혈이 발생한 경우에서 대조구간에 발생한 경우보다 다소 높았음. 찰슨동반질환지수에서도 두 구간 간에 큰 차이는 없었으며 5점 이상인 환자의 비율이 위험구간과 대조구간에 지주막하 출혈이 발생한 경우에서 각각 11.89%, 11.39%로 나타남.
- 백신 종류별로 보았을 때, 위험구간에 지주막하출혈이 발생한 경우에는 화이자백신-화이자백신 접종을 실시한 사람이 339명 (31.74%)으로 가장 많았고, 아스트라제네카백신-아스트라제네카백신 접종을 실시한 사람이 241명 (22.57%), 화이자백신 1회 접종만 실시한 사람이 211명 (19.76%) 순으로 나타남. 대조구간에 지주막하출혈이 발생한 경우에는 화이자백신-화이자백신 접종을 실시한 사람이 1781명 (23.90%)으로 마찬가지로 가장 많았으며 아스트라제네카-아스트라제네카백신 접종을 실시한 사람이 1292명 (17.34%), 아스트라제네카백신 1회 접종만 실시한 사람이 309명 (4.15%) 순으로 나타남.

○ 코로나19 백신 접종 및 지주막하출혈 발생 시기 분포

- 2021년 1월 1일을 0일로 하여 10월 31일까지의 코로나19 백신 접종 및 신지주막하출혈 발생 시기의 분포는 아래와 같았음.

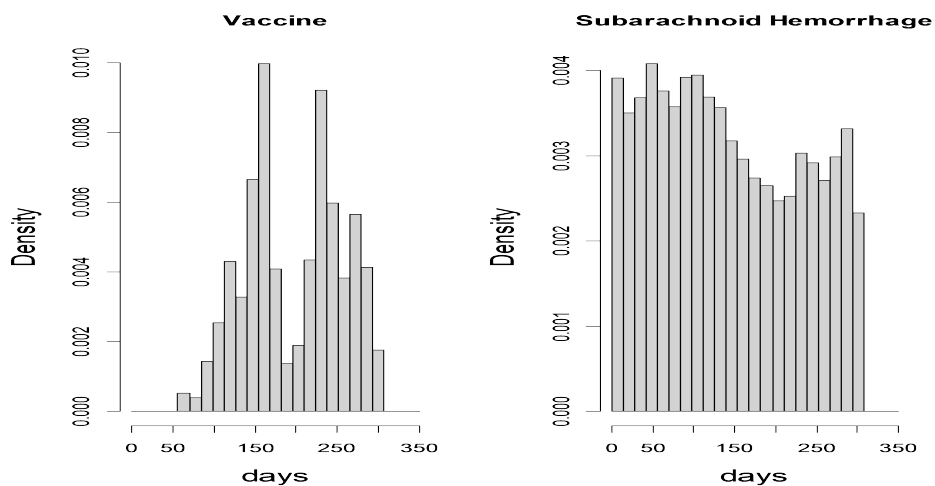


그림 4-3-15. 코로나19 백신 접종 및 지주막하출혈 발생 시기 분포

- 코로나19 백신 1차 및 2차 접종시기를 기준으로 지주막하출혈 발생까지의 시간간격을 확인하였을 때 백신 접종 직전 기간에는 지주막하출혈 발생이 급격히 감소하는 양상을 보였음.

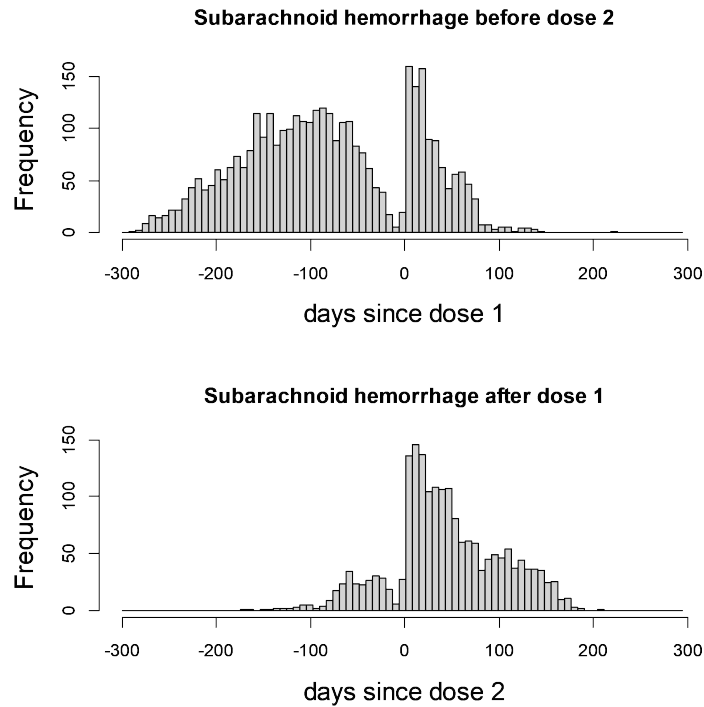


그림 4-3-16. 코로나19 백신 접종과 지주막하출혈 발생 간 시간간격

○ 지주막하출혈 발생 후 시간에 따른 사망

- 2021년 1월 1일을 기준으로 지주막하출혈 발생까지의 기간을 사분위수로 나누어 각각에서 지주막하출혈 발생 이후 시간에 따른 사망을 확인하였음. 그 결과 지주막하출혈 발생일 직후에 사망이 가장 높았고 이후로 갈수록 사망률이 낮아지는 양상을 보였으며 이는 지주막하출혈 관련 단기간 사망이 증가하였음을 시사함.

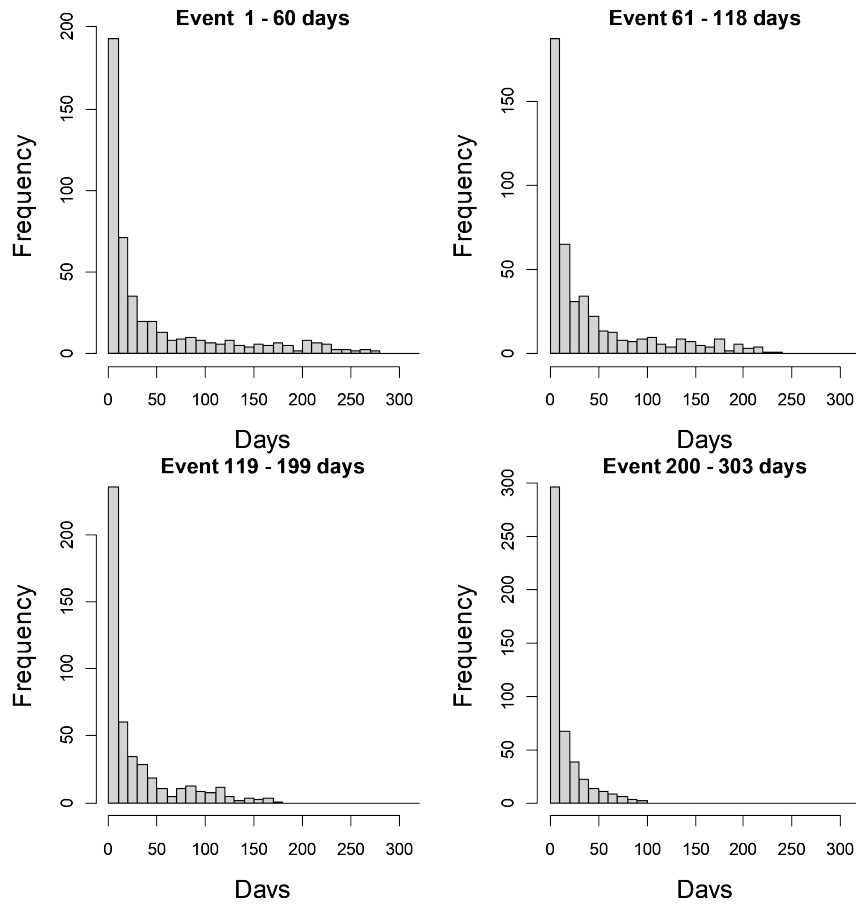


그림 4-3-17. 지주막하출혈 발생으로부터 사망까지의 간격

- 지주막하출혈 발생일로부터 이후의 risk period를 0-7일, 8-14일, 15-28일, 29-60일, 61-90일로 나누어 SCCS 분석을 통해 사망과의 관련성을 확인하였음. 그 결과 지주막하출혈 발생일로부터 60일까지 사망의 위험이 유의하게 높음을 확인함.

