

「2022년도 코로나19백신안전성및평가연구센터운영」
림프절염 분석 결과보고서

2023.03.30.



코로나19백신안전성연구센터
COVID-19 Vaccine Safety Research Center



대한민국 의학한림원
National Academy of Medicine of Korea

■ 요약

- ▶ 코로나19백신 접종과 림프절염 발생 간의 연관성을 평가하기 위하여 림프절염의 코로나19백신 접종 시행 이전 11년 간의 발생추이로 접종 시행 이후 10개월간의 예상발생률을 계산하고, 실제 관찰된 발생률과 비교하였음.
- ▶ 자기-대조 환자군 연구 (Self-Controlled Case Series, SCCS) 설계를 이용하여 코로나19백신 접종 후 1-42일 위험구간에서의 림프절염 발생위험이 대조구간에 비하여 더 높은지를 확인하였으며, 백신 접종과의 선후관계를 확인하기 어려운 접종 당일의 경우는 별도의 위험구간으로 두어 확인하였음. 이와 함께 기초특성, 접종 경과 시점에 따른 소그룹분석과 위험구간의 길이를 조정한 민감도분석을 수행하였음.
- ▶ 예상발생률 대비 관찰발생률비를 산출한 결과 1.294 (95% CI, 1.290-1.298)로 코로나19백신 접종 시행 이후 기간 동안 전반적인 림프절염 발생의 유의한 증가가 관찰되었음. 성별·연령군별 소그룹분석 결과 모든 소그룹에서 유의한 발생률의 증가가 나타났으며, 발생률비의 크기는 여성과 남성 모두 50세 미만의 젊은 연령에서 더 큰 양상을 보였음.
- ▶ SCCS 연구설계를 이용한 연관성 분석 결과 코로나19백신 접종 후 대조구간 대비 위험구간 (1-42일)에서의 림프절염 발생위험이 1·2·3차 접종을 통합하여 확인하였을 때 IRR 1.17 (95% CI 1.17-1.18)로 유의한 위험증가가 나타났으며, 각 접종차수별로 보았을 때는 3차 접종, 1차 접종, 2차 접종 순으로 위험의 크기가 높았음. 접종 당일의 경우에는 접종 후 1-42일 위험구간에 비해 더 큰 위험 증가를 보였음.
- ▶ 기저특성에 따라 분석한 소그룹분석 결과에서는 70세 이상 고령층을 제외한 대부분의 소그룹에서 유의한 위험증가 또는 증가의 경향성이 관찰되었으며, 젊은 연령, 동반상병지수가 5점 미만인 경우, mRNA백신 (모더나 > 화이자) 등에서 위험증가가 크게 나타났음. 접종 후 1-42일 위험구간 내에서도 접종 후 1-7일 기간 동안의 상대위험도가 대조구간 대비 1.59배 (95% CI, 1.57-1.60)로 가장 높았으며, 이후 급격히 감소하여 시간에 따라 점차적으로 상대위험도가 낮아지면서 단기간 내 발생률이 높은 양상을 보였음.
- ▶ 위험구간의 길이를 조정하면서 수행한 민감도분석에서는 모든 위험구간 설정에서 통계적으로 유의한 위험의 증가가 나타났으며, 위험구간의 길이가 길어질수록 위험증가의 크기는 감소하는 양상을 보였음.
- ▶ 림프절염의 조작적 정의를 염증이 있음을 시사하는 진단명 코드로 한정하고 수행한 예상발생률 대비 관찰발생률비 분석과 자기-대조 환자군 연구 분석에서도 비슷한 경향을 확인할 수 있었음.

1. 관찰발생률/기대발생률

1) 분석방법

- 코로나19백신 접종과 잠재적으로 관련된 질환 림프절염의 11년간 발생률 추세를 분석하여 2021년의 예상 발생률을 제시하고, 실제 관측된 발생률과의 비를 통해 백신 접종이 질환 발생에 영향을 주는지에 대해 평가하고자 2009년부터 2021년의 국민건강보험공단의 청구데이터베이스를 조사하였음.
- 연구에 포함된 대상자는 2010년 1월부터 2021년 12월까지의 월별 건강보험 청구자료 내에 림프절염으로 청구된 이력이 있는 경우로 자세한 내용은 아래와 같음.

림프절염	
정의	의료기관 방문 시 주진단 및 부진단에 림프절염 관련 상세진단명 코드 진단명이 있는 환자 중 이전 1년 간 림프절염 진단 이력이 없으며 진단 이전 1년 ~ 진단 이후 3개월 이내 림프절염의 기타 원인에 해당하는 진단을 동반하지 않은 경우
ICD-10	① D36.0, I88.x, I89.x, L04.x, R59.x ② I88.x, I89.x, L04.x (염증이 있음을 시사하는 진단명만 포함)

- 림프절염의 월간 발생 수를 월별 건강보험적용인구로 나누어 인구 10만 명당 월간 발생률을 계산하였음. ARIMA(자기회귀통합이동평균) 모델을 사용하여 관찰된 발생률로 예측 모델을 구성하였고, 2021년 3월부터 2021년 12월까지의 예측 발생률과 95% 신뢰구간을 산출하였음. 또한 성별, 연령별 월간 발생률을 산출하였음.

2) 분석결과 - 림프절염 상병코드: D36.0, I88.x, I89.x, L04.x, R59.x

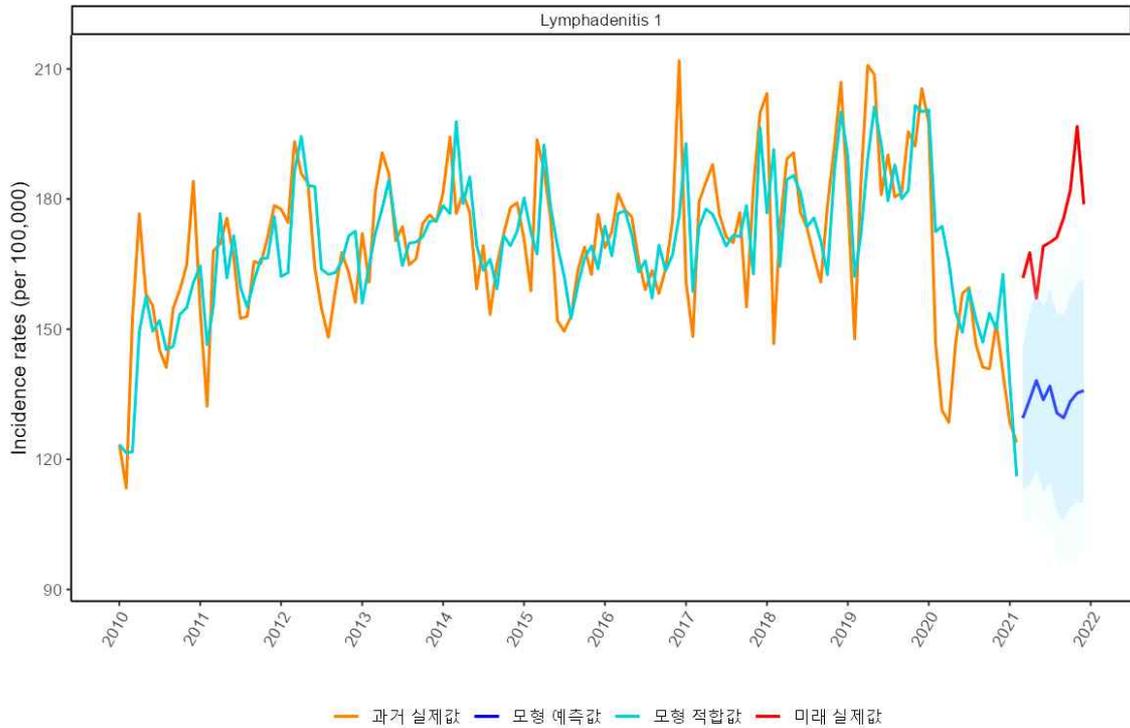


그림 1. Observed and predicted incidences of lymphadenitis

- 2021년 3월부터 2021년 12월까지 10개월 간의 전반적인 림프절염 발생률 예측치는 100,000명당 133.693명이었으며, 실제 발생률 관측치는 100,000명당 172.994명으로 나타남. 따라서 예측값 대비 실제 관찰값의 발생률비는 1.294 (95% CI: 1.290, 1.298)로, 유의 수준 0.05에서 통계적으로 유의하게 높게 발생한 것으로 나타남.

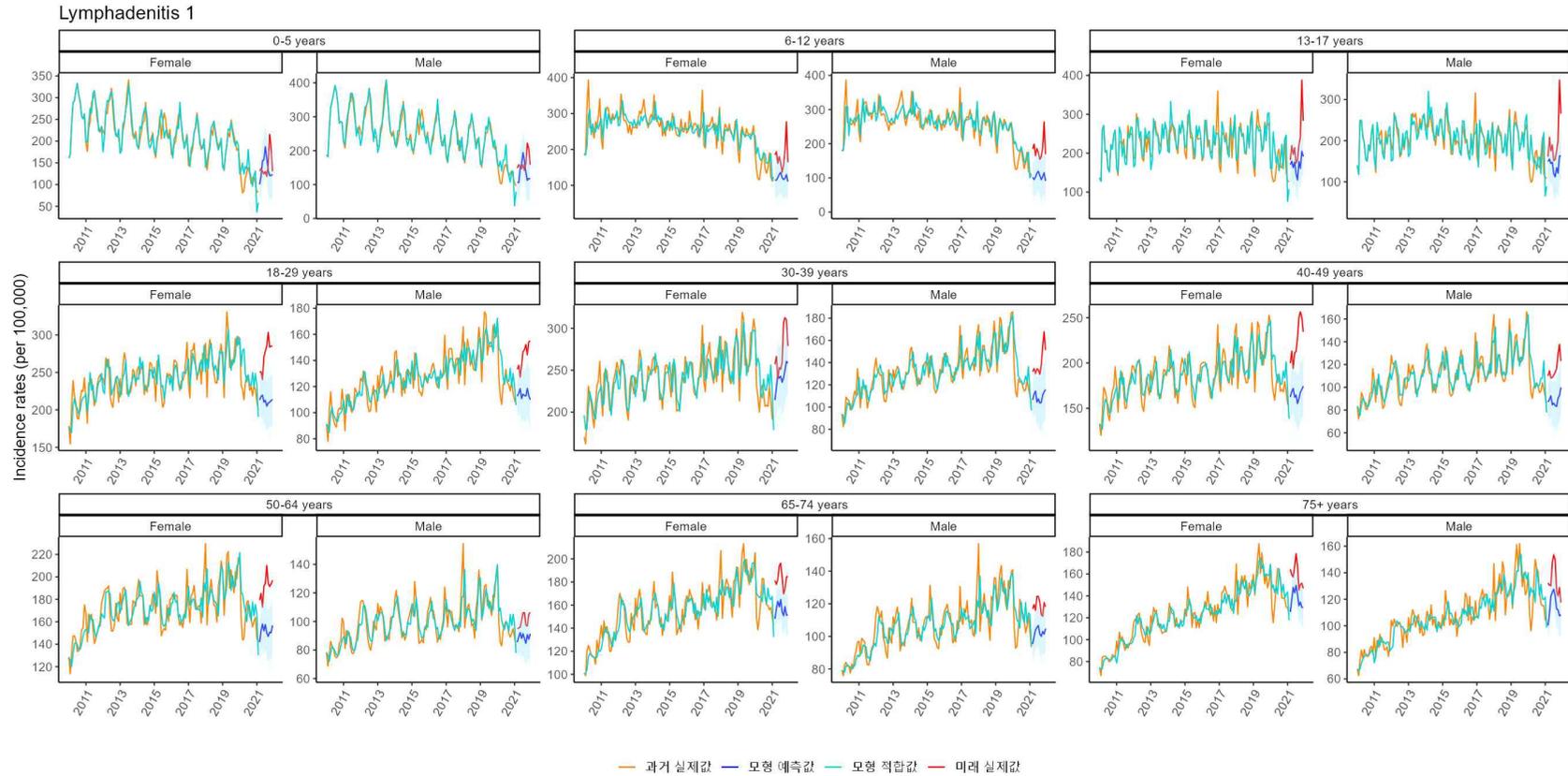


그림 2. Observed and predicted incidences of lymphadenitis by sex and age groups

- 2021년 3월부터 2021년 12월까지 10개월 간의 전반적인 림프절염 발생률 예측치를 성별 및 연령군별로 구하고, 관찰된 발생률과 비교한 결과 모든 소그룹에서 유의한 증가가 확인되었음. 여성의 경우 예측값 대비 관찰값의 발생률비는 6-12세 (1.494, 95% CI: 1.467-1.522), 40-49세 (1.357, 95% CI: 1.343-1.370), 13-17세 (1.353, 95% CI: 1.328-1.379), 18-29세 (1.287, 95% CI: 1.275-1.299) 순으로 높았으며, 남성의 경우는 6-12세 (1.769, 95% CI: 1.736-1.802), 13-17세 (1.439, 95% CI: 1.411-1.468), 40-49세 (1.316, 95% CI: 1.299-1.334), 30-39세 (1.286, 95% CI: 1.270-1.303) 순으로 나타남.

3) 분석결과 - 림프절염 상병코드: I88.x, I89.x, L04.x

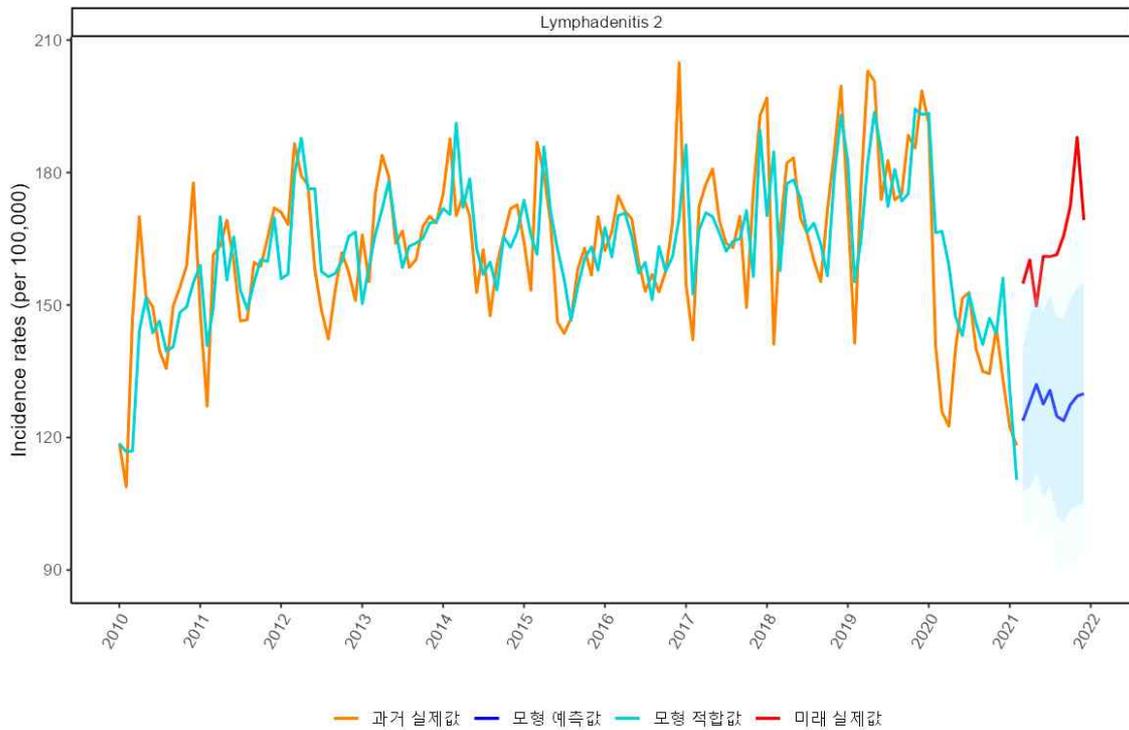


그림 3. Observed and predicted incidences of lymphadenitis

- 2021년 3월부터 2021년 12월까지 10개월 간의 전반적인 림프절염 발생률 예측치는 100,000명당 127.741명이었으며, 실제 발생률 관측치는 100,000명당 164.351명으로 나타남. 따라서 예측값 대비 실제 관찰값의 발생률비는 1.287 (95% CI: 1.282, 1.291)로, 유의 수준 0.05에서 통계적으로 유의하게 높게 발생한 것으로 나타남.