표 4-3-28. 지주막하출혈 발생으로부터 시간 간격에 따른 사망발생

Risk period (days)	Events	Relative Incidence (95% CI)
control period	664	-
0 to 7 days	769	15.44 (10.43-22.86)
8 to 14 days	292	6.97 (4.73-10.27)
15 to 28 days	273	3.45 (2.39-4.99)
29 to 60 days	298	1.89 (1.37-2.60)
61 to 90 days	127	1.04 (0.77-1.41)

○ 지주막하출혈 관련 사망을 고려한 modified SCCS 분석결과

- 위의 결과를 바탕으로 지주막하출혈 발생 이후 백신접종의 지연 또는 취소가 일어남을 가정(event-dependent exposure)하면서 모든 사망을 무시하고 연구기간종료시

점 (2021년 10월 31일)까지 추적관찰을 지속하는 분석(model 1), 기존의 사망시점에 추적관찰을 종료하는 분석(Model 2), 지주막하출혈 발생일로부터 60일까지의 지주막하출혈 관련 사망에 대해서는 사망을 무시하고 연구기간종료시점까지 추적관찰을 지속하는 분석 (Model 3)을 수행하였음.

- 이때 백신접종 당일에 발생한 지주막하출혈의 경우 백신 접종과의 전후관계를 확인하기 어려우므로 위험구간 및 대조구간으로 포함하지 않고 따로 확인하였음.

표 4-3-29. 지주막하출혈 관련 사망을 고려한 modified SCCS 분석결과

Risk-period	Events	Model 1	Model 2	Model 3
		Relative incidence (95% CI)	Relative incidence (95% CI)	Relative incidence (95% CI)
Control period	7,438	1 (ref)	1 (ref)	1 (ref)
Dose 1:				
Day 0	8	0.37 (0.19-0.75)	0.26 (0.13-0.51)	0.38 (0.19-0.76)
Days 1 to 28	543	1.02 (0.92-1.14)	0.78 (0.69-0.88)	1.04 (0.94-1.15)
Dose 2:				
Day 0	9	0.48 (0.25-0.92)	0.35 (0.19-0.67)	0.48 (0.25-0.94)
Day 1 to 28	521	1.08 (0.97-1.21)	0.89 (0.79-1.01)	1.09 (0.98-1.22)
Both doses:				
Day 0	17	0.42 (0.26-0.68)	0.29 (0.18-0.47)	0.42 (0.26-0.69)
Days 1 to 28	1,064	1.04 (0.95-1.14)	0.80 (0.72-0.89)	1.05 (0.97-1.15)

* Model 1: 모든 사망을 무시하고 연구기간종료시점 (2021년 10월 31일)까지 관찰

* Model 2: 사망 시점에 추적관찰을 종료하여 분석

* Model 3: 지주막하출혈 발생 이후 60일까지의 사망의 경우 무시하고, 그 이후에 발생한 사망에 대해서는 사망 시점에 추적관찰을 종료

- Model 1에서는 코로나19 백신 1차 접종 후 위험구간에서의 지주막하출혈 발생위험은 대조구간에서의 발생에 비해 IRR 1.02 (95% CI, 0.92-1.14)로 유의한 차이를 보이지 않았고, 2차 접종과의 관련성 또한 IRR 1.08 (95% CI, 0.97-1.21)로 유의하지 않았음. 1차 접종과 2차 접종의 효과 간에 유의한 차이가 없어 (p-value=0.41) 통합된 효과를 평가하였을 때 IRR 1.04 (95% CI, 0.95-1.14)로 유의한 관련성을 보이지 않았음. 사망 시점에 추적관찰을 종료한 Model 2에서는 코로나19 백신과 지주막하출혈 간의 관련성이 IRR 0.80 (95%CI 0.72-0.89)로 보호효과를 가지는 것으로 나타남. 지주막하출혈과 관련있는 것으로 보이는 60일 내 사망은 무시하고 그 이후 발생한 사망에 대해서만 사망시점에 추적관찰을 종료한 Model 3에서는 IRR 1.05 (95% CI, 0.97-1.15)로 유의한 관련성을 보이지 않았음.
- 최종 모형인 Model 3을 이용하여 연령군, 성별, 동반질환(고혈압, 당뇨병, 고지혈증, 심방세동) 유무, 찰슨동반질환지수, 접종백신 종류에 따라 소그룹분석을 수행하였음.

○ 소그룹분석 결과

표 4-3-30. 지주막하출혈 관련 사망을 고려한 modified SCCS 소그룹분석 결과

Characteristics	Events in risk period	Events in control period	Dose 1: Relative incidence (95% CI)	Dose 2: Relative incidence (95% CI)	Both doses: Relative incidence (95% CI)
Age					
18-29	18	85	1.13 (0.43-2.94)	1.97 (0.61-6.42)	1.22 (0.50-3.00)
30-49	129	1077	1.17 (0.83-1.67)	0.75 (0.46-1.21)	1.21 (0.87-1.69)
50-64	348	2451	0.97 (0.81-1.18)	1.03 (0.82-1.28)	0.98 (0.83-1.17)
65-74	228	1398	1.09 (0.85-1.41)	1.09 (0.83-1.43)	1.09 (0.89-1.33)
Over 75	345	2440	0.92 (0.77-1.11)	1.08 (0.90-1.30)	0.98 (0.84-1.13)
Gender					
Male	578	4034	1.01 (0.87-1.16)	1.18 (1.01-1.37)	1.05 (0.93-1.19)
Female	490	3417	1.07 (0.92-1.24)	1.01 (0.86-1.19)	1.05 (0.92-1.19)
Comorbidities					
Hypertension	510	3488	1.10 (0.95-1.27)	1.00 (0.86-1.17)	1.07 (0.95-1.20)
Diabetes mellitus	311	2026	1.13 (0.94-1.36)	1.02 (0.83-1.25)	1.10 (0.94-1.29)
Hyperlipidemia	506	3068	1.13 (0.97-1.31)	1.12 (0.96-1.31)	1.13 (0.99-1.28)
Atrial fibrillation	65	397	1.29 (0.87-1.91)	1.02 (0.66-1.57)	1.18 (0.85-1.63)
Charlson comorbidity index					
0-4	941	6602	1.01 (0.91-1.13)	1.12 (1.00-1.26)	1.04 (0.95-1.15)
5 +	127	849	1.29 (0.96-1.72)	0.94 (0.67-1.31)	1.16 (0.90-1.48)
Type of vaccination					
AstraZeneca	375	1601	0.93 (0.81-1.08)	1.04 (0.90-1.21)	0.96 (0.85-1.09)
Pfizer	550	1928	0.91 (0.77-1.08)	0.93 (0.76-1.13)	0.91 (0.79-1.05)

* 백신접종 당일은 위험구간 및 대조구간에서 제외

- 기저특성에 따른 소그룹분석 결과 대부분의 소그룹에서 코로나19 백신과 지주막하출혈 간의 관련성은 유의하지 않은 것으로 나타남. 남성에서 2차접종 후 위험구간에서의 지주막하출혈 발생위험이 대조구간 대비 1.18배 (95% CI, 1.01-1.37)로 근소하게 증가하는 것으로 나타났으나 1차접종과 2차접종을 통합하여 확인하였을 때는 유의하지 않았음.
- 이후 위험구간의 길이를 조정하면서 위험구간 내 지주막하출혈의 발생위험을 확인하는 민감도 분석을 수행하였음.

○ 민감도 분석 결과

표 4-3-31. 지주막하출혈에 대한 modified SCCS의 Sensitivity risk window analysis 결과

Risk window	Events		Relative incidence (95% CI)	
	Control interval	Risk interval	Control interval	Risk interval
35 days	7243	1259	1 (ref)	1.03 (0.94-1.13)
28 days	7438	1064	1 (ref)	1.05 (0.97-1.15)
21 days	7632	870	1 (ref)	1.11 (1.02-1.22)
14 days	7934	568	1 (ref)	1.02 (0.93-1.13)
7 days	8216	286	1 (ref)	1.01 (0.89-1.15)

* 백신접종 당일은 위험구간 및 대조구간에서 제외

* 1,2차 접종에 대한 Combined effect 결과임

- Risk interval을 21일로 조정했을 때에는 코로나19백신과 지주막하출혈 간의 관련성이 IRR 1.11 (95% CI, 1.02-1.22)로 Risk interval을 28일로 설정했을 때와 달리 위험구간에서 지주막하출혈의 유의한 위험의 증가가 나타남. 이외에 35일, 28일, 14일, 7일 위험구간에서는 비슷한 수준의 상대위험도로 코로나19백신과 지주막하출혈 발생간에 유의한 관련성을 보이지 않았음.

■ 허혈성 뇌졸중

○ 연구대상자 선정

- 2021년 1월 1일부터 2021년 10월 31일까지 뇌경색으로 2일 이상 입원하여 입원기간 내 CT 또는 MRI 검사를 시행한 환자는 66,390명이었음.
- 대상자 중 입원 이전 1년 간 뇌졸중으로 진단받은 환자, 뇌경색 발생 이전 7일 이내에 질병이환 및 사망의 외인 이력이 있었던 환자, 관찰기간 내 코로나19 확진 환자를 제외한 관찰기간 내 뇌경색이 처음 발생한 환자는 48,560명 이었으며, 이중 외국인, 코로나19 백신 임상시험 참가자, 코로나19 백신 1차 접종정보 누락자, 동일 차수에 2회 이상 접종자, 코로나19 백신 3차 접종 완료자를 제외한 47,427명을 뇌경색 분석 대상으로 포함하였음. 이 중 코로나19 백신접종자는 36,747명, 비접종자는 10,680명이었음.

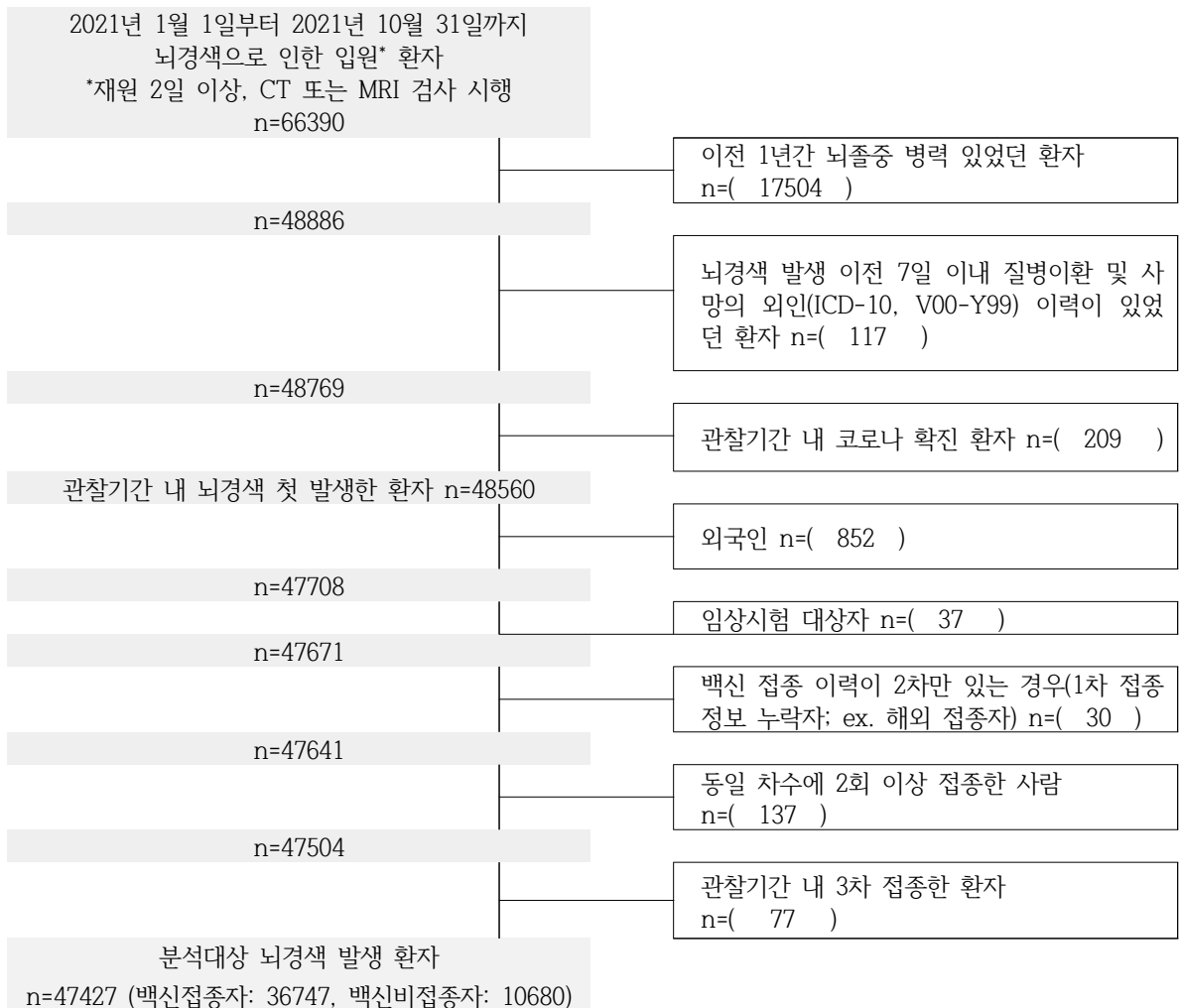


그림 4-3-18. 뇌경색 연구대상자 선정 Flow chart

○ 뇌경색 발생 환자의 인구학적 특성

- 2021년 1월부터 10월까지 뇌경색이 발생한 환자 47,427명의 인구학적 특성은 아래 표와 같았음.

표 4-3-32. 뇌경색 발생 환자에서 코로나19백신 접종한 경우와 접종하지 않은 경우의 인구학적 특성

Characteristics	Total(%)	Vaccinated case(%)	Non-Vaccinated case(%)
Total	47427	36747	10680
Age			
18-29	180(0.38%)	113(0.31%)	67(0.63%)
30-49	2804(5.91%)	1834(4.99%)	970(9.08%)
50-64	12012(25.33%)	9343(25.43%)	2669(24.99%)
65-74	11549(24.35%)	9499(25.85%)	2050(19.19%)
Over 75	20882(44.03%)	15958(43.43%)	4924(46.10%)
Gender			
Male	27510(58.00%)	21723(59.12%)	5787(54.19%)
Female	19917(42.00%)	15024(40.88%)	4893(45.81%)
Comorbidities			
Hypertension	28046(59.14%)	22006(59.89%)	6040(56.55%)
Diabetes mellitus	16769(35.36%)	13123(35.71%)	3646(34.14%)
Hyperlipidemia	22629(47.71%)	17999(48.98%)	4630(43.35%)
Atrial fibrillation	3452(7.28%)	2482(6.75%)	970(9.08%)
Charlson comorbidity index			
0-4	41685(87.89%)	32416(88.21%)	9269(86.79%)
5 +	5742(12.11%)	4331(11.79%)	1411(13.21%)
Type of vaccination			
AstraZeneca	1899(4.00%)	1899(5.17%)	-
AstraZeneca-AstraZeneca	12422(26.19%)	12422(33.80%)	-
AstraZeneca-Pfizer	525(1.11%)	525(1.43%)	-
Janssen	367(0.77%)	367(1.00%)	-
Moderna	816(1.72%)	816(2.22%)	-
Moderna-Moderna	1701(3.59%)	1701(4.63%)	-
Pfizer	1649(3.48%)	1649(4.49%)	-
Pfizer-AstraZeneca	1(0.00%)	1(0.00%)	-
Pfizer-Pfizer	17367(36.62%)	17367(47.26%)	-
Vaccine doses			
1 st dose only	4731(9.98%)	4731(12.87%)	-
2 nd dose	32016(67.51%)	32016(87.13%)	-

- 뇌경색 발생 환자의 연령 분포는 백신접종군에서 75세 이상이 15,958명 (43.43%)로 가장 많았으며, 65-74세가 9,499명 (25.85%), 50-64세가 9,343명 (25.43%) 순으로 나타남. 백신비접종군에서는 75세 이상이 4,924명 (46.10%), 50-64세가 2,669명 (24.99%), 65-74세가 2,050명 (19.19%) 순으로 나타남.
- 뇌경색 발생 환자의 성별 분포는 백신접종군에서 남성이 59.12%, 백신비접종군에서 54.19%로, 비접종군에 비해 접종군에서 남성의 비율이 다소 높았음.
- 고혈압, 당뇨병, 고지혈증의 유병률은 백신비접종군에 비해 백신접종군에서 약간 높

았으며, 심방세동의 유병률은 백신비접종군에서 더 높았음. 찰슨동반질환지수에서는 백신비접종군에서 5점 이상인 환자가 13.21%로 백신접종군의 11.79%에 비해 근소하게 높았음.

- 백신 종류별로 보았을 때, 백신접종군의 경우 화이자백신-화이자백신 접종을 실시한 사람이 17,367명 (47.26%)으로 가장 많았고, 아스트라제네카백신-아스트라제네카백신 접종을 실시한 사람이 12,422명 (33.80%)으로 두 번째로 많았음.