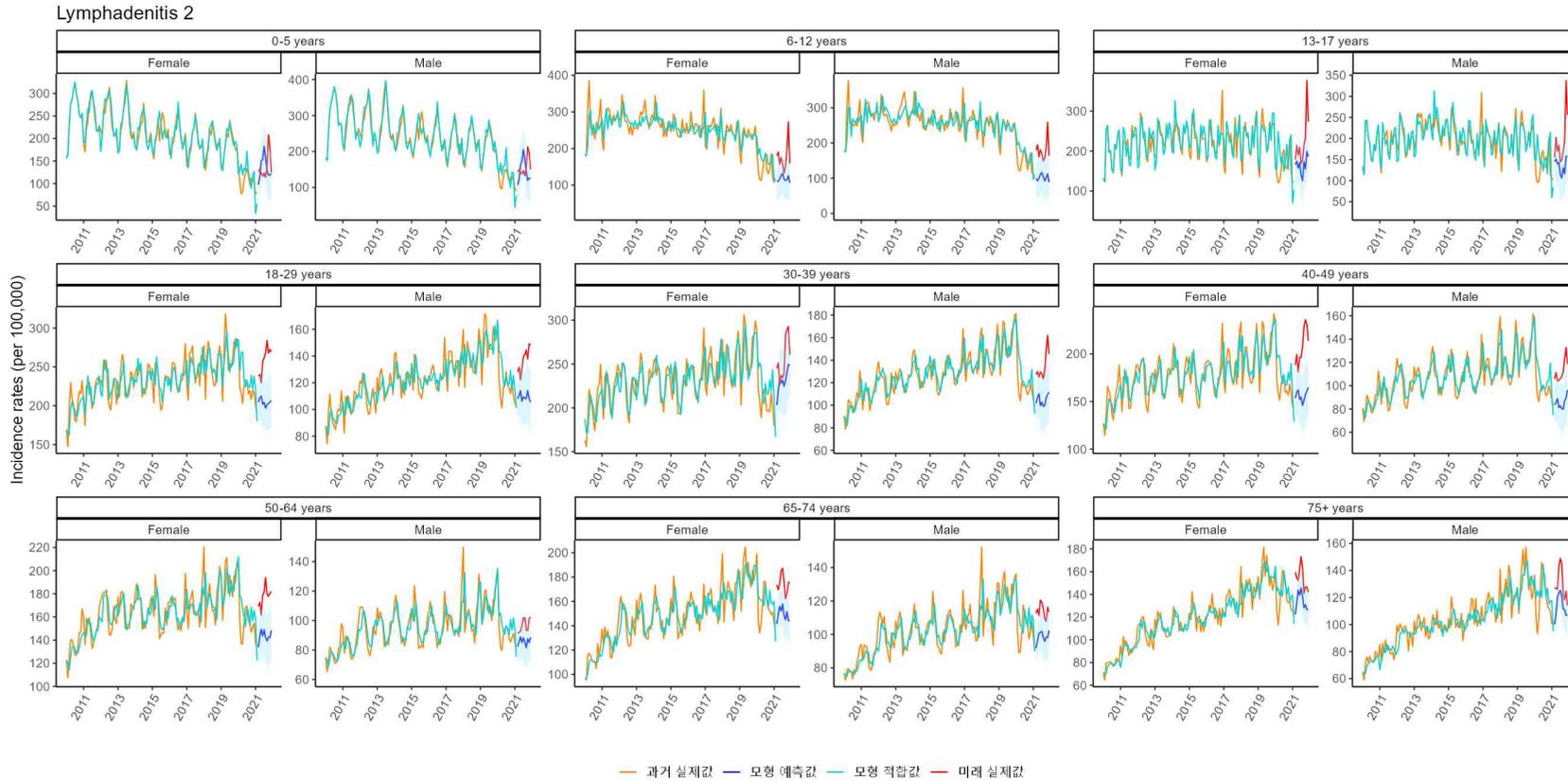


그림 4. Observed and predicted incidences of lymphadenitis by sex and age groups

- 2021년 3월부터 2021년 12월까지 10개월 간의 전반적인 림프절염 발생률 예측치를 성별 및 연령군별로 구하고, 관찰된 발생률과 비교한 결과 모든 소그룹에서 유의한 증가가 확인되었음. 여성의 경우 예측값 대비 관찰값의 발생률비는 6-12세 (1.510, 95% CI: 1.482-1.539), 13-17세 (1.356, 95% CI: 1.331-1.382), 40-49세 (1.330, 95% CI: 1.316-1.344), 18-29세 (1.265, 95% CI: 1.253-1.277) 순으로 높았으며, 남성의 경우는 6-12세 (1.768, 95% CI: 1.735-1.802), 13-17세 (1.441, 95% CI: 1.412-1.470), 40-49세 (1.317, 95% CI: 1.299-1.335), 30-39세 (1.288, 95% CI: 1.271-1.306) 순으로 나타남.

2. 연관성 분석

1) 연구방법

- 림프절염 조작적 정의

- 의료기관 방문 시 주진단 및 부진단에 림프절염 관련 상세진단명 코드 진단명이 있는 환자

표 1. 림프절염 관련 ICD-10 code

Lymphadenitis	
D36.0	- Benign neoplasm of other and unspecified sites
I88.x	- Nonspecific lymphadenitis
I89.x	- Other noninfective disorders of lymphatic vessels and lymph nodes
L04.x	- Acute lymphadenitis
R59.x	- Enlarged lymph nodes

(선정기준)

- 2021년 1월 1일부터 2021년 12월 31일까지 주상병 또는 모든 부상병에서 림프절염 (① ICD-10, D36.0, I88.x, I89.x, L04.x, R59.x; ② I88.x, I89.x, L04.x)으로 청구된 환자
- 림프절염으로 인한 의료기관 방문 당시 행정연령 (출생년도 기준) 기준 18세 이상

(제외기준)

- 림프절염 발생 이전 1년 기간 동안 기존 림프절염으로 진단 받았던 환자
- 림프절염 진단 후 3개월 이내 또는 진단 이전 12개월 이내 림프절염의 명확한 원인으로 추정되는 진단명이 동반된 경우 (표 2. 림프절염의 기타 원인에 해당하는 상세진단명)
- 관찰기간 내 코로나19로 확진된 환자
- 외국인
- 코로나19백신 임상시험 대상자 및 국외접종자 (1, 2, 3차 접종 한 번이라도 국외 접종인 경우)
- 백신 접종 이력이 누락된 경우(1차 또는 2차 접종정보 누락자; ex. 해외 접종자, 안센백신으로 1차접종 시행 후 2차접종 없이 3차접종 시행한 경우 포함)
- 동일 차수에 2회 이상 접종한 환자
- 접종차수들 간 시간적 선후가 뒤바뀐 경우

표 2. 림프절염의 기타 원인에 해당하는 상세진단명

ICD-10 code	
A15.4	세균학적 및 조직학적으로 확인된 흉곽내림프절의 결핵
A16.3	세균학적 또는 조직학적 확인에 대한 언급이 없는 흉곽내림프절의 결핵
A18.2	결핵성 말초림프절병증
A18.3	장, 복막 및 장간막 림프절의 결핵
A20.0	림프절형페스트
A21.0	퀘양림프절야생토끼병
A21.1	눈림프절야생토끼병
A55	클라미디아림프육아종(성병성)
B21.1	버킷림프종을 유발한 사람면역결핍바이러스병
B21.2	기타 유형의 비호지킨림프종을 유발한 사람면역결핍바이러스병
B21.3	림프성, 조혈성 및 관련 조직의 기타 악성 신생물을 유발한 사람면역결핍바이러스병

B23.1	(지속성) 전신림프선병증을 유발한 사람면역결핍바이러스병
B42.1	림프피부스포르트릭스증
C00-C75	림프, 조혈 및 관련 조직을 제외한 특정 부위의, 원발성이라고 정해졌거나 또는 추정되는 악성 신생물
C46.3	림프절의 카포시육종
C77	림프절의 이차성 및 상세불명의 악성 신생물
C81-C96	림프, 조혈 및 관련 조직의 악성 신생물
D18	모든 부위의 혈관종 및 림프관종
D47	림프, 조혈 및 관련 조직의 행동양식 불명 및 미상의 기타 신생물
D86.1	림프절의 사르코이드증
D86.2	림프절의 사르코이드증을 동반한 폐의 사르코이드증
I97.2	유방절제후림프부종증후군
K93.0	장, 복막 및 장간막림프절의 결핵성 장애(A18.3-十)

2) 분석내용

○ SCCS 연구설계

- 본 연구에서는 자기-대조환자군 (Self-controlled case series, SCCS) 연구설계를 적용하여 2021년 1월 1일부터 2021년 12월 31일까지를 관찰기간으로 두고, 관찰기간 내 위험구간과 위험구간을 제외한 대조구간에서의 림프절염 발생위험을 비교하였음.

○ 기술분석

- 분석에 포함된 림프절염 환자의 성별, 연령, 동반질환 및 백신 투여 횟수와 종류를 확인함.
- 코로나19백신 접종과 림프절염 발생시기의 분포 및 시간간격을 확인함.

○ 일차분석 (Primary analysis)

- SCCS 연구설계를 기반으로 조건부 포아송 회귀분석을 이용하여 백신접종 후 위험구간에서의 림프절염 발생률을 대조구간에서의 발생률과 비교함으로써 상대위험도를 산출하였음. 위험구간은 1차, 2차, 3차 접종 모두 접종 후 1-42일로 설정하였으며 접종 당일의 림프절염 발생은 기저위험으로 포함되지 않도록 별도의 위험구간으로 설정하였음.

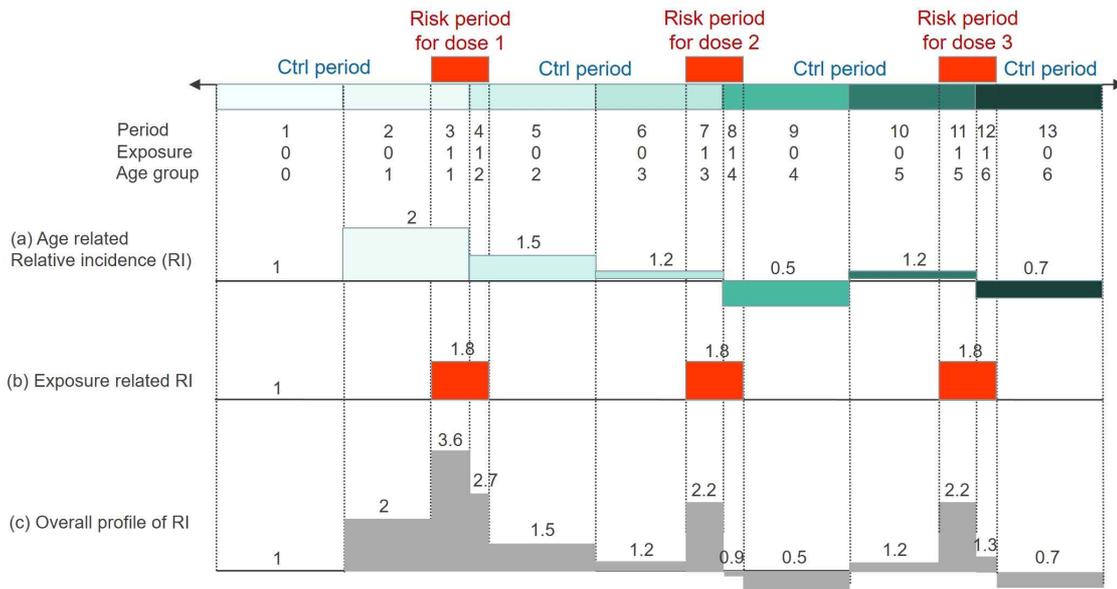


그림 5. SCCS를 적용한 Primary analysis 분석 도식.

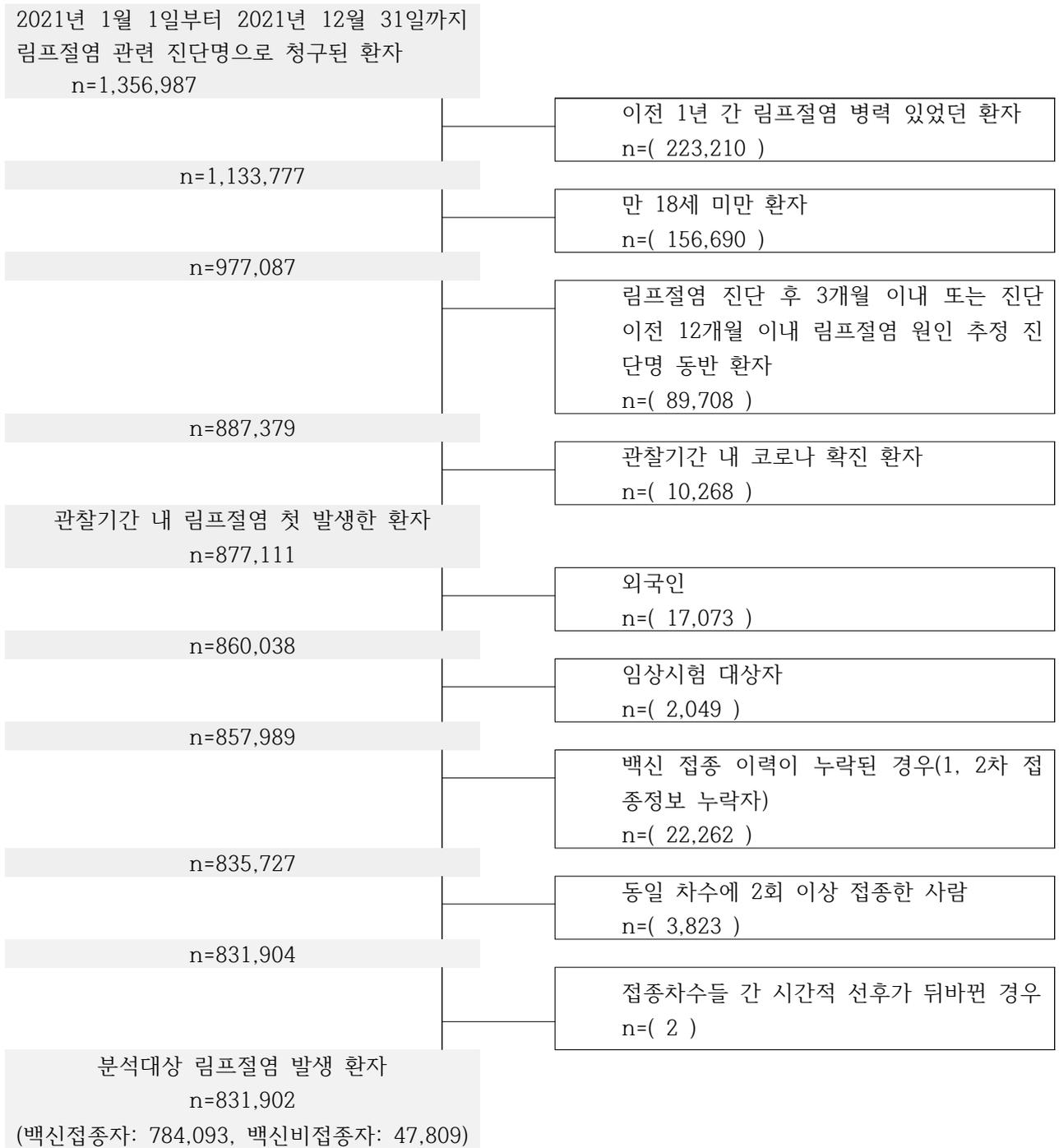
* 접종 후 일정 기간을 위험구간으로 두고, 2021년 1월 1일부터 2021년 12월 31일까지의 관찰기간 중 위험구간이 아닌 구간을 대조구간으로 설정함. 관찰기간을 일정 간격으로 나누어 시간에 따른 결과변수 발생위험도 변화를 보정한 결과를 산출함. (a): 연령에 따른 상대위험도 (b): 노출(백신접종)에 따른 상대위험도 (c): 보정 상대위험도(a*b)

○ 소그룹분석(Subgroup analysis)

- 성별, 연령군 (18-29세/30-39세/40-49세/50-59세/60-69세/70-79세/80세 이상), 백신종류, 기저질환, 접종 경과 시점 (1-7일/8-14일/15-28일/29-42일)에 따라 나누어 각각의 그룹에서의 림프절염 발생위험을 평가함.