표 4-3-33. 뇌경색 발생 환자에서 위험구간(접종 후 1-28일) 내에 발생한 경우와 대조구간 내에 발생한 경우의 인구학적 특성

Characteristics	Total(%)	Events in risk period(%)	Events in control period(%)
Total	47427	6939	40488
Age			
18-29	180(0.38%)	29(0.42%)	151(0.37%)
30-49	2804(5.91%)	339(4.89%)	2465(6.09%)
50-64	12012(25.33%)	1826(26.32%)	10186(25.16%)
65-74	11549(24.35%)	1842(26.55%)	9707(23.98%)
Over 75	20882(44.03%)	2903(41.84%)	17979(44.41%)
Gender			
Male	27510(58.00%)	4067(58.61%)	23443(57.90%)
Female	19917(42.00%)	2872(41.39%)	17045(42.10%)
Comorbidities			
Hypertension	28046(59.14%)	4102(59.12%)	23944(59.14%)
Diabetes mellitus	16769(35.36%)	2446(35.25%)	14323(35.38%)
Hyperlipidemia	22629(47.71%)	3391(48.87%)	19238(47.52%)
Atrial fibrillation	3452(7.28%)	473(6.82%)	2979(7.36%)
Charlson comorbidity index			
0-4	41685(87.89%)	6167(88.87%)	35518(87.72%)
5 +	5742(12.11%)	772(11.13%)	4970(12.28%)
Type of vaccination			
AstraZeneca	1899(4.00%)	603(8.69%)	1296(3.20%)
AstraZeneca-AstraZeneca	12422(26.19%)	2258(32.54%)	10164(25.10%)
AstraZeneca-Pfizer	525(1.11%)	131(1.89%)	394(0.97%)
Janssen	367(0.77%)	36(0.52%)	331(0.82%)
Moderna	816(1.72%)	141(2.03%)	675(1.67%)
Moderna-Moderna	1701(3.59%)	201(2.90%)	1500(3.70%)
Pfizer	1649(3.48%)	893(12.87%)	756(1.87%)
Pfizer-Pfizer	17367(36.62%)	2676(38.56%)	14691(36.28%)
Vaccine doses			
1 st dose only	15411(32.49%)	1673(24.11%)	13738(33.93%)
2 nd dose	32016(67.51%)	5266(75.89%)	26750(66.07%)

- 뇌경색 발생 환자의 연령 분포는 위험구간 내 발생한 경우와 대조구간 내 발생한 경우 모두 75세 이상이 각각 2,903명 (41.84%), 17,979명 (44.41%)으로 가장 많았으며, 50-64세와 65-74세가 비슷한 비율로 그 뒤를 이었음.

- 뇌경색 발생 환자의 성별 분포는 남성의 비율이 위험구간에 발생한 경우와 대조구간에 발생한 경우에 각각 58.61%, 57.90%로 두 구간에서 유사하였음.
- 고혈압, 당뇨병, 고지혈증, 심방세동의 유병률은 위험구간에 뇌경색이 발생한 경우와 대조구간에 발생한 경우에서 큰 차이를 보이지 않았으며 찰슨동반질환지수에서도 5점 이상인 환자의 비율이 두 구간에서 유사하였음.
- 백신 종류별로 보았을 때, 위험구간에 뇌경색이 발생한 경우에는 화이자백신-화이자백신 접종을 실시한 사람이 2,676명 (38.56%)으로 가장 많았고, 아스트라제네카백신-아스트라제네카백신 접종을 실시한 사람이 2,258명 (32.54%), 화이자백신 1회 접종만 실시한 사람이 893명 (12.87%) 순으로 나타남. 대조구간에 뇌경색이 발생한 경우에는 화이자백신-화이자백신 접종을 실시한 사람이 14,691명 (36.28%)으로 마찬가지로 가장 많았으며 아스트라제네카-아스트라제네카백신 접종을 실시한 사람이 10,164명 (25.10%), 모더나-모더나백신 접종을 실시한 사람이 1,500명 (3.70%) 순으로 나타남.

○ 코로나19 백신 접종 및 뇌경색 발생 시기 분포

- 2021년 1월 1일을 0일로 하여 10월 31일까지의 코로나19 백신 접종 및 뇌경색 발생 시기의 분포는 아래와 같았음.

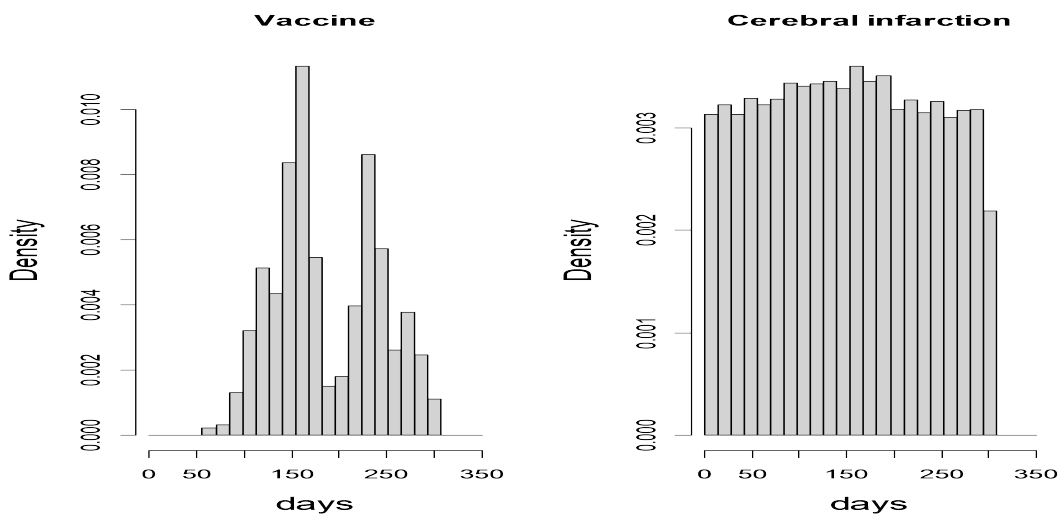


그림 4-3-1. 코로나19 백신 접종 및 뇌경색 발생 시기 분포

- 코로나19 백신 1차 및 2차 접종시기를 기준으로 뇌경색 발생까지의 시간간격을 확인하였을 때 백신 접종 직전 기간에는 뇌경색 발생이 급격히 감소하는 양상을 보였음.

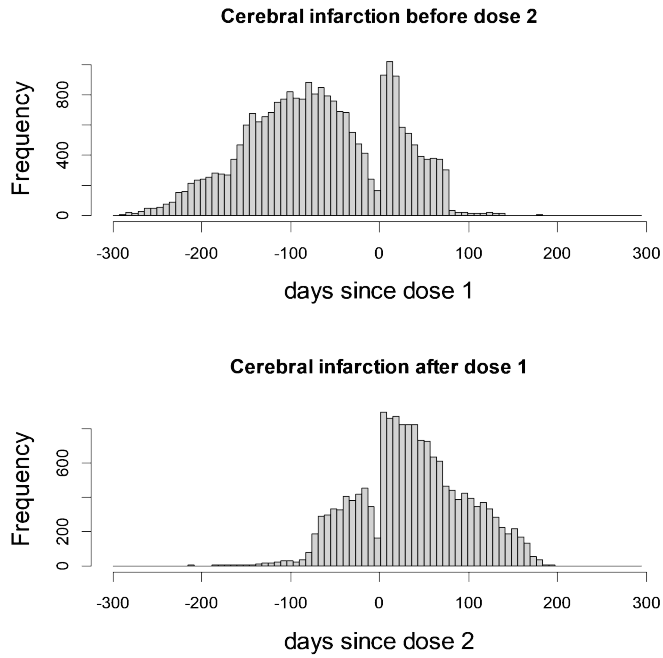


그림 4-3-19. 코로나19 백신 접종과 뇌경색 발생 간 시간간격

○ 뇌경색 발생 후 시간에 따른 사망

- 2021년 1월 1일을 기준으로 뇌경색 발생까지의 기간을 사분위수로 나누어 각각에서 뇌경색 발생 이후 시간에 따른 사망을 확인하였음. 그 결과 뇌경색 발생일 직후에 사망이 가장 높았고 이후로 갈수록 사망률이 낮아지는 양상을 보였으며 이는 뇌경색 관련 단기간 사망이 증가하였음을 시사함.

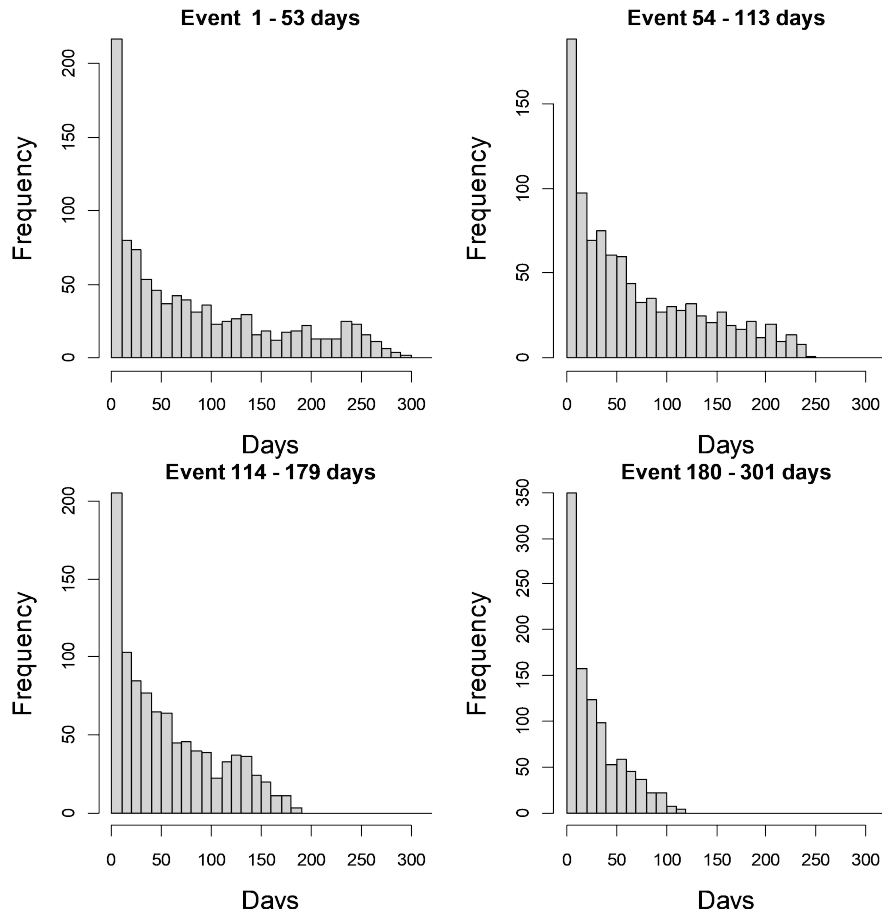


그림 4-3-20. 뇌경색 발생으로부터 사망까지의 간격

- 뇌경색 발생일로부터 이후의 risk period를 0-7일, 8-14일, 15-28일, 29-60일, 61-90일, 91-120일로 나누어 SCCS 분석을 통해 사망과의 관련성을 확인하였음. 그 결과 뇌경색 발생일로부터 60일까지 사망의 위험이 유의하게 높음을 확인함.

표 4-3-34. 뇌경색 발생으로부터 시간 간격에 따른 사망발생

Risk period (days)	Events	Relative Incidence (95% CI)
control period	2205	-
0 to 7 days	778	3.85 (2.86-5.18)
8 to 14 days	398	2.29 (1.70-3.07)
15 to 28 days	574	1.78 (1.35-2.34)
29 to 60 days	945	1.43 (1.13-1.82)
61 to 90 days	627	1.12 (0.91-1.37)
91 to 120 days	455	0.93 (0.78-1.11)

○ 뇌경색 관련 사망을 고려한 modified SCCS 분석결과

- 위의 결과를 바탕으로 뇌경색 발생 이후 백신접종의 지연 또는 취소가 일어남을 가정(event-dependent exposure)하면서 모든 사망을 무시하고 연구기간종료시점 (2021년 10월 31일)까지 추적관찰을 지속하는 분석(model 1), 기존의 사망시점에 추적관찰을 종료하는 분석(Model 2), 뇌경색 발생일로부터 60일까지의 뇌경색 관련 사망에 대해서는 사망을 무시하고 연구기간 종료시점까지 추적관찰을 지속하는 분석(Model 3)을 수행하였음.
- 이때 백신접종 당일에 발생한 뇌경색의 경우 백신 접종과의 전후관계를 확인하기 어려우므로 위험구간 및 대조구간으로 포함하지 않고 따로 확인하였음.
- 분석 과정에서 기술적인 어려움이 있어 연령군별로 나누어 연관성 분석 및 민감도 분석을 수행하였으며, 소그룹 분석은 실시하지 못하였음.

표 4-3-35. 뇌경색 관련 사망을 고려한 modified SCCS 분석결과(49세 이하)

Risk-period	Events	Model 1	Model 2	Model 3
		Relative incidence (95% CI)	Relative incidence (95% CI)	Relative incidence (95% CI)
Control period	2,611	1 (ref)	1 (ref)	1 (ref)
Dose 1:				
Day 0	4	0.44 (0.16-1.2)	0.43 (0.16-1.17)	0.44 (0.16-1.2)
Days 1 to 28	246	0.95 (0.78-1.17)	0.94 (0.76-1.15)	0.95 (0.78-1.17)
Dose 2:				
Day 0	1	0.11 (0.01-0.76)	0.11 (0.01-0.76)	0.11 (0.01-0.76)
Day 1 to 28	122	0.65 (0.49-0.88)	0.66 (0.49-0.88)	0.66 (0.49-0.88)
Both doses:				
Day 0	5	0.34 (0.14-0.85)	0.34 (0.14-0.83)	0.34 (0.14-0.86)
Days 1 to 28	368	1.04 (0.85-1.28)	1.02 (0.83-1.26)	1.04 (0.85-1.28)

표 4-3-36. 뇌경색 관련 사망을 고려한 modified SCCS 분석결과(50-64세)

Risk-period	Events	Model 1	Model 2	Model 3
		Relative incidence (95% CI)	Relative incidence (95% CI)	Relative incidence (95% CI)
Control period	10,161	1 (ref)	1 (ref)	1 (ref)
Dose 1:				
Day 0	15	0.42 (0.25-0.70)	0.42 (0.25-0.69)	0.42 (0.25-0.7)
Days 1 to 28	993	1.00 (0.92-1.08)	0.99 (0.92-1.08)	1.00 (0.93-1.09)
Dose 2:				
Day 0	10	0.30 (0.16-0.56)	0.29 (0.16-0.54)	0.30 (0.16-0.56)
Day 1 to 28	833	0.92 (0.83-1.01)	0.91 (0.82-0.99)	0.92 (0.84-1.01)
Both doses:				
Day 0	25	0.37 (0.25-0.55)	0.37 (0.25-0.54)	0.37 (0.25-0.55)
Days 1 to 28	1,826	0.99 (0.92-1.06)	0.98 (0.91-1.05)	0.99 (0.92-1.06)

표 4-3-37. 뇌경색 관련 사망을 고려한 modified SCCS 분석결과(65-74세)

Risk-period	Events	Model 1	Model 2	Model 3
		Relative incidence (95% CI)	Relative incidence (95% CI)	Relative incidence (95% CI)
Control period	11,875	1 (ref)	1 (ref)	1 (ref)
Dose 1:				
Day 0	10	0.22 (0.12-0.42)	0.21 (0.11-0.39)	0.23 (0.12-0.43)
Days 1 to 28	865	0.90 (0.83-0.97)	0.85 (0.79-0.93)	0.91 (0.84-0.99)
Dose 2:				
Day 0	13	0.31 (0.18-0.53)	0.29 (0.17-0.51)	0.31 (0.18-0.54)
Day 1 to 28	1,062	0.92 (0.86-0.99)	0.89 (0.83-0.96)	0.93 (0.87-1.00)
Both doses:				
Day 0	23	0.26 (0.17-0.40)	0.25 (0.16-0.38)	0.27 (0.18-0.40)
Days 1 to 28	1,927	0.91 (0.85-0.96)	0.87 (0.82-0.92)	0.92 (0.87-0.98)

표 4-3-38. 뇌경색 관련 사망을 고려한 modified SCCS 분석결과(75-84세)

Risk-period	Events	Model 1	Model 2	Model 3
		Relative incidence (95% CI)	Relative incidence (95% CI)	Relative incidence (95% CI)
Control period	9694	1 (ref)	1 (ref)	1 (ref)
Dose 1:				
Day 0	8	0.22 (0.11-0.44)	0.21 (0.11-0.43)	0.22 (0.11-0.44)
Days 1 to 28	984	0.98 (0.91-1.05)	0.97 (0.90-1.04)	0.99 (0.92-1.06)
Dose 2:				
Day 0	5	0.15 (0.06-0.36)	0.15 (0.06-0.36)	0.15 (0.06-0.37)
Day 1 to 28	858	0.94 (0.86-1.03)	0.93 (0.85-1.02)	0.94 (0.87-1.03)
Both doses:				
Day 0	13	0.19 (0.11-0.32)	0.19 (0.11-0.32)	0.19 (0.11-0.33)
Days 1 to 28	1842	0.96 (0.91-1.03)	0.96 (0.90-1.02)	0.97 (0.92-1.03)

표 4-3-39. 뇌경색 관련 사망을 고려한 modified SCCS 분석결과(85세 이상)

Risk-period	Events	Model 1	Model 2	Model 3
		Relative incidence (95% CI)	Relative incidence (95% CI)	Relative incidence (95% CI)
Control period	6090	1 (ref)	1 (ref)	1 (ref)
Dose 1:				
Day 0	4	0.20 (0.07-0.52)	0.18 (0.07-0.47)	0.20 (0.08-0.54)
Days 1 to 28	408	0.89 (0.80-1.00)	0.82 (0.73-0.92)	0.92 (0.82-1.03)
Dose 2:				
Day 0	4	0.21 (0.08-0.55)	0.19 (0.07-0.51)	0.21 (0.08-0.57)
Day 1 to 28	551	1.06 (0.96-1.17)	0.99 (0.89-1.10)	1.09 (0.98-1.20)
Both doses:				
Day 0	8	0.20 (0.10-0.40)	0.18 (0.09-0.36)	0.20 (0.10-0.41)
Days 1 to 28	959	0.97 (0.88-1.05)	0.89 (0.81-0.98)	0.99 (0.91-1.08)