○ 민감도분석(Sensitivity analysis)

- 위험구간의 길이를 접종 후 1-21일, 1-28일, 1-35일, 1-42일, 1-49일, 1-56일, 1-63일로 각각 설정하여 백신접종 후 위험구간에서 림프절염의 발생 위험을 관찰기간 내 대조구간에서의 림프절염 발생률과 비교함으로써 발생률비(incidence rate ratio, IRR)를 산출하였음.



○ 림프절염 발생 환자의 인구학적 특성

- 2021년 1월부터 2021년 12월까지 림프절염이 발생한 환자 831,902명의 인구학적 특성은 아래 표와 같았음.

표 3. 림프절염 발생 환자에서 코로나19백신 접종한 경우와 접종하지 않은 경우의 인구학적 특성

Characteristics	Total (%)	Vaccinated case (%)	Non-Vaccinated case (%)
Total	831902	784093	47809
Age			
18-29	178417 (21.45%)	168669 (21.51%)	9748 (20.39%)
30-39	142069 (17.08%)	127367 (16.24%)	14702 (30.75%)
40-49	151429 (18.20%)	143056 (18.24%)	8373 (17.51%)
50-59	140421 (16.88%)	135686 (17.30%)	4735 (9.90%)
60-69	118207 (14.21%)	113959 (14.53%)	4248 (8.89%)
70-79	65641 (7.89%)	62980 (8.03%)	2661 (5.57%)
Over 80	35718 (4.29%)	32376 (4.13%)	3342 (6.99%)
Gender			
Male	289192 (34.76%)	273211 (34.84%)	15981 (33.43%)
Female	542710 (65.24%)	510882 (65.16%)	31828 (66.57%)
Comorbidities			
Hypertension	200650 (24.12%)	190328 (24.27%)	10322 (21.59%)
Diabetes mellitus	135691 (16.31%)	128163 (16.35%)	7528 (15.75%)
Hyperlipidemia	280907 (33.77%)	266598 (34.00%)	14309 (29.93%)
Charlson comorbidity index			
0-4	797495 (95.86%)	752169 (95.93%)	45326 (94.81%)
5 +	34407 (4.14%)	31924 (4.07%)	2483 (5.19%)
Type of vaccination			
AstraZeneca	1317 (0.16%)	1317 (0.17%)	-
AstraZeneca-AstraZeneca	24550 (2.95%)	24550 (3.13%)	-
AstraZeneca-AstraZeneca-AstraZeneca	4 (0.00%)	4 (0.00%)	-
AstraZeneca-AstraZeneca-Moderna	84003 (10.10%)	84003 (10.71%)	-
AstraZeneca-AstraZeneca-Pfizer	47881 (5.76%)	47881 (6.11%)	-
AstraZeneca-Moderna	3 (0.00%)	3 (0.00%)	-
AstraZeneca-Moderna-Moderna	4 (0.00%)	4 (0.00%)	-
AstraZeneca-Pfizer	12038 (1.45%)	12038 (1.54%)	-
AstraZeneca-Pfizer-AstraZeneca	1 (0.00%)	1 (0.00%)	-
AstraZeneca-Pfizer-Moderna	191 (0.02%)	191 (0.02%)	-
AstraZeneca-Pfizer-Pfizer	25677 (3.09%)	25677 (3.27%)	-
Janssen	2428 (0.29%)	2428 (0.31%)	-
Janssen-Pfizer	2 (0.00%)	2 (0.00%)	-
Moderna	3607 (0.43%)	3607 (0.46%)	-
Moderna-AstraZeneca	1 (0.00%)	1 (0.00%)	-
Moderna-Moderna	113777 (13.68%)	113777 (14.51%)	-
Moderna-Moderna-Moderna	17181 (2.07%)	17181 (2.19%)	-
Moderna-Moderna-Pfizer	1266 (0.15%)	1266 (0.16%)	-
Moderna-Pfizer	2142 (0.26%)	2142 (0.27%)	-
Pfizer	15368 (1.85%)	15368 (1.96%)	-
Pfizer-AstraZeneca	3 (0.00%)	3 (0.00%)	-
Pfizer-AstraZeneca-Pfizer	1 (0.00%)	1 (0.00%)	-
Pfizer-Janssen	1 (0.00%)	1 (0.00%)	-
Pfizer-Moderna	2 (0.00%)	2 (0.00%)	-
Pfizer-Pfizer	292703 (35.18%)	292703 (37.33%)	-
Pfizer-Pfizer-Moderna	560 (0.07%)	560 (0.07%)	-
Pfizer-Pfizer-Pfizer	139382 (16.75%)	139382 (17.78%)	-
Vaccine doses			
1 st dose only	22720 (2.73%)	22720 (2.90%)	-
2 nd dose	445222 (53.52%)	445222 (56.78%)	-
3 rd dose	316151 (38.00%)	316151 (40.32%)	-

- 림프절염 발생 환자의 연령 분포는 백신접종군에서 18-29세 (21.51%), 40-49세

(18.24%), 50-59세 (17.30%), 30-39세 (16.24%) 순으로 많았으며, 백신비접종군에서는 30-39세 (30.75%), 18-29세 (20.39%), 40-49세 (17.51%), 50-59세 (9.90%) 순으로 나타남. 백신접종군과 비접종군 모두에서 50세 미만의 환자가 과반을 차지하였으며, 비접종군에서 특히 40세 미만의 젊은 환자가 더 많이 분포하여 접종군에 비해 더 낮은 연령 분포를 보였음.

- 림프절염 발생 환자의 성별 분포는 백신접종군과 비접종군에서 여성의 비율이 각각 65.16%, 66.57%로, 두 군 모두에서 여성의 비율이 높았음.
- 동반질환의 경우 고혈압, 당뇨병, 고지혈증의 유병률은 백신비접종군에 비해 백신접종군에서 다소 높았음. 찰슨동반질환지수에서는 5점 이상인 환자의 비율이 백신접종군에서 4.07%, 비접종군에서 5.19%로 전체적으로는 4.14%를 차지하였음.
- 백신 종류별로 보았을 때, 접종군에서 화이자백신-화이자백신 2회접종을 실시한 사람이 37.33%로 가장 많았고, 그 뒤를 이어 화이자백신-화이자백신-화이자백신 3회접종을 실시한 사람이 17.78%, 모더나백신-모더나백신 2회접종을 실시한 사람이 14.51%, 아스트라제네카백신-아스트라제네카백신-모더나백신 3회접종을 실시한 사람이 10.71% 순으로 나타남.
- 백신접종군에서는 2회접종을 실시한 경우가 56.78%로 가장 많았고, 3회접종을 실시한 경우가 40.32%, 1회접종만 실시한 경우는 2.90%로 나타남.

표 4. 림프절염 발생 환자에서 백신 접종 당일, 위험구간(접종 후 1-42일) 내, 대조구간 내에 발생한 경우의 인구학적 특성

Characteristics	Total (%)	Events in Day 0 (%)	Events in risk period (%)	Events in control period (%)
Total	831902	7417	202466	622019
Age				
18-29	178417 (21.45%)	1397 (18.84%)	41009 (20.25%)	136011 (21.87%)
30-39	142069 (17.08%)	1140 (15.37%)	33546 (16.57%)	107383 (17.26%)
40-49	151429 (18.20%)	1344 (18.12%)	38079 (18.81%)	112006 (18.01%)
50-59	140421 (16.88%)	1549 (20.88%)	35668 (17.62%)	103204 (16.59%)
60-69	118207 (14.21%)	1306 (17.61%)	29856 (14.75%)	87045 (13.99%)
70-79	65641 (7.89%)	476 (6.42%)	16288 (8.04%)	48877 (7.86%)
Over 80	35718 (4.29%)	205 (2.76%)	8020 (3.96%)	27493 (4.42%)
Gender				
Male	289192 (34.76%)	2802 (37.78%)	67813 (33.49%)	218577 (35.14%)
Female	542710 (65.24%)	4615 (62.22%)	134653 (66.51%)	403442 (64.86%)
Comorbidities				
Hypertension	200650 (24.12%)	1890 (25.48%)	49238 (24.32%)	149522 (24.04%)
Diabetes mellitus	135691 (16.31%)	1225 (16.52%)	33038 (16.32%)	101428 (16.31%)
Hyperlipidemia	280907 (33.77%)	2571 (34.66%)	69941 (34.54%)	208395 (33.5%)
Charlson comorbidity index				
0-4	797495 (95.86%)	7138 (96.24%)	194346 (95.99%)	596011 (95.82%)
5 +	34407 (4.14%)	279 (3.76%)	8120 (4.01%)	26008 (4.18%)
Type of vaccination				
AstraZeneca	1317 (0.16%)	4 (0.05%)	301 (0.15%)	1012 (0.16%)
AstraZeneca-AstraZeneca	24550 (2.95%)	194 (2.62%)	5690 (2.81%)	18666 (3.00%)
AstraZeneca-AstraZeneca-AstraZeneca	4 (0.00%)	1 (0.01%)	0 (0.00%)	3 (0.00%)
AstraZeneca-AstraZeneca-Moderna	84003 (10.10%)	978 (13.19%)	23133 (11.43%)	59892 (9.63%)
AstraZeneca-AstraZeneca-Pfizer	47881 (5.76%)	502 (6.77%)	14207 (7.02%)	33172 (5.33%)
AstraZeneca-Moderna	3 (0.00%)	-	2 (0.00%)	1 (0.00%)
AstraZeneca-Moderna-Moderna	4 (0.00%)	-	-	4 (0.00%)
AstraZeneca-Pfizer	12038 (1.45%)	97 (1.31%)	3169 (1.57%)	8772 (1.41%)
AstraZeneca-Pfizer-Moderna	191 (0.02%)	1 (0.01%)	54 (0.03%)	136 (0.02%)
AstraZeneca-Pfizer-Pfizer	25677 (3.09%)	282 (3.80%)	7934 (3.92%)	17461 (2.81%)
Janssen	2428 (0.29%)	15 (0.20%)	320 (0.16%)	2093 (0.34%)
Janssen-Pfizer	2 (0.00%)	-	-	2 (0.00%)
Moderna	3607 (0.43%)	10 (0.13%)	951 (0.47%)	2646 (0.43%)
Moderna-AstraZeneca	1 (0.00%)	-	-	1 (0.00%)
Moderna-Moderna	113777 (13.68%)	1084 (14.62%)	31282 (15.45%)	81411 (13.09%)
Moderna-Moderna-Moderna	17181 (2.07%)	206 (2.78%)	4887 (2.41%)	12088 (1.94%)
Moderna-Moderna-Pfizer	1266 (0.15%)	7 (0.09%)	410 (0.20%)	849 (0.14%)
Moderna-Pfizer	2142 (0.26%)	23 (0.31%)	537 (0.27%)	1582 (0.25%)
Pfizer	15368 (1.85%)	82 (1.11%)	1818 (0.90%)	13468 (2.17%)
Pfizer-AstraZeneca	3 (0.00%)	-	1 (0.00%)	2 (0.00%)
Pfizer-AstraZeneca-Pfizer	1 (0.00%)	-	-	1 (0.00%)
Pfizer-Janssen	1 (0.00%)	-	1 (0.00%)	-
Pfizer-Moderna	2 (0.00%)	-	-	2 (0.00%)
Pfizer-Pfizer	292703 (35.18%)	2623 (35.36%)	70483 (34.81%)	219597 (35.30%)
Pfizer-Pfizer-Moderna	560 (0.07%)	4 (0.05%)	134 (0.07%)	422 (0.07%)
Pfizer-Pfizer-Pfizer	139382 (16.75%)	1303 (17.57%)	37152 (18.35%)	100927 (16.23%)
Vaccine doses				
No vaccinated	47809 (5.75%)	-	-	47809 (7.69%)
1 st dose only	22720 (2.73%)	111 (1.50%)	3390 (1.67%)	19219 (3.09%)
2 nd dose	445222 (53.52%)	4021 (54.21%)	111165 (54.91%)	330036 (53.06%)
3 rd dose	316151 (38.00%)	3285 (44.29%)	87911 (43.42%)	224955 (36.17%)

- 림프절염 발생 환자의 연령 분포는 위험구간 내 발생한 경우 18-29세 (20.25%),

40-49세 (18.81%), 50-59세 (17.62%), 30-39세 (16.57%) 순으로 많았으며, 대조구간 내 발생한 경우 18-29세 (21.87%), 40-49세 (18.01%), 30-39세 (17.26%), 50-59세 (16.59%) 순으로 많았음.

- 림프절염 발생 환자의 성별 분포는 위험구간에 발생한 경우 여성의 비율이 66.51%, 대조구간에 발생한 경우 여성이 64.86%로 두 구간 모두에서 여성의 비율이 더 높았음.
- 고혈압, 당뇨병, 고지혈증의 유병률은 위험구간에 림프절염이 발생한 경우와 대조구간에 발생한 경우에서 큰 차이를 보이지 않았음. 찰슨동반질환지수에서는 5점 이상인 환자가 위험구간에 림프절염이 발생한 경우에 4.01%, 대조구간에 발생한 경우에 4.18%이었음.
- 백신 종류별로 보았을 때, 위험구간에 림프절염이 발생한 경우에는 화이자백신-화이자백신 2회접종을 실시한 사람이 34.81%로 가장 많았으며, 화이자백신-화이자백신 3회접종자가 18.35%, 모더나백신-모더나백신 2회접종자가 15.45%, 아스트라제네카백신-아스트라제네카백신-모더나백신 3회접종자가 11.43%로 그 뒤를 이었음. 대조구간에 림프절염이 발생한 경우에도 이와 유사하게 화이자백신-화이자백신 2회접종 (35.30%), 화이자백신-화이자백신-화이자백신 3회접종 (16.23%), 모더나백신-모더나백신 2회접종 (13.09%), 아스트라제네카백신-아스트라제네카백신-모더나백신 3회접종 (9.63%) 순으로 나타남.

○ 코로나19백신 접종 및 림프절염 발생 시기 분포

- 2021년 1월 1일을 0일로 하여 2021년 12월 31일까지의 코로나19 백신 접종 및 림프절염 발생 시기의 분포는 아래와 같았음.

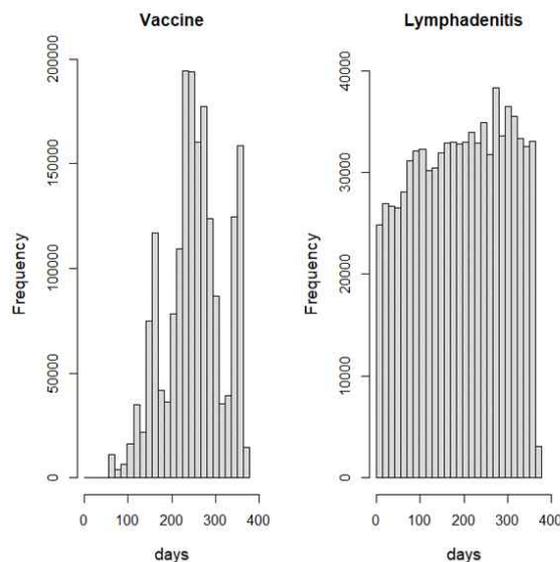


그림 7. 코로나19 백신 접종 및 림프절염 발생 시기 분포.

- 코로나19백신 1차, 2차, 3차 접종시기를 기준으로 림프절염 발생까지의 시간간격을 확인하였을 때 백신 접종 당일에 집중적으로 림프절염 발생이 증가하는 양상을 보였음.