* Model 1: 모든 사망을 무시하고 연구기간종료시점 (2021년 10월 31일)까지 관찰

* Model 2: 사망 시점에 추적관찰을 종료하여 분석

* Model 3: 뇌경색 발생 이후 60일까지의 사망의 경우 무시하고, 그 이후에 발생한 사망에 대해서는 사망

시점에 추적관찰을 종료

- Model 1와 Model 2 모두에서 코로나19 백신 접종 후 대조구간에서의 발생위험 대비 위험구간에서의 뇌경색 발생위험의 유의한 증가는 확인되지 않았음. 뇌경색과 관련 있는 것으로 보이는 60일 내 사망은 무시하고 그 이후 발생한 사망에 대해서만 사망시점에 추적관찰을 종료한 Model 3에서도 유의한 위험 증가는 나타나지 않았으며, 일부 연령군이나 접종 회차에 따라서는 오히려 보호효과를 갖는 것으로 나타남.
- 최종 모형인 Model 3을 이용하여 Risk interval을 28일에서 21일로 변경하여 발생위험을 산출한 민감도 분석을 수행하였음.

○ 민감도 분석 결과

표 4-3-40. 뇌경색에 대한 modified SCCS의 Sensitivity risk window analysis 결과, Risk interval: 21일)

age	≤49	50-64	65-74	75-84	≥85
Risk-period	Relative incidence (95% CI)				
Control period	1 (ref)	1 (ref)	1 (ref)	1 (ref)	1 (ref)
Dose 1:					
Day 0	0.50 (0.18-1.35)	0.43 (0.26-0.71)	0.22 (0.11-0.45)	0.23 (0.12-0.43)	0.20 (0.08-0.54)
Days 1 to 21	1.14 (0.94-1.38)	1.02 (0.94-1.11)	1.00 (0.92-1.08)	0.95 (0.87-1.03)	0.92 (0.82-1.04)
Dose 2:					
Day 0	0.13 (0.02-0.93)	0.30 (0.16-0.56)	0.16 (0.06-0.38)	0.31 (0.18-0.54)	0.21 (0.08-0.57)
Day 1 to 21	0.84 (0.63-1.11)	0.93 (0.84-1.02)	0.99 (0.90-1.08)	0.93 (0.86-1.00)	1.07 (0.96-1.20)
Both doses:					
Day 0	0.36 (0.15-0.89)	0.37 (0.25-0.55)	0.19 (0.11-0.33)	0.27 (0.18-0.41)	0.20 (0.10-0.41)
Days 1 to 21	1.14 (0.95-1.37)	1.00 (0.93-1.07)	0.99 (0.93-1.06)	0.94 (0.88-1.00)	0.99 (0.90-1.08)

- Risk interval을 21일로 조정했을 때에도 28일 Risk interval 에서와 마찬가지로 모든 연령층에서 코로나19백신과 뇌경색 간에 유의한 관련성을 보이지 않았음.

(5) 연구결과에 대한 고찰

- 관찰발생률/예측발생률 분석에서 유의한 위험의 증가는 없었다. 일부 연령층에서 보인 작은 수준의 위험의 증가는 최근 시행된 보장성 강화정책으로 인한 환자 오분류에서 기인하였을 가능성이 있으며, 본 연구에서 case로 분류된 경우들의 타당도를 별도로 확인하는 것이 필요하다.
- 자기-대조환자군(Self-controlled case series, SCSS) 연구설계를 적용하여 코로나19백신 접종 후 위험구간 28일 이내에 발생한 뇌졸중 위험에 대한 분석 결과, 위험구간에서의 발생이 대조구간에서의 발생에 비해 1보다 크고 통계적으로 유의한 IRR을 확인하였으나, 층화분석에서 이러한 위험은 1차 접종자에 한정되었다. 화이자백신 1차만을 접종받은 사람에서 접종 후 위험구간에서의 뇌졸중 발생위험이 대조구간에서의 발생위험에 비해 29.27배(95% CI: 20.06-42.70) 높은 것으로 나타났다. 반면 뇌졸중 환자 가운데 화이자백신을 2차까지 모두 접종받은 사람에서 접종 후 위험구간에서의 뇌졸중 발생위험이 대조구간에서의 발생위험에 비해 0.81배(95% CI: 0.75-0.87) 감소하는 결과가 관찰되었다. 이는 인과적 관련성이 있어서 용량반응관계가 성립하는 노출변수와 결과변수 사이에서 관찰되기 어려운 결과이며, 따라서 환자의 기저상태 또는 연구설계에서 비롯하는 비뚤림의 가능성을 고려할 필요가 있다.
- 환자 정의의 타당도와 비뚤림의 이슈; 보장성 강화정책에 따라 환자가 아님에도 불구하고 연구대상자가 될 가능성이 높아진 시기에 연구가 수행되었으나 환자 정의의 타당도를 확인하는 것이 불가능하였다. 임상위원회의 의견에 따라 진단이 비교적 정확한 상급종합병원과 그 밖에 기관을 층화하여 IRR을 구하였을 때, 상급종합병원이 아닌 기관들에서 IRR 추정치가 1에 가까운 것을 확인하였다. 이는 대상 오분류에서 기인하는 toward null deviation으로 볼 수 있고, 이에 환자 정의의 타당도에 대한 확인이 필요하며, 그 방법으로 연구 대상자 중 일부의 의무기록 검토를 수행하는 것이 제안되었다.
- 연구설계에 따른 비뚤림의 가능성: Weldeselassie 등은 다음의 세 가지 비뚤림의 가능성에 대하여 설명하였다.
 - 재발하는 질환의 상호연관성: 최초 뇌졸중만 포함되는 분석이어서 해당하지 않았다.
 - 사망으로 인하여 결과를 볼 수 없는 경우: 문헌상의 권고된 방법론에 따라 90일 이내의 사망을 배제한 상태에서 결과가 달라지는지 여부를 평가하였으며, 그 결과 큰 변화가 없음을 확인하였다. 또한 mSCCS 연구설계를 이용한 분석에서 뇌졸중 발생으로 인한 사망으로 확인되는 경우에 사망을 무시하고 관찰기간 종료시점까지 추적관찰을 지속하는 분석을 수행하였다.

표 4-3-41. 코로나19백신 접종 후 뇌졸중 발생위험에 대한 90일 이내 사망자를 배제한 결과

Risk window	No. of cases		Incidence rate per person-year		IRR (95% CI)
	Control interval	Risk interval	Control interval	Risk interval	
7 days	2,716	487	4.09	5.16	1.26 (1.14-1.39)
14 days	2,269	934	4.08	4.62	1.13 (1.05-1.23)
21 days	1,751	1,452	3.82	4.66	1.22 (1.13-1.31)
28 days	1,481	1,722	3.77	4.56	1.21 (1.13-1.3)
35 days	1,237	1,966	3.74	4.46	1.19 (1.11-1.28)
42 days	973	2,230	3.63	4.44	1.22 (1.13-1.32)

- 뇌졸중으로 인한 2차 접종의 지연: 자기대조환자군 연구설계상 event independent exposure를 가정하기 때문에 뇌졸중이 발생한 대상자에서 백신 접종을 일정 기간 미루거나 취소하는 event dependent exposure가 존재하는 경우에는 이로 인한 비뚤림이 발생할 수 있다. 따라서 본 연구에서는 백신 접종 여부와 관계없이 관찰기간 내 뇌졸중이 발생한 환자들을 대상으로 포함하여 modified SCCS 연구설계를 이용한 분석을 추가적으로 수행하였으며, 관심질환 발생 이후 백신 접종률에 차이를 보이는 경우 이를 고려하기 위해 관심질환 발생 이후에는 백신 접종이 발생하지 않는다는 반사실적 조건 하에서 unbiased estimating equations을 산출하였다.
- 본 연구에서 자기-대조환자군 연구설계를 이용한 분석에서는 건강보험 자료의 처리와 활용에 소요되는 기간을 고려하여 분석 대상 환자의 1차 접종일이 2021년 4월 30일 이전으로 제한되었다. 이에 예방접종 우선순위에 따라 화이자백신 접종자의 대부분이 75세 이상 고령이었다. 또한 연구대상 백신 중 화이자백신과 아스트라제네카백신 두 종류만 포함되었다는 한계도 존재한다. 한편 기간을 두고 차후에 수행된 mSCCS 분석에서는 이러한 한계점들을 해소하였다.
- 코로나19백신 안전성 위원회 자문단 회의에서 뇌졸중 연구결과를 검토한 자문의견은 다음과 같았다.