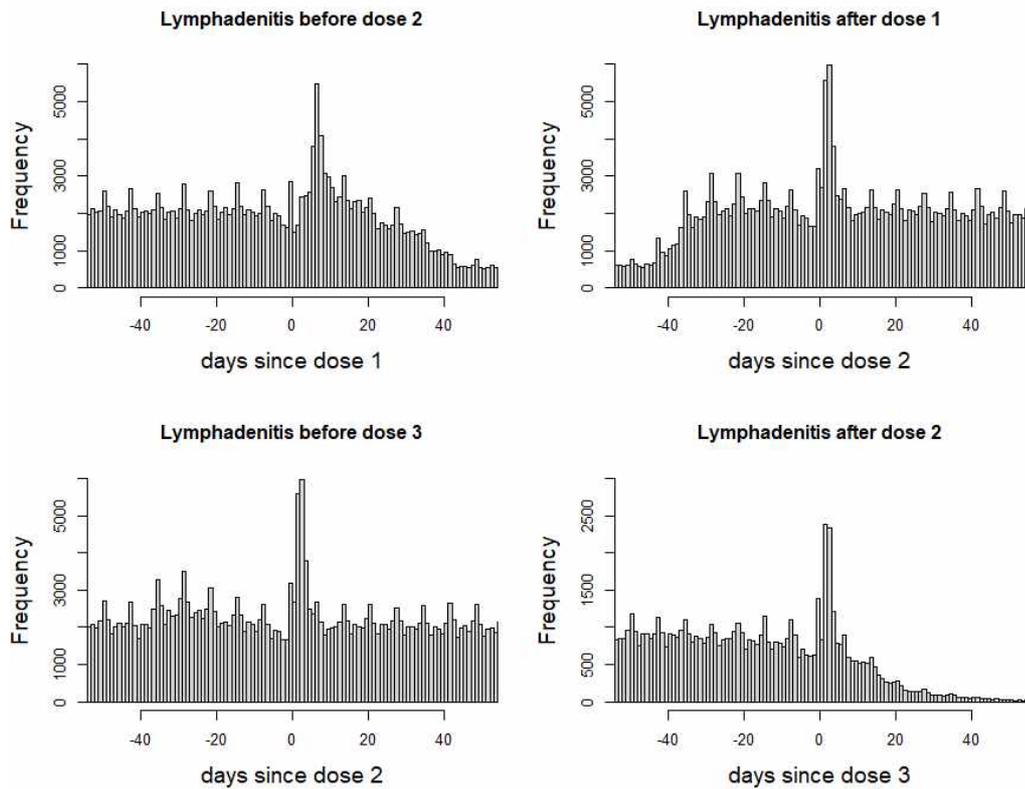


그림 8. 코로나19 백신 접종과 림프절염 발생 간 시간간격.

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

- SCCS 연구설계를 이용하여 관찰기간 내 위험구간과 대조구간에서의 림프절염 발생률을 비교함으로써 백신접종 이후 림프절염의 발생 위험을 평가하는 분석을 수행하였음.
- 이때 백신접종 당일에 발생한 림프절염의 경우 백신 접종과의 전후관계를 확인하기 어려우므로 별도의 위험구간으로 두어 확인하였음.

표 5. 코로나19백신 접종 후 림프절염 발생위험에 대한 분석 결과

Risk-period	Events	Relative incidence (95% CI)
Control period	622019	1 (ref)
Dose 1:		
Day 0	2840	1.35 (1.30-1.40)
Days 1 to 42	86144	1.19 (1.18-1.20)
Dose 2:		
Day 0	3185	1.53 (1.48-1.59)
Day 1 to 42	98918	1.15 (1.14-1.16)
Dose 3:		
Day 0	1392	1.60 (1.51-1.68)
Day 1 to 42	17404	1.26 (1.24-1.28)
Combined effect:		
Day 0	7417	1.47 (1.44-1.50)
Days 1 to 42	202466	1.17 (1.17-1.18)

- 대조구간 대비 코로나19백신 접종 당일 림프절염 발생위험을 평가하였을 때 코로나 19백신 1차접종 당일 림프절염 발생위험은 IRR 1.35 (95% CI, 1.30-1.40), 2차접종 당일 발생위험은 IRR 1.53 (95% CI, 1.48-1.59), 3차접종 당일 발생위험은 IRR 1.60 (95% CI, 1.51-1.68)로 1, 2, 3차 접종 모두에서 접종 당일 림프절염 발생 위험이 유의하게 증가하는 것으로 나타났으며, 접종 차수가 진행됨에 따라 상대위험도가 증가하는 양상을 보였음. 코로나19백신 접종 이후 1-42일 위험구간에서의 대조구간 대비 림프절염 발생위험을 평가하였을 때 1차접종 후 발생위험은 IRR 1.19 (95% CI, 1.18-1.20), 2차접종 후 발생위험은 IRR 1.15 (95% CI, 1.14-1.16), 3차접종 후 발생위험은 IRR 1.26 (95% CI, 1.24-1.28)로 나타나 접종 당일의 상대위험도에 비해서는 증가폭이 작았으나 유의한 위험증가가 나타남. 1, 2, 3차 접종의 통합된 효과를 평가하였을 때 접종 당일과 접종 이후 1-42일 위험구간에서의 상대위험도는 각각 IRR 1.47 (95% CI, 1.44-1.50), 1.17 (1.17-1.18) 로 접종 당일과 접종 후 1-42일 위험구간 모두에서 림프절염 발생위험이 통계적으로 유의하게 증가하는 것으로 나타났으며, 접종 후 1-42일 위험구간에 비해 접종 당일에 더 큰 위험증가를 보임.

○ 소그룹분석 결과 - 기초특성별

표 6. 코로나19백신 접종 후 림프절염 발생위험에 대한 기초특성별 소그룹분석 결과 (접종 차수별)

Subgroup	No. of cases							Relative incidence (95% CI)						
	Risk interval						Control interval	Risk interval						Control interval
	Dose 1		Dose 2		Dose 3			Dose 1		Dose 2		Dose 3		
	Day 0	Day 1+	Day 0	Day 1+	Day 0	Day 1+		Day 0	Day 1+	Day 0	Day 1+	Day 0	Day 1+	
Age														
18-29	607	17650	654	21070	136	2289	136011	1.32 (1.22-1.43)	1.25 (1.22-1.27)	1.48 (1.37-1.60)	1.16 (1.14-1.18)	1.58 (1.33-1.87)	2.19 (2.09-2.29)	1 (ref)
30-39	502	15216	541	16959	97	1371	107383	1.53 (1.4-1.67)	1.36 (1.33-1.38)	1.69 (1.55-1.84)	1.28 (1.26-1.30)	1.83 (1.50-2.24)	1.91 (1.81-2.03)	1 (ref)
40-49	577	15838	655	20095	112	2146	112006	1.53 (1.41-1.66)	1.22 (1.2-1.25)	1.72 (1.59-1.86)	1.27 (1.25-1.30)	1.31 (1.08-1.57)	2.01 (1.91-2.10)	1 (ref)
50-59	575	15868	680	17092	294	2708	103204	1.47 (1.35-1.59)	1.13 (1.11-1.15)	1.92 (1.77-2.07)	1.14 (1.12-1.16)	1.86 (1.66-2.09)	1.59 (1.53-1.66)	1 (ref)
60-69	406	13559	462	12482	438	3815	87045	1.23 (1.11-1.36)	0.99 (0.97-1.02)	1.53 (1.4-1.68)	1.02 (0.99-1.04)	1.73 (1.57-1.90)	1.03 (1.00-1.07)	1 (ref)
70-79	129	5984	141	7218	206	3086	48877	0.70 (0.58-0.83)	0.97 (0.94-1.00)	0.78 (0.66-0.92)	0.98 (0.95-1.00)	1.37 (1.19-1.57)	0.96 (0.92-1.00)	1 (ref)
Over 80	44	2029	52	4002	109	1989	27493	0.45 (0.33-0.60)	0.92 (0.87-0.96)	0.54 (0.41-0.70)	0.96 (0.92-1.00)	1.53 (1.26-1.85)	0.96 (0.91-1.01)	1 (ref)
Gender														
Male	1085	28053	1181	34070	536	5690	218577	1.48 (1.4-1.58)	1.11 (1.1-1.13)	1.65 (1.56-1.75)	1.14 (1.13-1.16)	1.74 (1.6-1.89)	1.18 (1.15-1.22)	1 (ref)
Female	1755	58091	2004	64848	856	11714	403442	1.28 (1.22-1.34)	1.23 (1.21-1.24)	1.47 (1.41-1.54)	1.15 (1.14-1.16)	1.52 (1.42-1.62)	1.30 (1.28-1.33)	1 (ref)
Comorbidities														
Hypertension	618	19663	670	22794	602	6781	149522	1.16 (1.07-1.25)	1.06 (1.04-1.08)	1.29 (1.19-1.39)	1.06 (1.04-1.08)	1.63 (1.50-1.77)	0.98 (0.95-1.01)	1 (ref)
Diabetes mellitus	414	13255	440	15511	371	4272	101428	1.16 (1.05-1.28)	1.06 (1.04-1.08)	1.26 (1.15-1.38)	1.07 (1.05-1.09)	1.53 (1.38-1.70)	0.96 (0.93-0.99)	1 (ref)
Dyslipidemia	868	28764	969	32782	734	8395	208395	1.19 (1.11-1.27)	1.11 (1.09-1.12)	1.34 (1.26-1.43)	1.09 (1.07-1.10)	1.59 (1.47-1.71)	1.04 (1.01-1.06)	1 (ref)
Charlson comorbidity index														
0-4	2754	83017	3094	95205	1290	16124	596011	1.37 (1.32-1.42)	1.19 (1.18-1.20)	1.55 (1.50-1.61)	1.15 (1.14-1.16)	1.60 (1.51-1.69)	1.30 (1.28-1.32)	1 (ref)
5 +	86	3127	91	3713	102	1280	26008	0.96 (0.77-1.18)	1.03 (0.99-1.08)	1.04 (0.85-1.28)	1.04 (1.00-1.08)	1.62 (1.33-1.97)	0.96 (0.90-1.03)	1 (ref)
Type of vaccination														
AstraZeneca	105	3139	93	2852	1	-	67490	1.41 (1.16-1.70)	1.01 (0.97-1.05)	1.36 (1.11-1.67)	1.01 (0.97-1.05)	N/A	N/A	1 (ref)
Moderna	533	19073	702	17490	65	557	143954	1.54 (1.42-1.68)	1.59 (1.56-1.62)	2.11 (1.95-2.27)	1.28 (1.25-1.30)	1.55 (1.21-1.98)	1.78 (1.64-1.94)	1 (ref)
Pfizer	1646	42446	1758	58092	604	8915	381801	1.36 (1.29-1.42)	1.14 (1.12-1.15)	1.5 (1.43-1.57)	1.19 (1.18-1.20)	1.58 (1.46-1.72)	1.41 (1.38-1.45)	1 (ref)

표 7. 코로나19백신 접종 후 림프절염 발생위험에 대한 기초특성별 소그룹분석 결과 (1·2·3차접종 통합)

Subgroup	No. of cases			Relative incidence (95% CI)		
	Risk interval		Control interval	Risk interval		Control interval
	Day 0	Day 1+		Day 0	Day 1+	
Age						
18-29	1397	41009	136011	1.42 (1.34-1.49)	1.23 (1.21-1.25)	1 (ref)
30-39	1140	33546	107383	1.62 (1.53-1.72)	1.33 (1.31-1.35)	1 (ref)
40-49	1344	38079	112006	1.60 (1.52-1.69)	1.28 (1.26-1.30)	1 (ref)
50-59	1549	35668	103204	1.73 (1.65-1.82)	1.18 (1.16-1.20)	1 (ref)
60-69	1306	29856	87045	1.48 (1.40-1.56)	1.01 (1.00-1.03)	1 (ref)
70-79	476	16288	48877	0.92 (0.84-1.01)	0.97 (0.95-0.99)	1 (ref)
Over 80	205	8020	27493	0.77 (0.67-0.88)	0.95 (0.92-0.98)	1 (ref)
Gender						
Male	2802	67813	218577	1.60 (1.54-1.66)	1.13 (1.12-1.15)	1 (ref)
Female	4615	134653	403442	1.40 (1.36-1.44)	1.19 (1.19-1.20)	1 (ref)
Comorbidities						
Hypertension	1890	49238	149522	1.33 (1.27-1.39)	1.05 (1.04-1.06)	1 (ref)
Diabetes mellitus	1225	33038	101428	1.29 (1.22-1.37)	1.05 (1.03-1.06)	1 (ref)
Dyslipidemia	2571	69941	208395	1.34 (1.29-1.39)	1.09 (1.08-1.10)	1 (ref)
Charlson comorbidity index						
0-4	7138	194346	596011	1.48 (1.45-1.52)	1.18 (1.17-1.19)	1 (ref)
5 +	279	8120	26008	1.16 (1.03-1.31)	1.02 (0.99-1.05)	1 (ref)
Type of vaccination						
AstraZenaca	199	5991	67490	1.39 (1.21-1.60)	1.01 (0.98-1.04)	1 (ref)
Moderna	1300	37120	143954	1.78 (1.69-1.89)	1.43 (1.40-1.45)	1 (ref)
Pfizer	4008	109453	381801	1.45 (1.41-1.50)	1.19 (1.18-1.20)	1 (ref)

- 기저특성에 따른 소그룹분석 결과, 연령별로 보았을 때 18-29세, 30-39세, 40-49세, 50-59세의 연령층에서 접종 후 1-42일 위험구간 중 림프절염 발생위험이 유의하게 증가하였으며, 70-79세와 80세 이상 연령군의 경우에는 유의한 발생위험의 증가를 관찰하지 못하였음. 위험 증가의 크기는 30-39세 연령군과 40-49세 연령군에서 대조구간 대비 위험구간 내 발생위험이 각각 1.33배 (95% CI, 1.31-1.35), 1.28배 (95% CI, 1.26-1.30)로 가장 높았으며, 전반적으로 연령이 높아질수록 발생위험이 낮아지는 경향을 보였음. 백신접종 당일의 림프절염 발생위험을 보았을 때에는 50-59세, 30-39세, 40-49세 연령군 순으로 상대위험도가 큰 것으로 나타났으며 1-42

일 위험구간에서의 결과와 마찬가지로 상대적으로 젊은 연령층에서 발생위험이 높은 양상을 보였음.

- 모든 성별에서 접종 당일과 위험구간 모두에서 림프절염 발생위험이 유의하게 증가하였으며, 여성의 경우 위험구간 내 상대위험이 1.19배 (95% CI, 1.19-1.20)로 남성 1.13배 (1.12-1.15)에 비해 더 높았음.
- 동반질환으로 고혈압, 당뇨, 고지혈증이 있는 경우 모두에서 접종 당일과 접종 후 1-42일 위험구간에서의 상대위험이 유의하게 높았음.
- 동반상병지수가 5점 미만인 경우 접종 후 1-42일 위험구간에서의 림프절염 발생 위험은 IRR 1.18 (95% CI, 1.17-1.19)로 유의한 증가를 보였으나, 5점 이상인 경우에는 IRR 1.02 (95% CI, 0.99-1.05)로 신뢰구간 하한값이 1을 포함하여 위험 증가가 유의하지 않았음. 접종 당일의 발생위험은 동반상병지수가 5점 미만인 경우와 5점 이상인 경우 모두에서 통계적으로 유의하게 상대위험이 증가하였으며, 5점 미만인 경우에서 위험 증가의 크기가 더 큰 것으로 나타남.
- 아스트라제네카백신을 접종한 경우 접종 후 1-42일 위험구간내 유의한 위험 증가는 없었으며, 모더나백신을 접종한 경우와 화이자백신을 접종한 경우에는 위험구간 내 림프절염 발생위험이 대조구간 대비 각각 1.43배 (95% CI, 1.40-1.45), 1.19배 (95% CI, 1.18-1.20)으로 유의하게 높아지는 것으로 나타남. 접종 당일의 상대위험도는 세 가지 백신 종류 모두에서 유의하게 증가하였음.
- 구간별 림프절염 발생위험을 보았을 때 70세 이상 고령층을 제외한 대부분의 소그룹에서 유의한 위험증가 또는 증가의 경향성이 관찰되었으며, 위험 증가의 크기는 백신 접종 후 1-42일 위험구간에 비해 접종 당일의 경우에서 더 크게 나타남.

○ 소그룹분석 결과 - 접종 경과 시점별

표 8. 코로나19백신 접종 후 림프절염 발생위험에 대한 접종 경과 시점별 소그룹분석 결과

Risk-period	Events					Relative incidence (95% CI)				
	Dose 1	Dose 2	Dose 3	Combined effect	Control period	Dose 1	Dose 2	Dose 3	Combined effect	Control period
Days 1 to 7	19904	25535	9221	54660		1.37 (1.35-1.39)	1.77 (1.74-1.79)	1.72 (1.68-1.75)	1.59 (1.57-1.60)	
Days 8 to 14	20568	14688	3844	39100	622019	1.42 (1.40-1.44)	1.02 (1.00-1.04)	0.94 (0.91-0.97)	1.18 (1.17-1.20)	1 (ref)
Days 15 to 28	28161	29683	3277	61121		1.07 (1.06-1.09)	1.03 (1.02-1.04)	0.95 (0.92-0.98)	1.04 (1.03-1.05)	
Days 29 to 42	17511	29012	1062	47585		1.03 (1.01-1.05)	1.00 (0.99-1.02)	0.89 (0.83-0.94)	1.01 (1.00-1.02)	

- 백신 접종 후 1-42일 위험구간 내 접종 경과시점에 따라 1-7일, 8-14일, 15-28일, 29-42일로 나누어 각 시기별 림프절염 발생위험을 평가한 결과, 1·2·3차接种의 통합된 효과를 보았을 때 접종 후 1-7일에서의 상대위험도가 대조구간 대비 1.59배 (95% CI, 1.57-1.60)로 가장 높았으며, 그 뒤를 이어 접종 후 8-14일 (IRR 1.18, 95% CI: 1.17-1.20), 접종 후 15-28일 (IRR 1.04, 95% CI: 1.03-1.05), 접종 후 29-42일 (IRR 1.01, 95% CI: 1.00-1.02) 순으로 나타남. 백신 접종 후 1-7일 동안 림프절염 발생위험이 가장 컸으며 이후 급격히 감소하여 시간에 따라 점차적으로 상대위험도가 낮아지는 양상을 보였음.

○ 민감도 분석 결과

표 9. 코로나19백신 접종 후 림프절염 발생위험에 대한 Sensitivity risk window analysis 결과 (접종 차수별)

Risk window	Events							Relative incidence (95% CI)						
	Risk interval						Control interval	Risk interval						Control interval
	Dose 1		Dose 2		Dose 3			Dose 1		Dose 2		Dose 3		
	Day 0	Day 1+	Day 0	Day 1+	Day 0	Day 1+		Day 0	Day 1+	Day 0	Day 1+	Day 0	Day 1+	
21 days	2840	56218	3185	55150	1392	15235	697882	1.35 (1.30-1.40)	1.29 (1.28-1.30)	1.53 (1.48-1.58)	1.27 (1.26-1.28)	1.58 (1.50-1.66)	1.31 (1.29-1.33)	1 (ref)
28 days	2840	68633	3185	69906	1392	16342	669604	1.35 (1.30-1.40)	1.23 (1.22-1.25)	1.53 (1.48-1.59)	1.21 (1.20-1.22)	1.58 (1.50-1.67)	1.28 (1.26-1.31)	1 (ref)
35 days	2840	79226	3185	84500	1392	16998	643761	1.35 (1.30-1.40)	1.20 (1.20-1.21)	1.53 (1.48-1.59)	1.17 (1.17-1.18)	1.59 (1.51-1.68)	1.27 (1.25-1.29)	1 (ref)
42 days	2840	86144	3185	98918	1392	17404	622019	1.35 (1.30-1.40)	1.19 (1.18-1.20)	1.53 (1.48-1.59)	1.15 (1.14-1.16)	1.60 (1.51-1.68)	1.26 (1.24-1.28)	1 (ref)
49 days	2840	90380	3185	113482	1392	17637	602986	1.35 (1.30-1.40)	1.18 (1.17-1.19)	1.53 (1.48-1.59)	1.13 (1.12-1.14)	1.60 (1.52-1.69)	1.26 (1.24-1.28)	1 (ref)
56 days	2840	94427	3185	127692	1392	17760	584606	1.35 (1.30-1.40)	1.17 (1.16-1.18)	1.53 (1.48-1.59)	1.11 (1.11-1.12)	1.61 (1.53-1.70)	1.27 (1.25-1.29)	1 (ref)
63 days	2840	98234	3185	141667	1392	17804	566780	1.35 (1.30-1.40)	1.16 (1.15-1.17)	1.53 (1.48-1.59)	1.10 (1.10-1.11)	1.62 (1.53-1.71)	1.27 (1.25-1.29)	1 (ref)

- 위험구간의 길이를 접종 후 21일, 28일, 35일, 42일, 49일, 56일, 63일로 조정하면서 접종 차수별로 림프절염 발생의 상대위험도를 확인하였음.
- 대조구간 대비 코로나19백신 접종 당일 림프절염 발생위험을 평가하였을 때 Primary analysis에서와 마찬가지로 1, 2, 3차 접종 모두에서 접종 당일 림프절염 발생 위험이 유의하게 증가하는 것으로 나타났으며, 접종 차수가 진행됨에 따라 상대위험도가 증가하는 양상을 보였음.

- 접종 당일을 제외한 접종 이후 위험구간에서의 대조구간 대비 림프절염 발생위험을 평가하였을 때 모든 위험구간에서 위험구간 내 림프절염 발생위험이 통계적으로 유의하게 높았으며, 상대위험도의 크기는 3차접종, 1차접종, 2차접종 순으로 나타남. 전반적으로 위험구간의 길이가 길어질수록 위험증가의 크기는 감소하는 양상을 보였음.

표 10. 코로나19백신 접종 후 림프절염 발생위험에 대한 Sensitivity risk window analysis 결과 (1·2·3차접종 통합)

Risk window	Events			Relative incidence (95% CI)		
	Risk interval		Control interval	Risk interval		Control interval
	Day 0	Day 1+		Day 0	Day 1+	
21 days	7417	126603	697882	1.46 (1.43-1.50)	1.28 (1.28-1.29)	1 (ref)
28 days	7417	154881	669604	1.47 (1.43-1.50)	1.23 (1.22-1.24)	1 (ref)
35 days	7417	180724	643761	1.47 (1.44-1.50)	1.20 (1.19-1.20)	1 (ref)
42 days	7417	202466	622019	1.47 (1.44-1.50)	1.17 (1.17-1.18)	1 (ref)
49 days	7417	221499	602986	1.47 (1.44-1.50)	1.16 (1.15-1.17)	1 (ref)
56 days	7417	239879	584606	1.47 (1.44-1.50)	1.15 (1.14-1.15)	1 (ref)
63 days	7417	257705	566780	1.47 (1.44-1.51)	1.14 (1.13-1.14)	1 (ref)

- 위험구간 길이에 따른 림프절염 발생의 상대위험도를 1·2·3차 접종을 통합하여 확인하였음.
- 대조구간 대비 코로나19백신 접종 당일 림프절염 발생위험을 1·2·3차 접종을 통합하여 확인하였을 때에도 림프절염 발생 위험이 유의하게 증가하는 것으로 나타남.
- 접종 당일을 제외한 접종 이후 위험구간에서의 대조구간 대비 림프절염 발생위험을 평가하였을 때 모든 위험구간에서 위험구간 내 림프절염 발생위험이 통계적으로 유의하게 높았으며, 위험구간의 길이가 길어질수록 위험증가의 크기는 감소하는 양상을 보였음.
- 백신 접종 당일과 접종 당일을 제외한 접종 이후 위험구간에서의 림프절염 발생위험을 비교하였을 때, 접종 이후의 위험구간에 비해 접종 당일에 더 큰 위험증가를 보임.

4) 연관성 분석결과 - 림프절염 상병코드: I88.x, I89.x, L04.x

○ 연구대상자 선정

- 2021년 1월 1일부터 2021년 12월 31일까지 림프절염으로 인한 의료기관 방문 환자는 1,280,300명이었음.
- 대상자 중 이전 1년 간 림프절염으로 진단받은 환자, 림프절염으로 인한 의료기관 방문 당시 18세 미만 환자, 림프절염 진단 후 3개월 이내 또는 진단 이전 12개월 이내 림프절염의 명확한 원인으로 추정되는 진단명이 동반된 환자, 관찰기간 내 코로나19 확진 환자를 제외한 관찰기간 내 림프절염이 처음 발생한 환자는 831,050명이었으며, 이 중 외국인, 코로나19 백신 임상시험 참가자, 코로나19 백신 1, 2차 접종 정보 누락자, 동일 차수에 2회 이상 접종자, 접종차수들 간 시간적 선후가 뒤바뀐 경우를 제외한 787,984명을 림프절염 분석대상자로 포함하였음. 이 중 코로나19 백신접종자는 742,879명, 비접종자는 45,105명이었음.

2021년 1월 1일부터 2021년 12월 31일까지 림프절염 관련 진단명으로 청구된 환자 n=1,280,300	
n=1,069,470	이전 1년 간 림프절염 병력 있었던 환자 n=(210,830)
n=918,113	만 18세 미만 환자 n=(151,357)
n=840,886	림프절염 진단 후 3개월 이내 또는 진단 이전 12개월 이내 림프절염 원인 추정 진 단명 동반 환자 n=(77,227)
관찰기간 내 림프절염 첫 발생한 환자 n=831,050	관찰기간 내 코로나 확진 환자 n=(9,836)
n=814,829	외국인 n=(16,221)
n=812,925	임상시험 대상자 n=(1,904)
n=791,605	백신 접종 이력이 누락된 경우(1, 2차 접 종정보 누락자) n=(21,320)
n=787,986	동일 차수에 2회 이상 접종한 사람 n=(3,619)
	접종차수들 간 시간적 선후가 뒤바뀐 경우



그림 9. 림프절염 연구대상자 선정 Flow chart

○ 림프절염 발생 환자의 인구학적 특성

- 2021년 1월부터 2021년 12월까지 림프절염이 발생한 환자 787,984명의 인구학적 특성은 아래 표와 같았음.

표 11. 림프절염 발생 환자에서 코로나19백신 접종한 경우와 접종하지 않은 경우의 인구학적 특성

Characteristics	Total(%)	Vaccinated case (%)	Non-Vaccinated case (%)
Total	787984	742879	45105
Age			
18-29	169747 (21.54%)	160529 (21.61%)	9218 (20.44%)
30-39	133905 (16.99%)	120088 (16.17%)	13817 (30.63%)
40-49	141926 (18.01%)	134157 (18.06%)	7769 (17.22%)
50-59	131976 (16.75%)	127519 (17.17%)	4457 (9.88%)
60-69	112527 (14.28%)	108496 (14.60%)	4031 (8.94%)
70-79	63092 (8.01%)	60532 (8.15%)	2560 (5.68%)
Over 80	34811 (4.42%)	31558 (4.25%)	3253 (7.21%)
Gender			
Male	277936 (35.27%)	262642 (35.35%)	15294 (33.91%)
Female	510048 (64.73%)	480231 (64.65%)	29811 (66.09%)
Comorbidities			
Hypertension	192360 (24.41%)	182445 (24.56%)	9915 (21.98%)
Diabetes mellitus	129826 (16.48%)	122620 (16.51%)	7206 (15.98%)
Hyperlipidemia	267088 (33.90%)	253547 (34.13%)	13541 (30.02%)
Charlson comorbidity index			
0-4	754858 (95.80%)	712137 (95.86%)	42721 (94.71%)
5 +	33126 (4.20%)	30742 (4.14%)	2384 (5.29%)
Type of vaccination			
AstraZeneca	1260 (0.16%)	1260 (0.17%)	-
AstraZeneca-AstraZeneca	23325 (2.96%)	23325 (3.14%)	-
AstraZeneca-AstraZeneca-AstraZeneca	4 (0.00%)	4 (0.00%)	-
AstraZeneca-AstraZeneca-Moderna	80293 (10.19%)	80293 (10.81%)	-
AstraZeneca-AstraZeneca-Pfizer	45070 (5.72%)	45070 (6.07%)	-
AstraZeneca-Moderna	3 (0.00%)	3 (0.00%)	-
AstraZeneca-Moderna-Moderna	4 (0.00%)	4 (0.00%)	-
AstraZeneca-Pfizer	11343 (1.44%)	11343 (1.53%)	-
AstraZeneca-Pfizer-AstraZeneca	1 (0.00%)	1 (0.00%)	-
AstraZeneca-Pfizer-Moderna	183 (0.02%)	183 (0.02%)	-
AstraZeneca-Pfizer-Pfizer	24147 (3.06%)	24147 (3.25%)	-
Janssen	2329 (0.30%)	2329 (0.31%)	-
Janssen-Pfizer	2 (0.00%)	2 (0.00%)	-
Moderna	3371 (0.43%)	3371 (0.45%)	-
Moderna-AstraZeneca	1 (0.00%)	1 (0.00%)	-
Moderna-Moderna	107222 (13.61%)	107222 (14.43%)	-
Moderna-Moderna-Moderna	16154 (2.05%)	16154 (2.17%)	-
Moderna-Moderna-Pfizer	1179 (0.15%)	1179 (0.16%)	-
Moderna-Pfizer	2045 (0.26%)	2045 (0.28%)	-
Pfizer	14557 (1.85%)	14557 (1.96%)	-
Pfizer-AstraZeneca	3 (0.00%)	3 (0.00%)	-
Pfizer-AstraZeneca-Pfizer	1 (0.00%)	1 (0.00%)	-
Pfizer-Janssen	1 (0.00%)	1 (0.00%)	-
Pfizer-Moderna	2 (0.00%)	2 (0.00%)	-
Pfizer-Pfizer	276991 (35.15%)	276991 (37.29%)	-
Pfizer-Pfizer-Moderna	536 (0.07%)	536 (0.07%)	-
Pfizer-Pfizer-Pfizer	132852 (16.86%)	132852 (17.88%)	-
Vaccine doses			
1 st dose only	21517 (2.73%)	21517 (2.90%)	-
2 nd dose	420938 (53.42%)	420938 (56.66%)	-
3 rd dose	300424 (38.13%)	300424 (40.44%)	-

- 림프절염 발생 환자의 연령 분포는 백신접종군에서 18-29세 (21.61%), 40-49세

(18.06%), 50-59세 (17.17%), 30-39세 (16.17%) 순으로 많았으며, 백신비접종군에서는 30-39세 (30.63%), 18-29세 (20.44%), 40-49세 (17.22%), 50-59세 (9.88%) 순으로 나타남. 백신접종군과 비접종군 모두에서 50세 미만의 환자가 과반을 차지하였으며, 비접종군에서 특히 40세 미만의 젊은 환자가 더 많이 분포하여 접종군에 비해 더 낮은 연령 분포를 보였음.

- 림프절염 발생 환자의 성별 분포는 백신접종군과 비접종군에서 여성의 비율이 각각 64.65%, 66.09%로, 두 군 모두에서 여성의 비율이 높았음.
- 동반질환의 경우 고혈압, 당뇨병, 고지혈증의 유병률은 백신비접종군에 비해 백신접종군에서 다소 높았음. 찰슨동반질환지수에서는 5점 이상인 환자의 비율이 백신접종군에서 4.14%, 비접종군에서 5.29%로 전체적으로는 4.20%를 차지하였음.
- 백신 종류별로 보았을 때, 접종군에서 화이자백신-화이자백신 2회접종을 실시한 사람이 37.29%로 가장 많았고, 그 뒤를 이어 화이자백신-화이자백신-화이자백신 3회접종을 실시한 사람이 17.88%, 모더나백신-모더나백신 2회접종을 실시한 사람이 14.43%, 아스트라제네카백신-아스트라제네카백신-모더나백신 3회접종을 실시한 사람이 10.81% 순으로 나타남.
- 백신접종군에서는 2회접종을 실시한 경우가 56.66%로 가장 많았고, 3회접종을 실시한 경우가 40.44%, 1회접종만 실시한 경우는 2.90%로 나타남.