 - 뇌졸중은 진단명 코드로 급성여부가 구분되지 않기 때문에 한계가 있는 분석결과로, 정확도가 평가되기 전에 결과가 공식적으로 발표되는 것은 현장에 혼란을 초래할 위험이 있다.
 - 심근염과 심낭염의 결과와 대조적으로 뇌졸중 발생의 위험은 뚜렷하지 않은 것으로 보인다.
 - 시그널을 잡았지만 과대평가 되어있다. 1차 접종에서 이벤트 숫자가 많으나 2차 접종에서 떨어지는 경향성은 selective survival에 의한 비뚤림을 시사하고 이를 해소하는 것이 필요할 것이다.
 - 연구분석대상의 진단명 자체에 문제가 있다고 한다면 유의한 결과라 하여도 의문이 생길 수밖에 없다. 제한점이 어떻게 설명될 수 있을지, 받아들이는 사람은 어떻게

받아들일지에 대해서도 고민이 필요하다.

- mSCCS 연구설계를 이용한 연관성 분석에서 뇌내출혈의 대조구간 대비 백신 접종 후 위험구간에서의 위험 감소가 나타나는 것에 대해서는, 백신이 뇌출혈 발생 감소를 유발하는 기전이 있기 보다는 예방 접종 과정에서 발생하는 접종 대기 기간 중 과도한 음주나 신체활동의 감소, 백신 접종 후 일상생활 복귀 지연 등이 뇌출혈 발생 감소에 영향을 미친 것으로 추정된다. 18-29세 연령군에서 뇌내출혈의 발생위험이 높게 관찰되는 것에 대해서는 해당 연령대에서 자발성 뇌출혈의 빈도가 낮은 역학적 특성을 고려하여 신중한 해석이 필요하다. 백신 접종 후 보고된 cerebral deep vein thrombosis에서 뇌출혈 상병코드(I61)가 포함되었을 수 있으며, 본 연구에 포함된 대상자 중 해당 연령군의 환자 62명을 대상으로 전수조사를 통해 백신접종 후 발열, 혈액학적 이상 등 후유증 동반 여부를 확인한다면 백신과의 관련성을 더욱 명확히 파악할 수 있을 것이다.

다. 문헌고찰 및 인과성 검토

(1) 국내외 문헌고찰

① 인플루엔자백신과 뇌졸중 간의 연관성 연구

- 국내에서 진행된 Systematic review and meta-analysis 결과에서 11개의 study 결과를 분석한 결과, 인플루엔자백신 접종자가 비접종자에 비하여 뇌졸중의 위험을 낮추는 것(OR 0.82;95%CI 0.75-0.91)을 확인할 수 있었다. (Lee et al)¹⁾
- 독일에서 약 18개월 동안 740명을 대상으로 진행된 환자-대조군연구(case-control study)에 따르면 허혈성 뇌졸중(ischemic stroke)이나 출혈성 뇌졸중(hemorrhagic stroke)에 영향을 주는 인자 중 인플루엔자백신 접종은 OR 0.46(95% CI 0.28-0.77)을 보여 뇌졸중 예방효과를 보였다. (Gran et al)²⁾

② 코로나19백신과 뇌졸중 간의 연관성 연구

- 이스라엘 연구에서 BNT162b2 mRNA백신 접종 후 42일까지 Cerebrovascular accident를 관찰하였는데, 노출군과 대조군에 89만 명이 배정되었고 노출군(백신 접종군) vs. 대조군이 45 vs. 55으로 risk ratio(RR)가 0.84 (95% CI 0.54-1.27)로 통계적으로 유의하지 않았다. (Barda et al)³⁾
- 미국의 유명 의료재단인 Kaiser Permanente 그룹 등의 연구에서 BNT162b2 또는 mRNA-1273 백신 접종 후 21일까지 관찰한 결과 1,184만 회 접종 중에 ischemic stroke의 경우 risk interval vs comparison interval에서 각각 (event/million person-year) 1059/1611.8 vs 650/1780.9 (RR=0.97; 95% CI: 0.87-1.08)으로 접종 후 허혈성뇌졸중의 발생이 증가하지 않았다. Hemorrhagic stroke의 경우에도 risk interval vs comparison interval에서 각각 240/364.7 vs 149/408.2 (RR=0.90; 95% CI: 0.72-1.13)으로 접종 후 출혈성 뇌졸중의 발생이 증가하지 않았다. (Klein et al)⁴⁾
- 프랑스에서 national COVID-19 vaccination database와 연계된 French National Health Data System을 이용하여 진행된 population-based study의 결과에서, BNT162b2 vaccination을 진행한 75세 이상의 고령에서 접종 후 14일까지 모니터링 하였을 때 허혈성뇌졸중(ischemic stroke)과 출혈성뇌졸중(hemorrhagic stroke) 모두 연관성이 없는 것으로

1) Lee KR, Bae JH, Hwang IC, Kim KK, Suh HS, Ko KD. Effect of Influenza Vaccination on Risk of Stroke: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Neuroepidemiology* 2017;48:103-110

2) Gran AJ, Fischer B, Barth C, Ling P, Lichy C, Buggie F. Influenza Vaccination IS Associated With a Reduced Risk of Stroke. *Stroke*. 2005;36:1501-1506

3) Barda N, Dagan N, Ben-Shlomo Y, et al. Safety of the BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine in a Nationwide Setting. *N Engl J Med*. 2021;385(12):1078-1090.

4) Klein NP, Lewis N, Goddard K, et al. Surveillance for Adverse Events After COVID-19 mRNA Vaccination. *JAMA*. 2021;326(14):1390-1399.

로 확인되었다. 허혈성 뇌졸중의 경우 1회 백신접종자에서 (RR=0.90; 95% CI: 0.84-0.98), 2회 접종자에서 (RR=0.92; 95% CI: 0.84-1.02)를 보였으며, 출혈성 뇌졸중의 경우 1회 접종자에서 (RR=0.90; 95% CI: 0.78-1.04), 2회 접종자에서 (RR=0.97; 95% CI: 0.81-1.15)으로 확인되었다. 접종 후 1일부터 7일, 8일부터 14일로 추가 세부분석한 결과도 마찬가지로 연관성이 없는 것으로 확인되었다. (Jabagi et al)⁵⁾

- 영국과 캐나다에서 The English National Immunisation (NIMS) Database of COVID-19 vaccination을 활용하여 self-controlled case series (SCCS) methodology 방법으로 진행된 연구에 따르면 ChAdOxInCoV-19 혹은 BNT162b2 vaccine 접종 후 28일까지 신경학적 부작용을 확인한 결과 두 백신 접종 후 지주막하출혈에서는 관련성이 없었으며 출혈성 뇌졸중에서는 BNT162b2 vaccine 접종 후 Incidence rate ratio 가 증가하는 경향을 보였으나 ChAdOxInCoV-19와는 연관이 없었다. (Patone et al)⁶⁾

③ 백신 접종과 뇌혈관사건 발생 간의 생물학적 개연성

- 코로나 감염과 뇌혈관 사건의 발생 기전으로는 inflammation, pathologic platelet, endothelial damage 등 연관된다고 알려져 있으나 Covid-19 vaccine 과 stroke 의 연관성은 명확치 않다. ChAdOx1 nCoV-19 (AstraZeneca)^{22,23} and Ad26.COV.2.S (Janssen) vaccines 접종 이후 Thromboembolic outcome with thrombocytopenia로 인한 Vaccine-induced immune thrombotic thrombocytopenia (VITT), 대뇌정맥동혈전증 (Cerebral venous sinus thrombosis)은 PF4와 연관되어 발생 기전을 설명하고 있다. 하지만 ischemic stroke 과 hemorrhagic stroke의 경우 vaccine과 연관성은 명확하지 않다. 화이자백신과 모더나백신과 같은 mRNA vaccine은 더더욱 연관성이 있다는 근거는 없다. 한 연구에서는 immune-mediated coagulopathy에 의한 arterial thrombosis로 인해 ischemic stroke이 발생한다고 설명하고 있지만, 이 또한 명확한 근거는 없다. (Al-Mayhany et al)⁷⁾

5) Jabagi MJ, Botton J, Bertrand M, et al. Myocardial Infarction, Stroke, and Pulmonary Embolism After BNT162b2 mRNA COVID-19 Vaccine in People Aged 75 Years or Older. JAMA. 2022;327(1):80-82.