표 12. 림프절염 발생 환자에서 백신 접종 당일, 위험구간(접종 후 1-42일) 내, 대조구간 내에 발생한 경우의 인구학적 특성

Characteristics	Total (%)	Events in Day 0 (%)	Events in risk period (%)	Events in control period (%)
Total	787984	7129	189511	591344
Age				
18-29	169747 (21.54%)	1341 (18.81%)	38470 (20.30%)	129936 (21.97%)
30-39	133905 (16.99%)	1068 (14.98%)	31154 (16.44%)	101683 (17.20%)
40-49	141926 (18.01%)	1292 (18.12%)	35120 (18.53%)	105514 (17.84%)
50-59	131976 (16.75%)	1493 (20.94%)	33018 (17.42%)	97465 (16.48%)
60-69	112527 (14.28%)	1271 (17.83%)	28332 (14.95%)	82924 (14.02%)
70-79	63092 (8.01%)	464 (6.51%)	15624 (8.24%)	47004 (7.95%)
Over 80	34811 (4.42%)	200 (2.81%)	7793 (4.11%)	26818 (4.54%)
Gender				
Male	277936 (35.27%)	2720 (38.15%)	64768 (34.18%)	210448 (35.59%)
Female	510048 (64.73%)	4409 (61.85%)	124743 (65.82%)	380896 (64.41%)
Comorbidities				
Hypertension	192360 (24.41%)	1847 (25.91%)	46911 (24.75%)	143602 (24.28%)
Diabetes mellitus	129826 (16.48%)	1186 (16.64%)	31492 (16.62%)	97148 (16.43%)
Hyperlipidemia	267088 (33.90%)	2494 (34.98%)	66014 (34.83%)	198580 (33.58%)
Charlson comorbidity index				
0-4	754858 (95.80%)	6857 (96.18%)	181733 (95.90%)	566268 (95.76%)
5 +	33126 (4.20%)	272 (3.82%)	7778 (4.10%)	25076 (4.24%)
Type of vaccination				
AstraZeneca	1260 (0.16%)	4 (0.06%)	291 (0.15%)	965 (0.16%)
AstraZeneca-AstraZeneca	23325 (2.96%)	190 (2.67%)	5396 (2.85%)	17739 (3.00%)
AstraZeneca-AstraZeneca-AstraZeneca	4 (0.00%)	1 (0.01%)	-	3 (0.00%)
AstraZeneca-AstraZeneca-Moderna	80293 (10.19%)	942 (13.21%)	22050 (11.64%)	57301 (9.69%)
AstraZeneca-AstraZeneca-Pfizer	45070 (5.72%)	488 (6.85%)	13223 (6.98%)	31359 (5.30%)
AstraZeneca-Moderna	3 (0.00%)	-	2 (0.00%)	1 (0.00%)
AstraZeneca-Moderna-Moderna	4 (0.00%)	-	-	4 (0.00%)
AstraZeneca-Pfizer	11343 (1.44%)	93 (1.30%)	2953 (1.56%)	8297 (1.40%)
AstraZeneca-Pfizer-Moderna	183 (0.02%)	-	53 (0.03%)	130 (0.02%)
AstraZeneca-Pfizer-Pfizer	24147 (3.06%)	267 (3.75%)	7383 (3.90%)	16497 (2.79%)
Janssen	2329 (0.30%)	15 (0.21%)	298 (0.16%)	2016 (0.34%)
Janssen-Pfizer	2 (0.00%)	-	-	2 (0.00%)
Moderna	3371 (0.43%)	10 (0.14%)	874 (0.46%)	2487 (0.42%)
Moderna-AstraZeneca	1 (0.00%)	-	-	1 (0.00%)
Moderna-Moderna	107222 (13.61%)	1044 (14.64%)	29017 (15.31%)	77161 (13.05%)
Moderna-Moderna-Moderna	16154 (2.05%)	207 (2.90%)	4510 (2.38%)	11437 (1.93%)
Moderna-Moderna-Pfizer	1179 (0.15%)	6 (0.08%)	381 (0.20%)	792 (0.13%)
Moderna-Pfizer	2045 (0.26%)	23 (0.32%)	504 (0.27%)	1518 (0.26%)
Pfizer	14557 (1.85%)	80 (1.12%)	1676 (0.88%)	12801 (2.16%)
Pfizer-AstraZeneca	3 (0.00%)	-	1 (0.00%)	2 (0.00%)
Pfizer-AstraZeneca-Pfizer	1 (0.00%)	-	-	1 (0.00%)
Pfizer-Janssen	1 (0.00%)	-	1 (0.00%)	-
Pfizer-Moderna	2 (0.00%)	-	-	2 (0.00%)
Pfizer-Pfizer	276991 (35.15%)	2509 (35.19%)	65808 (34.73%)	208674 (35.29%)
Pfizer-Pfizer-Moderna	536 (0.07%)	4 (0.06%)	125 (0.07%)	407 (0.07%)
Pfizer-Pfizer-Pfizer	132852 (16.86%)	1245 (17.46%)	34965 (18.45%)	96642 (16.34%)
Vaccine doses				
No vaccinated	45105 (5.72%)	-	-	45105 (7.63%)
1 st dose only	21517 (2.73%)	109 (1.53%)	3139 (1.66%)	18269 (3.09%)
2 nd dose	420938 (53.42%)	3859 (54.13%)	103682 (54.71%)	313397 (53.00%)
3 rd dose	300424 (38.13%)	3161 (44.34%)	82690 (43.63%)	214573 (36.29%)

- 림프절염 발생 환자의 연령 분포는 위험구간 내 발생한 경우 18-29세 (20.30%), 40-49세 (18.53%), 50-59세 (17.42%), 30-39세 (16.44%) 순으로 많았으며, 대조구간 내 발생한 경우 18-29세 (21.97%), 40-49세 (17.84%), 30-39세 (17.20%), 50-59세

(16.48%) 순으로 많았음.

- 림프절염 발생 환자의 성별 분포는 위험구간에 발생한 경우 여성의 비율이 65.82%, 대조구간에 발생한 경우 여성이 64.41%로 두 구간 모두에서 여성의 비율이 더 높았음.
- 고혈압, 당뇨병, 고지혈증의 유병률은 위험구간에 림프절염이 발생한 경우와 대조구간에 발생한 경우에서 큰 차이를 보이지 않았음. 찰슨동반질환지수에서는 5점 이상인 환자가 위험구간에 림프절염이 발생한 경우에 4.10%, 대조구간에 발생한 경우에 4.24%이었음.
- 백신 종류별로 보았을 때, 위험구간에 림프절염이 발생한 경우에는 화이자백신-화이자백신 2회접종을 실시한 사람이 34.73%로 가장 많았으며, 화이자백신-화이자백신-화이자백신 3회접종자가 18.45%, 모더나백신-모더나백신 2회접종자가 15.31%, 아스트라제네카백신-아스트라제네카백신-모더나백신 3회접종자가 11.64%로 그 뒤를 이었음. 대조구간에 림프절염이 발생한 경우에도 이와 유사하게 화이자백신-화이자백신 2회접종 (35.29%), 화이자백신-화이자백신-화이자백신 3회접종 (16.34%), 모더나백신-모더나백신 2회접종 (13.05%), 아스트라제네카백신-아스트라제네카백신-모더나백신 3회접종 (9.69%) 순으로 나타남.

○ 코로나19백신 접종 및 림프절염 발생 시기 분포

- 2021년 1월 1일을 0일로 하여 2021년 12월 31일까지의 코로나19백신 접종 및 림프절염 발생 시기의 분포는 아래와 같았음.

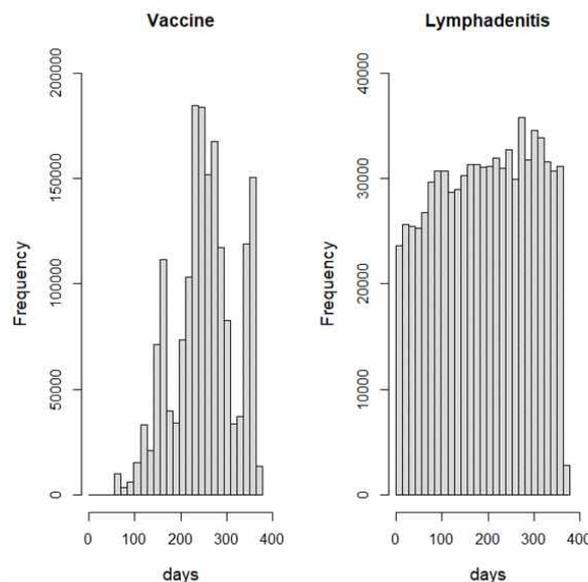


그림 10. 코로나19 백신 접종 및 림프절염 발생 시기 분포.

- 코로나19백신 1차, 2차, 3차 접종시기를 기준으로 림프절염 발생까지의 시간간격을

확인하였을 때 백신 접종 당일에 집중적으로 림프절염 발생이 증가하는 양상을 보였음.

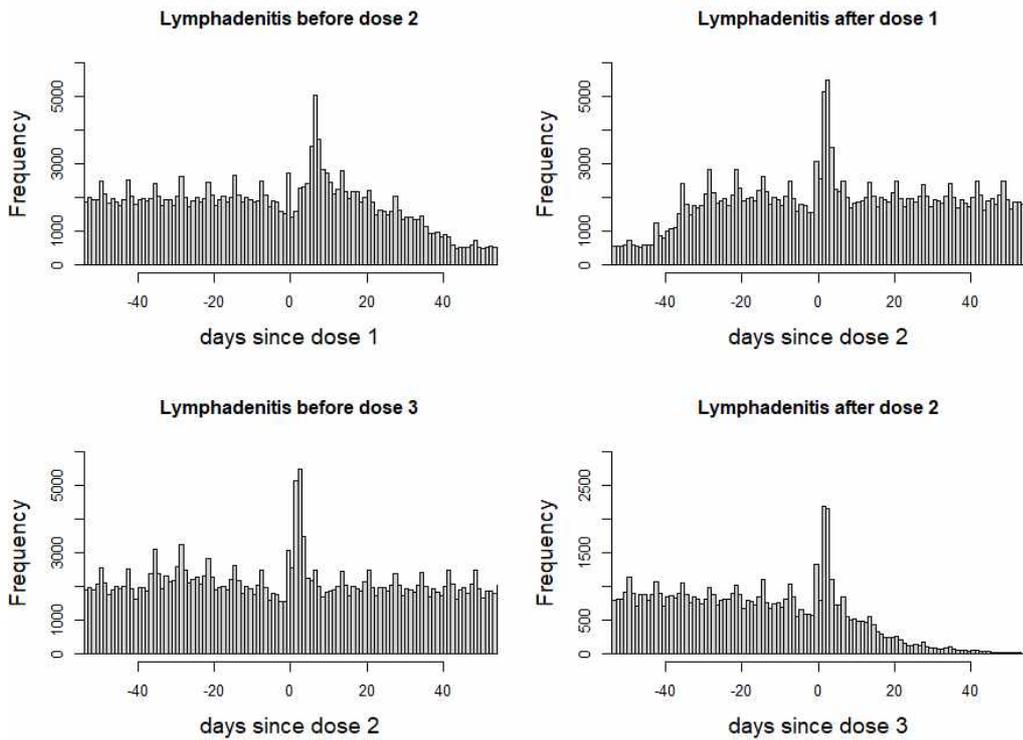


그림 11. 코로나19 백신 접종과 림프절염 발생 간 시간간격.

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

- SCCS 연구설계를 이용하여 관찰기간 내 위험구간과 대조구간에서의 림프절염 발생률을 비교함으로써 백신접종 이후 림프절염의 발생 위험을 평가하는 분석을 수행하였음.
- 이때 백신접종 당일에 발생한 림프절염의 경우 백신 접종과의 전후관계를 확인하기 어려우므로 별도의 위험구간으로 두어 확인하였음.

표 13. 코로나19백신 접종 후 림프절염 발생위험에 대한 분석 결과

Risk-period	Events	Relative incidence (95% CI)
Control period	591344	1 (ref)
Dose 1:		
Day 0	2734	1.37 (1.32-1.42)
Days 1 to 42	80245	1.17 (1.16-1.18)
Dose 2:		
Day 0	3064	1.56 (1.50-1.61)
Day 1 to 42	92944	1.14 (1.13-1.15)
Dose 3:		
Day 0	1331	1.60 (1.51-1.69)
Day 1 to 42	16272	1.23 (1.21-1.25)
Combined effect:		
Day 0	7129	1.49 (1.45-1.52)
Days 1 to 42	189511	1.16 (1.15-1.16)

- 대조구간 대비 코로나19백신 접종 당일 림프절염 발생위험을 평가하였을 때 코로나 19백신 1차접종 당일 림프절염 발생위험은 IRR 1.37 (95% CI, 1.32-1.42), 2차접종 당일 발생위험은 IRR 1.56 (95% CI, 1.50-1.61), 3차접종 당일 발생위험은 IRR 1.60 (95% CI, 1.51-1.69)로 1, 2, 3차 접종 모두에서 접종 당일 림프절염 발생 위험이 유의하게 증가하는 것으로 나타났으며, 접종 차수가 진행됨에 따라 상대위험도가 증가하는 양상을 보였음. 코로나19백신 접종 이후 1-42일 위험구간에서의 대조구간 대비 림프절염 발생위험을 평가하였을 때 1차접종 후 발생위험은 IRR 1.17 (95% CI, 1.16-1.18), 2차접종 후 발생위험은 IRR 1.14 (95% CI, 1.13-1.15), 3차접종 후 발생위험은 IRR 1.23 (95% CI, 1.21-1.25)로 나타나 접종 당일의 상대위험도에 비해서는 증가폭이 작았으나 유의한 위험증가가 나타남.

○ 소그룹분석 결과 - 기초특성별

표 14. 코로나19백신 접종 후 림프절염 발생위험에 대한 기초특성별 소그룹분석 결과 (접종 차수별)

Subgroup	No. of cases							Relative incidence (95% CI)						
	Risk interval						Control interval	Risk interval						Control interval
	Dose 1		Dose 2		Dose 3			Dose 1		Dose 2		Dose 3		
	Day 0	Day 1+	Day 0	Day 1+	Day 0	Day 1+		Day 0	Day 1+	Day 0	Day 1+	Day 0	Day 1+	
Age														
18-29	587	16378	630	19977	124	2115	129936	1.34 (1.24-1.46)	1.21 (1.19-1.23)	1.49 (1.38-1.61)	1.15 (1.13-1.17)	1.50 (1.26-1.79)	2.12 (2.02-2.22)	1 (ref)
30-39	474	13972	506	15917	88	1265	101683	1.53 (1.39-1.67)	1.32 (1.29-1.34)	1.67 (1.52-1.82)	1.27 (1.24-1.29)	1.75 (1.42-2.16)	1.88 (1.77-2.00)	1 (ref)
40-49	558	14618	628	18558	106	1944	105514	1.58 (1.45-1.72)	1.20 (1.18-1.23)	1.76 (1.62-1.90)	1.25 (1.23-1.27)	1.32 (1.09-1.59)	1.94 (1.85-2.04)	1 (ref)
50-59	551	14695	660	15868	282	2455	97465	1.50 (1.37-1.63)	1.11 (1.09-1.14)	1.97 (1.82-2.13)	1.12 (1.10-1.15)	1.89 (1.68-2.12)	1.53 (1.46-1.60)	1 (ref)
60-69	394	12866	454	11851	423	3615	82924	1.25 (1.13-1.38)	0.99 (0.96-1.01)	1.58 (1.44-1.73)	1.01 (0.98-1.04)	1.75 (1.59-1.93)	1.03 (0.99-1.07)	1 (ref)
70-79	127	5749	136	6922	201	2953	47004	0.71 (0.60-0.85)	0.97 (0.94-1.00)	0.78 (0.66-0.92)	0.97 (0.95-1.00)	1.39 (1.21-1.60)	0.95 (0.91-0.99)	1 (ref)
Over 80	43	1967	50	3901	107	1925	26818	0.45 (0.33-0.61)	0.91 (0.87-0.96)	0.53 (0.40-0.70)	0.96 (0.92-1.00)	1.54 (1.27-1.87)	0.95 (0.90-1.01)	1 (ref)
Gender														
Male	1051	26724	1151	32621	518	5423	210448	1.49 (1.41-1.59)	1.10 (1.09-1.12)	1.67 (1.58-1.77)	1.14 (1.12-1.15)	1.74 (1.59-1.89)	1.17 (1.13-1.20)	1 (ref)
Female	1683	53521	1913	60373	813	10849	380896	1.30 (1.24-1.37)	1.20 (1.19-1.21)	1.49 (1.43-1.56)	1.13 (1.12-1.15)	1.52 (1.42-1.63)	1.27 (1.24-1.30)	1 (ref)
Comorbidities														
Hypertension	605	18687	659	21757	583	6467	143602	1.18 (1.09-1.28)	1.05 (1.03-1.07)	1.32 (1.22-1.43)	1.06 (1.04-1.07)	1.64 (1.51-1.78)	0.97 (0.94-1.00)	1 (ref)
Diabetes mellitus	408	12631	426	14773	352	4088	97148	1.20 (1.09-1.32)	1.06 (1.04-1.08)	1.28 (1.16-1.40)	1.06 (1.04-1.09)	1.51 (1.36-1.68)	0.96 (0.92-0.99)	1 (ref)
Dyslipidemia	844	27096	942	30974	708	7944	198580	1.21 (1.13-1.29)	1.10 (1.08-1.11)	1.37 (1.28-1.46)	1.08 (1.07-1.10)	1.60 (1.49-1.73)	1.03 (1.00-1.05)	1 (ref)
Charlson comorbidity index														
0-4	2650	77251	2976	89444	1231	15038	566268	1.39 (1.33-1.44)	1.17 (1.16-1.18)	1.58 (1.52-1.64)	1.14 (1.13-1.15)	1.60 (1.51-1.69)	1.27 (1.24-1.29)	1 (ref)
5 +	84	2994	88	3550	100	1234	25076	0.97 (0.78-1.20)	1.03 (0.98-1.07)	1.05 (0.85-1.29)	1.03 (0.99-1.07)	1.65 (1.36-2.02)	0.97 (0.91-1.03)	1 (ref)
Type of vaccination														
AstraZeneca	102	2989	92	2698	1	-	63812	1.44 (1.18-1.75)	1.02 (0.97-1.06)	1.41 (1.15-1.74)	1.00 (0.96-1.04)	N/A	N/A	1 (ref)
Moderna	513	17504	682	16390	66	507	136190	1.57 (1.44-1.72)	1.54 (1.51-1.57)	2.16 (2.00-2.33)	1.26 (1.24-1.29)	1.66 (1.3-2.11)	1.71 (1.56-1.87)	1 (ref)
Pfizer	1581	39439	1679	54613	574	8397	363222	1.37 (1.30-1.44)	1.11 (1.10-1.13)	1.50 (1.43-1.58)	1.17 (1.16-1.19)	1.57 (1.44-1.70)	1.38 (1.35-1.41)	1 (ref)

표 15. 코로나19백신 접종 후 림프절염 발생위험에 대한 기초특성별 소그룹분석 결과 (1·2·3차접종 통합)

Subgroup	No. of cases			Relative incidence (95% CI)		
	Risk interval		Control interval	Risk interval		Control interval
	Day 0	Day 1+		Day 0	Day 1+	
Age						
18-29	1341	38470	129936	1.42 (1.35-1.50)	1.21 (1.19-1.22)	1 (ref)
30-39	1068	31154	101683	1.61 (1.51-1.71)	1.30 (1.28-1.32)	1 (ref)
40-49	1292	35120	105514	1.64 (1.55-1.74)	1.26 (1.24-1.28)	1 (ref)
50-59	1493	33018	97465	1.77 (1.68-1.87)	1.16 (1.14-1.18)	1 (ref)
60-69	1271	28332	82924	1.51 (1.42-1.59)	1.01 (0.99-1.02)	1 (ref)
70-79	464	15624	47004	0.94 (0.85-1.03)	0.97 (0.95-0.99)	1 (ref)
Over 80	200	7793	26818	0.77 (0.67-0.89)	0.95 (0.92-0.97)	1 (ref)
Gender						
Male	2720	64768	210448	1.61 (1.55-1.67)	1.12 (1.11-1.14)	1 (ref)
Female	4409	124743	380896	1.42 (1.38-1.46)	1.17 (1.17-1.18)	1 (ref)
Comorbidities						
Hypertension	1847	46911	143602	1.35 (1.29-1.42)	1.04 (1.03-1.05)	1 (ref)
Diabetes mellitus	1186	31492	97148	1.31 (1.23-1.38)	1.04 (1.03-1.06)	1 (ref)
Dyslipidemia	2494	66014	198580	1.37 (1.31-1.42)	1.08 (1.07-1.09)	1 (ref)
Charlson comorbidity index						
0-4	6857	181733	566268	1.50 (1.47-1.54)	1.16 (1.16-1.17)	1 (ref)
5 +	272	7778	25076	1.17 (1.04-1.32)	1.02 (0.99-1.05)	1 (ref)
Type of vaccination						
AstraZenaca	195	5687	63812	1.43 (1.24-1.65)	1.01 (0.98-1.04)	1 (ref)
Moderna	1261	34401	136190	1.83 (1.73-1.94)	1.39 (1.37-1.42)	1 (ref)
Pfizer	3834	102449	363222	1.46 (1.41-1.51)	1.17 (1.16-1.18)	1 (ref)

- 기저특성에 따른 소그룹분석 결과, 연령별로 보았을 때 18-29세, 30-39세, 40-49세, 50-59세의 연령층에서 접종 후 1-42일 위험구간 중 림프절염 발생위험이 유의하게 증가하였으며, 70-79세와 80세 이상 연령군의 경우에는 백신접종이 유의한 발생위험의 증가를 관찰하지 못하였음. 위험 증가의 크기는 30-39세 연령군과 40-49세 연령군에서 대조구간 대비 위험구간 내 발생위험이 각각 1.30배 (95% CI, 1.28-1.32), 1.26배 (95% CI, 1.24-1.28)로 가장 높았으며, 전반적으로 연령이 높아질수록 발생위험이 낮아지는 경향을 보였음. 백신접종 당일의 림프절염 발생위험을 보았을 때에는 50-59세, 40-49세, 30-39세 연령군 순으로 상대위험도가 큰 것으로 나타났

으며 1-42일 위험구간에서의 결과와 마찬가지로 상대적으로 젊은 연령층에서 발생위험이 높은 양상을 보였음.

- 모든 성별에서 접종 당일과 위험구간 모두에서 림프절염 발생위험이 유의하게 증가하였으며, 여성의 경우 위험구간 내 상대위험이 1.17배 (95% CI, 1.17-1.18)로 남성 1.12배 (1.11-1.14)에 비해 더 높았음.
- 동반질환으로 고혈압, 당뇨, 고지혈증이 있는 경우 모두에서 접종 당일과 접종 후 1-42일 위험구간에서의 상대위험이 유의하게 높았음.
- 동반상병지수가 5점 미만인 경우 접종 후 1-42일 위험구간에서의 림프절염 발생 위험은 IRR 1.16 (95% CI, 1.16-1.17)로 유의한 증가를 보였으나, 5점 이상인 경우에는 IRR 1.02 (95% CI, 0.99-1.05)로 신뢰구간 하한값이 1을 포함하여 위험 증가가 유의하지 않았음. 접종 당일의 발생위험은 동반상병지수가 5점 미만인 경우와 5점 이상인 경우 모두에서 통계적으로 유의하게 상대위험이 증가하였으며, 5점 미만인 경우에서 위험 증가의 크기가 더 큰 것으로 나타남.
- 아스트라제네카백신을 접종한 경우 접종 후 1-42일 위험구간내 유의한 위험 증가는 없었으며, 모더나백신을 접종한 경우와 화이자백신을 접종한 경우에는 위험구간 내 림프절염 발생위험이 대조구간 대비 각각 1.39배 (95% CI, 1.37-1.42), 1.17배 (95% CI, 1.16-1.18)로 유의하게 높아지는 것으로 나타남. 접종 당일의 상대위험도는 세 가지 백신 종류 모두에서 유의하게 증가하였음.
- 구간별 림프절염 발생위험을 보았을 때 70세 이상 고령층을 제외한 대부분의 소그룹에서 유의한 위험증가 또는 증가의 경향성이 관찰되었으며, 위험 증가의 크기는 백신 접종 후 1-42일 위험구간에 비해 접종 당일의 경우에서 더 크게 나타남.

○ 소그룹분석 결과 - 접종 경과 시점별

표 16. 코로나19백신 접종 후 림프절염 발생위험에 대한 접종 경과 시점별 소그룹분석 결과

Risk-period	Events					Relative incidence (95% CI)				
	Dose 1	Dose 2	Dose 3	Combined effect	Control period	Dose 1	Dose 2	Dose 3	Combined effect	Control period
Days 1 to 7	18518	23598	8543	50659		1.34 (1.32-1.36)	1.72 (1.70-1.74)	1.66 (1.63-1.70)	1.55 (1.53-1.56)	
Days 8 to 14	18922	13744	3601	36267	591344	1.37 (1.35-1.39)	1.00 (0.99-1.02)	0.92 (0.89-0.96)	1.16 (1.14-1.17)	1 (ref)
Days 15 to 28	26281	28128	3119	57528		1.06 (1.04-1.07)	1.03 (1.02-1.04)	0.94 (0.91-0.98)	1.03 (1.03-1.04)	
Days 29 to 42	16524	27524	1009	45057		1.02 (1.01-1.04)	1.00 (0.99-1.02)	0.88 (0.83-0.94)	1.01 (1.00-1.02)	

- 백신 접종 후 1-42일 위험구간 내 접종 경과시점에 따라 1-7일, 8-14일, 15-28일, 29-42일로 나누어 각 시기별 림프절염 발생위험을 평가한 결과, 1·2·3차接种의 통합된 효과를 보았을 때 접종 후 1-7일에서의 상대위험도가 대조구간 대비 1.55배 (95% CI, 1.53-1.56)로 가장 높았으며, 그 뒤를 이어 접종 당일 (IRR 1.49, 95% CI: 1.45-1.52), 접종 후 8-14일 (IRR 1.16, 95% CI: 1.14-1.17), 접종 후 15-28일 (IRR 1.03, 95% CI: 1.03-1.04), 접종 후 29-42일 (IRR 1.01, 95% CI: 1.00-1.02) 순으로 나타남. 백신 접종 후 1-7일 동안 림프절염 발생위험이 가장 컸으며 이후 급격히 감소하여 시간에 따라 점차적으로 상대위험도가 낮아지는 양상을 보였음.

○ 민감도 분석 결과

표 17. 코로나19백신 접종 후 림프절염 발생위험에 대한 Sensitivity risk window analysis 결과 (접종 차수별)

Risk window	Events							Relative incidence (95% CI)						
	Risk interval						Control interval	Risk interval						Control interval
	Dose 1		Dose 2		Dose 3			Dose 1		Dose 2		Dose 3		
	Day 0	Day 1+	Day 0	Day 1+	Day 0	Day 1+		Day 0	Day 1+	Day 0	Day 1+	Day 0	Day 1+	
21 days	2734	52066	3064	51536	1331	14207	663046	1.37 (1.32-1.43)	1.26 (1.25-1.27)	1.55 (1.50-1.61)	1.25 (1.24-1.26)	1.58 (1.50-1.67)	1.28 (1.26-1.30)	1 (ref)
28 days	2734	63721	3064	65470	1331	15263	636401	1.37 (1.32-1.42)	1.21 (1.20-1.22)	1.56 (1.50-1.61)	1.20 (1.19-1.21)	1.59 (1.50-1.68)	1.25 (1.23-1.27)	1 (ref)
35 days	2734	73700	3064	79327	1331	15881	611947	1.37 (1.32-1.42)	1.18 (1.17-1.19)	1.56 (1.50-1.61)	1.16 (1.15-1.17)	1.59 (1.51-1.68)	1.24 (1.22-1.26)	1 (ref)
42 days	2734	80245	3064	92994	1331	16272	591344	1.37 (1.32-1.42)	1.17 (1.16-1.18)	1.56 (1.50-1.61)	1.14 (1.13-1.15)	1.60 (1.51-1.69)	1.23 (1.21-1.25)	1 (ref)
49 days	2734	84251	3064	106887	1331	16495	573222	1.37 (1.32-1.42)	1.16 (1.15-1.17)	1.56 (1.50-1.61)	1.12 (1.11-1.13)	1.61 (1.52-1.70)	1.23 (1.21-1.26)	1 (ref)
56 days	2734	88102	3064	120379	1331	16607	555767	1.37 (1.32-1.42)	1.15 (1.14-1.16)	1.56 (1.50-1.61)	1.11 (1.10-1.11)	1.61 (1.53-1.70)	1.24 (1.22-1.26)	1 (ref)
63 days	2734	91715	3064	133628	1331	16649	538863	1.37 (1.32-1.42)	1.14 (1.14-1.15)	1.55 (1.50-1.61)	1.10 (1.09-1.10)	1.62 (1.53-1.71)	1.24 (1.22-1.26)	1 (ref)

- 위험구간의 길이를 접종 후 21일, 28일, 35일, 42일, 49일, 56일, 63일로 조정하면서 접종 차수별로 림프절염 발생의 상대위험도를 확인하였음.
- 대조구간 대비 코로나19백신 접종 당일 림프절염 발생위험을 평가하였을 때 Primary analysis에서와 마찬가지로 1, 2, 3차 접종 모두에서 접종 당일 림프절염 발생 위험이 유의하게 증가하는 것으로 나타났으며, 접종 차수가 진행됨에 따라 상대위험도가 증가하는 양상을 보였음.

- 접종 당일을 제외한 접종 이후 위험구간에서의 대조구간 대비 림프절염 발생위험을 평가하였을 때 모든 위험구간에서 위험구간 내 림프절염 발생위험이 통계적으로 유의하게 높았으며, 상대위험도의 크기는 3차접종, 1차접종, 2차접종 순으로 나타남. 전반적으로 위험구간의 길이가 길어질수록 위험증가의 크기는 감소하는 양상을 보였음.

표 18. 코로나19백신 접종 후 림프절염 발생위험에 대한 Sensitivity risk window analysis 결과 (1·2·3차접종 통합)

Risk window	Events			Relative incidence (95% CI)		
	Risk interval		Control interval	Risk interval		Control interval
	Day 0	Day 1+		Day 0	Day 1+	
21 days	7129	117809	663046	1.48 (1.45-1.52)	1.26 (1.25-1.27)	1 (ref)
28 days	7129	144454	636401	1.48 (1.45-1.52)	1.21 (1.20-1.22)	1 (ref)
35 days	7129	168908	611947	1.49 (1.45-1.52)	1.18 (1.17-1.19)	1 (ref)
42 days	7129	189511	591344	1.49 (1.45-1.52)	1.16 (1.15-1.16)	1 (ref)
49 days	7129	207633	573222	1.49 (1.45-1.52)	1.15 (1.14-1.15)	1 (ref)
56 days	7129	225088	555767	1.49 (1.45-1.52)	1.13 (1.13-1.14)	1 (ref)
63 days	7129	241992	538863	1.49 (1.45-1.52)	1.12 (1.12-1.13)	1 (ref)

- 위험구간 길이에 따른 림프절염 발생의 상대위험도를 1·2·3차 접종을 통합하여 확인하였음.
- 대조구간 대비 코로나19백신 접종 당일 림프절염 발생위험을 1·2·3차 접종을 통합하여 확인하였을 때에도 림프절염 발생 위험이 유의하게 증가하는 것으로 나타남.
- 접종 당일을 제외한 접종 이후 위험구간에서의 대조구간 대비 림프절염 발생위험을 평가하였을 때 모든 위험구간에서 위험구간 내 림프절염 발생위험이 통계적으로 유의하게 높았으며, 위험구간의 길이가 길어질수록 위험증가의 크기는 감소하는 양상을 보였음.
- 백신 접종 당일과 접종 당일을 제외한 접종 이후 위험구간에서의 림프절염 발생위험을 비교하였을 때, 접종 이후의 위험구간에 비해 접종 당일에 더 큰 위험증가를 보임.