6) Patone M, Handunnetthi L, Saatci D, Pan J, Katikireddi SV, Razvi S. Neurological complications after first dose of COVID-19 vaccines and SARS-CoV-2 infection. Nature Medicine:2021(27)2144-2153

7) Al-Mayhany T, Saber S, Stubbs M. Ischaemic stroke as a presenting feature of ChAdOx1 nCoV-19 vaccine induced immune thrombotic thrombocytopenia. JNNP:92:1247-8

(2) 인과적기준에 따른 인과성의 근거평가

① COVID-19 Vaccine and stroke:

- 현재까지 확인된 문헌에 근거하여 Hill의 인과적 기준과 미국의 Surgeon General 위원회의 인과성 기준의 충족여부를 평가하였다.
- 현재까지 확인된 문헌에 근거하여 인과적 기준의 충족여부를 평가한 결과 충족되는 기준이 없는 것으로 확인되었으며 그 구체적인 내용은 다음과 같다.

기준(Criterion)		증거(Evidence)	충족 여부
Hill	Committee of US Surgeon General		
관련성의 강도 (Strength of association)	관련성의 강도 (Strength of association)	<p>이스라엘 연구에서 BNT162b2 mRNA백신 접종 후 42일까지 Cerebrovascular accident를 관찰하였는데, 노출군과 대조군에 89만 명이 배정되었고 노출군(백신 접종군) vs. 대조군이 45 vs. 55으로 risk ratio(RR)가 0.84 (95% CI 0.54-1.27)로 통계적으로 유의하지 않았다. (Barda et al)</p> <p>미국의 유명 의료재단인 Kaiser Permanente 그룹 등의 연구에서 BNT162b2 또는 mRNA-1273 백신 접종 후 21일까지 관찰한 결과 1,184만 회 접종 중에 ischemic stroke의 경우 risk interval vs comparison interval에서 각각 (event/million person-year) 1059/1611.8 vs 650/1780.9 (RR=0.97; 95% CI: 0.87-1.08)으로 접종 후 허혈성뇌졸중의 발생이 증가하지 않았다. Hemorrhagic stroke 의 경우에도 risk interval vs comparison interval에서 각각 240/364.7 vs 149/408.2 (RR=0.90; 95% CI: 0.72-1.13)으로 접종 후 출혈성 뇌졸중의 발생이 증가하지 않았다. (Klein et al)</p> <p>프랑스에서 national COVID-19 vaccination database와 연계된 French National Health Data System을 이용하여 진행된 population-based study의 결과에서, BNT162b2 vaccination을 진행한 75세 이상의 고령에서 접종 후 14일까지 모니터링 하였을 때 허혈성뇌졸중(ischemic stroke)과 출혈성뇌졸중(hemorrhagic stroke) 모두 연관성이 없는 것으로 확인되었다. 허혈성 뇌졸중의 경우 1회 백신접종자에서 (RR=0.90; 95% CI: 0.84-0.98), 2회 접종자에서 (RR=0.92; 95% CI: 0.84-1.02)를 보였으며, 출혈성 뇌졸중의 경우 1회 접종자에서 (RR=0.90; 95% CI: 0.78-1.04), 2회 접종자에서 (RR=0.97; 95% CI: 0.81-1.15)으로 확인되었다. 접종 후 1일부터 7일, 8일부터 14일로 추가 세부분석한 결과도 마찬가지로 연관성이 없는 것으로 확인되었다. (Jabagi et al)</p> <p>영국과 캐나다에서 The English National Immunisation (NIMS) Database of COVID-19 vaccination을 활용하여 self-controlled case series (SCCS) methodology 방법으로 진행된 연구에 따르면 ChAdOxInCoV-19 혹은 BNT162b2 vaccine 접종 후 28일까지 신경학적 부작용을 확인한 결과 두 백신 접종 후 지주막하출혈에서는 관련성이 없었으며 출혈성뇌졸중에서는 BNT162b2 vaccine 접종 후 Incidence rate ratio가 증가하는 경향을 보였으나 ChAdOxInCoV-19와는 연관이 없었다. (Patone et al)</p>	not

기준(Criterion)		증거(Evidence)	충족 여부
Hill	Committee of US Surgeon General		
일관성 (Consistency)	결과의 반복성 (Replication of the findings)	위의 4개 선행 연구에서 코로나 19백신과 뇌졸중 간에 관련성이 없다는 결과가 반복적으로 일관되게 나타났다.	not
특이성 (Specificity)	연관성의 특이성 (Specificity of the association)	백신 접종 후라고 해서 뇌졸중의 발생 관련한 특이성은 없었다. 고전적인 위험인자인 나이, 고혈압, 당뇨, 고지혈증, 심방세동 등의 기저 질환이 있는 환자에서 뇌졸중의 발생은 증가하였다.	not
시간적 선후 관계 (Temporality)	시간적 선후 관계 (Temporal relationship)	건보공단 자료를 활용하여 Observed rate and expected rate를 분석한 결과, 2021년의 전반적인 뇌졸중 발생률 예측치는 100,000명 당 14.78명이었으며, 실제 발생률 관측치는 14.98명 당 4.41명으로 나타났다. 따라서 예측값 대비 실제 관찰값의 발생률비는 1.011 (95% CI: 0.998, 1.024)로, 예년의 발생추세로 예측한 금년의 발생추세와 다르다고 판단할 근거를 찾을 수 없었다. 이를 미루어 보아 코로나 19 백신접종 시기 이후에도 이전과 차이를 보이지 않는바, 뇌졸중 발생의 시간적 선후 관계 또한 명확치 않다고 보여진다.	not
생물학적 용량-반응 관계 (Biologic gradient)	용량-반응관계 (Dose-response relationship)	백신의 용량을 증가시키거나 감소시켜서 뇌졸중의 발생률이 변화하였다는 연구는 시행된 바 없으며, 윤리적으로도 시행하기 어렵다. 프랑스에서 national COVID-19 vaccination database와 연계된 French National Health Data System을 이용하여 진행된 population-based study의 결과에서, 1회 접종과 2회 접종 모두에서 상관성이 없는 것으로 나타난 것을 보아 용량 반응관계의 연관성이 뚜렷하지 않아 보인다.	not
개연성 (Plausibility)	생물학적 개연성 (Biological plausibility)	코로나 감염과 뇌혈관 사건의 발생 기전으로는 inflamtion, pathologic platelet, endothelial damage 등 연관된다고 알려져 있으나 Covid-19 vaccine 과 stroke 의 연관성은 명확치 않다. ChAdOx1 nCoV-19 (AstraZeneca)22,23 and Ad26.COV.2.S (Janssen) vaccines 접종 이후 Thromboembolic outcome with thrombocytopenia로 인한 Vaccine-induced immune thrombotic thrombocytopenia (VITT), 대뇌정맥동혈전증 (Cerebral venous sinus thrombosis)은 PF4와 연관되어 발생 기전을 설명하고 있다. 하지만 ischemic stroke 과 hemorrhagic stroke의 경우 vaccine과 연관성은 명확하지 않다. 화이자백신과 모더나백신과 같은 mRNA vaccine은 더더욱 연관성이 있다는 근거는 없다. 한 연구에서는 immune-mediated coagulopathy에 의한 arterial thrombosis로 인해 ischemic stroke이 발생한다고 설명하고 있지만 이 또한 명확한 근거는 없다. (Al-Mayhani et al)	not
기존 지식과의 일치성 (Coherence to previous knowledge)	기존 지식과의 일치성 (Consistency of other knowledge)	인플루엔자백신의 경우 오히려 뇌졸중을 예방하기도 하는 것으로 알려져 있다. 국내에서 진행된 Systematic review and meta-analysis 결과에서 11개의 study 결과를 분석한 결과, 인플루엔자백신 접종자가 비접종자에 비하여 뇌졸중의 위험을 낮추는 것(OR 0.82; 95%CI 0.75-0.91)을 확인할 수 있었다. (Lee et al) 독일에서 약 18개월 동안 740명을 대상으로 진행된 case-control study에 따르면 ischemic stroke 이나 hemorrhagic stroke에 영향을 주는 인자 중 인플루엔자백신 접종은 OR 0.46, 95% CI	not

기준(Criterion)		증거(Evidence)	충족 여부
Hill	Committee of US Surgeon General		
		0.28-0.77을 보여 stroke 예방효과를 보였다. (Gran et al)	
실험 (Experiment)		동물시험 등 특별한 시험은 시행된 적이 없다.	not
유사성 (Analogy)		본 연구와 유사하게 SCCS (Self-Controlled Case Series)로 분석한 기존 연구들에서도 코로나 19 백신 접종과 뇌졸중 발생간 상관성이 없는 것으로 나타났다.	not
	가능한 다른 해석에 대한 고려 (Consideration of alternative explanations)		not
	노출의 중단 (Cessation of exposure)	아직은 백신접종이 지속되고 있는 시기로, 평가하기 어려움. 현재는 백신접종 전과 백신 접종 후를 비교하여 명확한 뇌졸중과의 연관성을 밝히기 힘든 상태로, 추후 백신접종이 끝나거나, 전혀 새로운 백신이 개발될 경우 노출의 중단에 대한 결과를 알 수 있을 것이다.	not