3. 인과성 평가

1) 국내외 문헌고찰

○ 코로나19 백신과 림프절염 발생 간 연관성을 보고한 역학연구

- 이스라엘에서 수행한 대규모 코호트 연구에서 화이자백신 접종 후 42일내 림프절염의 발생위험이 비접종군 대비 유의하게 높은 것으로 보고됨¹⁾.
- Mayo clinic 내원 환자들을 대상으로 수행한 후향적코호트연구에서 mRNA 코로나19 백신 접종 후 7일 이내 림프절염 발생위험을 평가했을 때 백신접종과 림프절염 발생 간 연관성이 부재한 것으로 나타남. 해당 연구는 코로나19가 의심되어 PCR 검사를 위해 내원한 환자들을 대상으로 수행하여 일반인구집단과는 차이가 존재함²⁾.
- 모더나백신 3상임상시험에서 접종 후 7일내 액와부 압통/종대의 발생을 평가했을 때 위약군에 비해 백신접종군에서 단기간 내 발생률이 높아지는 것으로 나타남³⁾.
- 일본에서 mRNA 코로나19백신 2회 접종이력이 있는 건강검진 수진자를 대상으로 흉부 MRI를 통해 액와부 림프절 비대를 평가하고 기초특성에 따라 분석한 결과 젊은 연령, 여성, 모더나백신 접종 (화이자백신 대비) 등이 predisposing factor로 나타남. 연구설계상 백신접종과 림프절염 발생 간의 연관성을 확인하기는 어려울 것으로 사료됨⁴⁾.
- 베트남에서 코로나19백신 3차접종자를 대상으로 수행한 설문조사에서 1·2차 접종 대비 3차접종에서 접종 후 14일 이내 림프절염 발생경험의 오즈비가 높은 것으로 나타남. 연구설계상 백신접종과 림프절염 발생 간의 연관성을 확인하기는 어려울 것으로 사료됨⁵⁾.
- 요르단의 백신접종 이상반응 감시 레지스트리에서 코로나19백신 접종 후 14일 이내 림프절염 발생률을 산출한 결과 십만명당 157.9명으로 나타났으며, 분석대상으로 선정한 18개의 red-flag outcome 중 가장 높았음. 적절한 대조군이 없어 역학적 근거 평가에는 부적절한 것으로 사료됨⁶⁾.
- 미국에서 백신접종 시기를 기준으로 구간을 나누어 mRNA 코로나19백신 3차접종의 안전성 평가를 수행한 결과 1차접종 이전 대조구간에 비해 3차접종 이후 위험구간에서 림프절염의 발생률이 유의하게 높았음⁷⁾.

1) Barda N et al. Safety of the BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine in a Nationwide Setting. N Engl J Med. 2021 Sep 16;385(12):1078-1090.

2) McMurry R et al. Real-time analysis of a mass vaccination effort confirms the safety of FDA-authorized mRNA COVID-19 vaccines. Med (N Y). 2021 Aug 13;2(8):965-978.e5.

3) Baden LR et al. Efficacy and Safety of the mRNA-1273 SARS-CoV-2 Vaccine. N Engl J Med. 2021 Feb 4;384(5):403-416.

4) Yoshikawa T et al. Axillary Lymphadenopathy after Pfizer-BioNTech and Moderna COVID-19 Vaccination: MRI Evaluation. Radiology. 2023 Jan;306(1):270-278.

5) Nguyen DC et al. Short-Term Adverse Effects Immediately after the Start of COVID-19 Booster Vaccination in Vietnam. Vaccines (Basel). 2022 Aug 16;10(8):1325.

6) Abdel-Qader DH et al. Active Safety Surveillance of Four Types of COVID-19 Vaccines: A National Study from Jordan. Clin Drug Investig. 2022 Oct;42(10):813-827.

- PET/CT를 이용해 코로나19백신 접종 후 hypermetabolic axillary lymph nodes의 유병률을 분석한 문헌들을 대상으로 pooled prevalence를 산출한 결과 유병률 37% (95% CI, 27-47%)로 나타남. 적절한 대조군이 없어 역학적 근거 평가에는 부적절하며, 코로나19백신과 림프절염 발생간의 연관성을 확인하기 어려울 것으로 사료됨⁸⁾.
- 사우디아라비아에서 코로나19백신 접종 후 이상반응 발생을 보고한 문헌들을 대상으로 메타분석을 수행한 결과, 아스트라제네카백신 대비 화이자백신에서 림프절염 발생위험이 유의하게 높았음. 백신 간 비교를 목적으로 수행하여 코로나19백신과 림프절염 발생 간의 연관성을 확인하기는 어려우며, 적절한 대조군이 없어 역학적 근거 평가에는 부적절함⁹⁾.

7) Niesen MJM et al. Surveillance of Safety of 3 Doses of COVID-19 mRNA Vaccination Using Electronic Health Records. JAMA Netw Open. 2022 Apr 1;5(4):e227038.

8) Treglia G et al. Prevalence and Significance of Hypermetabolic Lymph Nodes Detected by 2-[18F]FDG PET/CT after COVID-19 Vaccination: A Systematic Review and a Meta-Analysis. Pharmaceuticals (Basel). 2021 Aug 3;14(8):762.

9) Alhossan A et al. Adverse Events of COVID-19 Vaccination among the Saudi Population: A Systematic Review and Meta-Analysis. Vaccines (Basel). 2022 Dec 7;10(12):2089.

2) 기전적 근거(mechanistic evidence) 문헌 평가

번호	저자, 발행연도	주요내용	비고
1	Mudd PA, et al. (2022) Cell 2022; 185: 603-13	15명 건강인을 대상으로 한 연구임. 쌍을 이룬 혈액 및 림프절 표본에서 S 특이적 helper CD4+ T 세포가 2차 접종 1주일 후에 절정에 달하는 것이 관찰되었고, 최소 6개월 동안 지속되었음.	화이자백신
2	Turner JS, et al. (2021) Nature 2021; 596: 109-13	41명의 건강인을 대상으로 한 연구임. 14명에 대해 Draining 림프절에 대해 미세바늘 흡인 생검을 시행하였음. 1차 접종 후 샘플링된 모든 참가자에서 S 단백질을 결합하는 germinal center B 세포가 확인되었음. S-binding germinal center B 세포의 높은 빈도는 부스터 면역 후 최소 12주 동안 draining 유지되었음.	화이자백신

3) 역학적 근거(epidemiologic evidence) 문헌 평가

번호	저자, 발행연도	주요내용	비고
1	Barda et al. (2021)	이스라엘에서 BNT162b2 mRNA 백신접종군 823,006명과 백신비접종군 823,006명을 대상으로 후향적 코호트를 구축하여 Target trial emulation 분석을 통해 백신접종 후 42일 이내 이상반응 발생위험을 비교하였음. 백신접종 후 42일내 lymphadenopathy 발생위험을 비교한 결과, 비접종군 대비 접종군에서 lymphadenopathy 발생의 risk ratio가 2.43 (95% CI, 2.05-2.78)로 유의하게 높았음.	화이자백신
2	McMurry et al. (2021)	미국 Mayo clinic에 코로나19 감염이 의심되어 PCR 검사를 위해 내원한 환자 중 BNT162b2 또는 mRNA-1273 백신 접종군과 백신비접종군 총 136,452명을 대상으로 후향적 코호트를 구축하여 진료기록상의 이상반응에 대해 딥러닝 분석을 수행하였음. 접종 후 7일 이내 lymphadenopathy 발생위험을 비교한 결과, BNT162b2 백신 1차접종 (IRR 0.8, 95% CI 0.62-1), mRNA-1273 백신 1차접종 (IRR 1.3, 95% CI 0.94-1.9), BNT162b2 백신 2차접종 (IRR 0.89, 95% CI 0.67-1.2), mRNA-1273 백신 2차접종 (IRR 1.1, 95% CI 0.72-1.7)로 백신접종에 따른 림프절염 발생위험의 통계적으로 유의한 증가는 없었음.	화이자백신, 모더나백신
3	Baden et al. (2021)	미국에서 수행된 mRNA-1273 백신 3상임상시험에서 접종군과 위약대조군 30,351명을 대상으로 접종 후 7	모더나백신

		<p>일 이내 axillary swelling/tenderness를 평가한 결과, 위약군 (1차 4.8%, 2차 3.9%)에 비해 mRNA-1273 백신 접종군 (1차 10.2%, 2차 14.2%)에서 발생률이 더 높았으며, 백신접종군에서 접종 후 outcome 발생까지의 평균 소요시간은 1차와 2차접종에서 각각 2.3일, 2.4일로 나타남. (접종군과 대조군 간 발생위험을 비교하는 통계분석은 수행되지 않음)</p>	
4	Niesen et al. (2022)	<p>미국에서 mRNA 코로나19백신 3차접종의 안전성 평가를 위해 mRNA 백신 3차접종을 완료한 47,999명의 EHR 데이터를 이용해 1차접종 이전 14일, 1차접종 이후 14일, 2차접종 이후 14일, 3차접종 이후 14일로 구간을 나누어 각 구간을 서로 다른 구간에 대한 대조구간으로 두고 각 구간 내 이상반응 보고건수를 분석하는 self-controlled risk interval 분석을 수행하였음. 각 구간내 lymphadenopathy의 보고건수를 분석한 결과, 1차접종 이전 14일에 비해 3차접종 이후 14일간 lymphadenopathy의 발생위험이 더 컸으며 risk difference가 유의하였음. 2차접종과 3차접종을 비교하였을 때는 2차접종 대비 3차접종 이후 구간에서 접종 후 lymphadenopathy가 보고된 비율이 유의하게 높았음. (2.89% vs 2.07%; $P < .001$) 소그룹 분석 결과 mRNA-1273 접종군에서 BNT162b2 접종군에 비해 risk difference가 크게 나타남.</p>	<p>화이자백신, 모더나백신</p>

4) 인과성 평가 (causality assessment)

구분	평가 결과					
기전적 평가	Strong	Inter-mediate	Low-Inter-mediate	Weak	Lacking	
	<p>코로나 백신을 근육 주사하게 되면 백신 성분이 림프 시스템을 통해 림프절에 도달하게 됨. 림프절과 림프 시스템에서 백신 성분에 의한 면역 반응이 나타나기 때문에 결과적으로 백신 접종 후 접종 부위에 근접한 부위(e.g. axillary lymph node)의 림프절 종대가 발생하게 됨.</p>					
역학적 평가	High (increased risk)	High (decreased risk or no effect)	Moderate (increased risk)	Moderate (decreased risk or no effect)	Limited	Insufficient
	<p>Barda et al. (2021)의 TTE와 Baden et al. (2021)의 RCT를 높은 신뢰도를 제공하고 효과의 방향과 관련하여 일관되고 방법론적 한계를 무시할 수 있는 2개 이상의 연구로 볼 수 있다. (high)</p> <p>또는 방법론적 한계를 무시할 수 있는 하나의 연구 (Baden et al. RCT 2021) 또는 일반적으로 효과의 방향과 관련하여 일관성이 있으며, 중간 정도의 신뢰도를 제공하는 연구 모음 (한림원 연구 센터의 분석결과와 Barda et al. (2021)의 TTE, 그리고 Niesen et al. (2022)의 SCRI 분석) 이 있는 경우로 볼 수 있다. (moderate)</p> <p>이에 역학적 근거의 가중치는 High (increased risk) or Moderate (increased risk) 로 분류가 가능한 것으로 판단하였음.</p>					
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 근거에 기반한 인과성 평가는 CS, 역학적 근거에 기반한 인과성 평가는 CS 또는 FA가 될 수 있음. 기전적 근거와 역학적 근거를 종합할 때, 백신에 의한 림프절염은 CS 또는 FA로 볼 수 있음.

기전적 근거와 역학적 근거에 참고된 국외의 연구는 모두 mRNA 백신에 관한 것임. Viral vector vaccine 접종에 따른 림프절염은 국내 자료 분석에서도 관련성을 특정하기 어려웠음.

림프절과 림프 시스템에서 백신 성분에 의한 면역 반응이 나타나기 때문에 결과적으로 백신 접종 후 접종 부위에 근접한 부위 (e.g. axillary lymph node)의 림프절 종대가 발생하게 됨. 이렇듯 림프절 종대는 백신 접종 후 정상 면역 반응으로 간주할 수도 있을 것임. ‘백신 이상반응’ 이라고 정의할 수 있는 림프절 종대의 기준은 기존 문헌에서 명확히 정립되지 않았으며, 관련한 추가 논의가 필요함.

4. 고찰 및 결론

○ 고찰

- 기존 연구결과와 본 연구결과를 비교하여 보았을 때 그 양상은 비슷하였음. (나이가 젊을수록, 그리고 모더나>화이자>AZ 백신 순으로 림프절염 위험도가 높다는 것은 이미 알려진 백신의 면역원성과 상관 관계를 보이는 것으로 해석할 수 있음)
- 본 연구에서 코로나19백신 접종 이후 림프절염 발생 위험의 유의한 증가가 관찰되었으나, 이를 해석함에 있어 림프절염의 발생기전과 백신 접종에 따른 정상적인 면역 반응과의 구별이 필요한 문제를 고려해야 함. 또한, 백신 접종 외 원인에 의한 림프절염의 가능성도 고려해야 함.
- 또한 본 연구에서는 림프절염의 위치 (경부, 서혜부 혹은 액와 등)에 대한 정보를 알 수 없어 백신과의 직접적인 연관성을 추정하기에는 한계가 있음.
- 기전적 근거를 검토하였을 때 백신 접종 부위와 근접한 부위에 일시적으로 림프절 비대 발생할 수 있는 것으로 알려져 있으며, 백신 이상반응으로서의 림프절염의 정의는 부재함. 따라서 실제 접종 후 림프절염 발생이 보고되었을 때 해당 사례가 정상적인 면역 반응의 범위를 벗어난 이상반응으로 보아야할지 평가하기 위해서는 개별 사례별로 발생 양상과 중증도 등 임상적인 특성을 고려한 접근이 필요할 것임.
- 본 연구에서는 5개 ICD-10 code에 기반하여 정의된 림프절병 (lymphadenopathy), 그리고 염증을 시사하는 3개 ICD-10 code로 정의된 림프절염 (lymphadenitis)에 대한 분석이 각각 수행되었음. 분석에 포함된 전체 대상자 중 90% 이상이 염증을 시사하는 3가지 ICD-10 code (림프절염)로 청구되었기 때문에 림프절병에 대한 결과가 림프절염의 결과와 비슷한 경향을 보임. ICD-10 code 분류가 완전하지는 아니하여 청구자료에서 림프절염과 림프절병의 엄격한 구분이 쉽지 않으나, 실제 환자가 진료실에는 기전에 상관없이 림프절이 커진 상태, 즉 림프절병으로 방문하여 진료가 시작됨에 대한 고려가 필요함. 이에, 본 분석에 있어서 관심이상반응이 림프절염이었지만 이번 연구의 결과는 림프절병과 코로나19백신 접종과의 인과적 연관으로도 해석 가능함.
- 림프절염은 immunogenicity가 좋다고 알려진 다른 백신에서 관련성이 잘 알려져있는 이상 반응임. 백신의 중증 이상 반응은 일반적으로 응급실 방문, 입원, 사망, 입원 기간의 연장 등으로 정의되는데 본 연구에서는 이러한 중증도에 대한 평가가 이루어지지 않았으며, 한편 임상적으로는 대부분 경미한 경우가 많은 것으로 알려져 있음.
- 백신 접종 당일에 관찰되는 발생률의 증가는 백신 접종과의 선후관계를 확인할 수 없으며 임상적 근거가 부족하여 해석에 주의가 필요함.

○ 결론

- 분석결과 발생률비, 연관성분석에서 림프절염 발생의 증가가 확인되었으며, 소그룹 분석 결과 70세 이상 고령층을 제외한 대부분의 소그룹에서 위험 증가가 관찰되었음.
- 백신 접종 후 림프절염 발생 위험은 젊은 연령, 동반상병이 적은 경우, mRNA 백신 (모더나>화이자), 접종 후 단기간 내에서 특히 위험의 크기가 커지는 것으로 나타남.
- 통계적으로 유의한 발생 위험의 증가가 관찰되었으며 기존 연구결과와 종합하여 보았을 때 인과성을 지지하는 결과로 볼 수 있지만, 정상성의 범주를 벗어난 이상반응으로 평가하기 위해서는 개별 사례별 접근이 필요함.

1. Mudd PA et al. SARS-CoV-2 mRNA vaccination elicits a robust and persistent T follicular helper cell response in humans. *Cell*. 2022 Feb 17;185(4):603-613.e15.
2. Turner JS et al. SARS-CoV-2 mRNA vaccines induce persistent human germinal centre responses. *Nature*. 2021 Aug;596(7870):109-113.
3. Barda N et al. Safety of the BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine in a Nationwide Setting. *N Engl J Med*. 2021 Sep 16;385(12):1078-1090.
4. McMurry R et al. Real-time analysis of a mass vaccination effort confirms the safety of FDA-authorized mRNA COVID-19 vaccines. *Med (N Y)*. 2021 Aug 13;2(8):965-978.e5.
5. Baden LR et al. Efficacy and Safety of the mRNA-1273 SARS-CoV-2 Vaccine. *N Engl J Med*. 2021 Feb 4;384(5):403-416.
6. Niesen MJM et al. Surveillance of Safety of 3 Doses of COVID-19 mRNA Vaccination Using Electronic Health Records. *JAMA Netw Open*. 2022 Apr 1;5(4):e227038.