

번호 11-1

제 목	국문	Case-Crossover design을 이용한 MMR vaccine과 Aseptic Meningitis 관계 분석			
	영문	Relationship between MMR vaccine and Aseptic meningitis by case-crossover design in Korea, 1998			
저 자 및 소 속	국문	기모란 ¹ , 최보울 ² 오진경 ² , 손영모 ³ 박태성 ⁴ 이성곤 ⁴ 이종구 ⁵ ¹ 울지의대 예방의학교실 ² 한양의대 예방의학교실 ³ 연세의대 영동세브란스 병원 소아과학교실 ⁴ 서울대학교 자연대학 통계학과 ⁵ 국립보건원 방역과			
	영문	Moran Ki ¹ , Bo Youl Choi ² , Jin-Kyung Oh ² , Young-Mo Shon ³ , Taesung Park ⁴ , Sung Gon Yi ⁴ Jong-Ku Lee ⁵ ¹ Department of Preventive Medicine, School of Medicine, Eulji University ² Department of Preventive Medicine, College of Medicine, Hanyang University ³ Department of Pediatrics, Youngdong Sevrans Hospital, Yonsei University ⁴ Department of Statistics, Seoul National University ⁵ National Institute of Health, Korea			

분 야	보건관리 () 역 학 (o) 환 경 ()	발 표 자	일반회원 (o) 전 공 의 ()	발표 형식	구 연 (o) 포스터 ()
-----	--------------------------------	-------	-----------------------	-------	--------------------

진행 상황 연구완료(), 연구중(o) → 완료 예정 시기 : 2000년 12월

1. 연구 목적

최근 2000년 3월부터 국내에서 불거리 백신의 Urabe AM-9 strain과 Hoshino strain의 사용이 금지되었다. 이 백신은 이미 개발국가인 일본을 비롯하여 일부 국가에서 백신의 부작용으로 무균성뇌막염의 위험성이 높아 사용이 중지된바 있다. 기존 백신 사용의 금지 근거는 1999년에 시행된 "MMR 부작용 발생 실태 조사 연구"에서 백신 접종을 받은 약 7천명의 대상자를 전화 추적조사한 결과 7명에서 무균성 뇌막염이 발생하여 기존 일본에서 보고된 1000명당 1명의 발생률과 비슷한 것으로 나타났기 때문이다. 그러나 이 연구는 대조군이 없는 연구이고 뇌막염 발생자들에서 뇌척수액 검사로 백신 바이러스를 확인하지는 못하였다. 따라서 기존 백신의 사용에 의한 무균성뇌막염 발생정도가 얼마나 되는지는 추정하지 못하였다.

이에 본 연구는 무균성 뇌막염 환자들만을 대상으로 Case-crossover design을 이용하여 MMR백신 접종후 무균성뇌막염 발생 위험도를 추정하고자 하였다

2. 연구 방법

연구대상자

1998년 1년 동안에 무균성뇌막염으로 전국 병원에서 진단받고 의료보험 청구를 신청한 14세 이하의 어린이의 자료를 구하였다(약 2만 명). 이 중에서 종합병원에서 신청한 자료만 선택하여(5000명) 해당 어린이들의 입원 차트를 검토하였다. 조사된 자료에서 1998년 1년간 MMR 예방접종을 받을 가능성이 있는 연령의 아이들을 선택(200명)한 후에 차트에 기록된 증상과 뇌척수액 검사 결과로 무균성 뇌막염 기준에 맞는 어린이들을 선택하였다(84명). 이들을 대상으로 전화조사를 통하여 예방접종수첩에 적힌 정확한 MMR 접종일자를 확인하였다(58명). 이 중에서 1998년에 위험기간이 1일 이상 포함된 45명이 최종 분석대상이 되었다.

분석방법

백신으로 인한 무균성뇌막염 발생 위험기간은 백신접종 후 6주까지로 하였다. Case-crossover design은 위험요인 폭로이후 위험요인이 영향을 미치는 시간과 더 이상 영향을 미치지 않는 시간의 크기를 질병 발생의 확률의 크기로 생각하여 이 확률과 실제 환자가 위험기간내에 질병이 발생하였는지 그 이외의 시간에 질병이 발생하였는지를 비교하는 것이 기본 개념이다. 대상자 각각에 대하여 위험기간과 비위험기간, 위험기간내 질병 발생 유무를 2*2 표를 만들어 전체에 대하여 Mantel Haenszel's test로 통계적 검정을 시행하였다. 이 디자인은 코호트 연구를 시행하여야 하지만 대부분의 사람들이 위험요인에 폭로되어 있어 대조군을 구하기 어렵고, 위험요인이 미치는 시간이 일시적일 때 사용할 수 있다.

3. 연구 결과

최종 분석 대상자 26명 중에서 백신 접종 후 6주 이내에 무균성뇌막염이 발생한 아기가 11명이고, 그 이외 기간에 발생한 아기가 34명이었다. 백신 접종 후 6주 이내에 Meningitis 발생 위험도는 Mantel Hanszel's test에서 OR이 2.7(95% CI 1.4 -5.3)로 나타났다. 따라서 백신 접종 후 6주 이내에 뇌막염이 발생한 11명 중에 7명은 백신으로 인한 추가 발생자로 추정되었다.

4. 고찰

백신의 strain별 분석을 위해서는 접종받은 백신의 상품명이나 회사를 파악하여야 하나, 조사대상자 대부분의 예방접종수첩에 백신의 상품명이나 제조회사가 기록되어 있지 않아 이는 확인할 수 없었다. 따라서 여기에는 Urabe AM-9 이나 Hoshino 이외의 strain을 접종받은 아기들도 포함되어 있을 수 있다. 또한 조사대상자 중에 전화통화가 불가능한 경우가 많았고 전화통화가 되었어도 예방접종 수첩을 가지고 있지 않아 정확한 날짜를 확인할 수 없는 경우도 있었다. 이는 전화조사 시점이 2년이나 지난 후 였기 때문이다. 그러나 이러한 제한점에도 불구하고 1998년 당시 대부분의 MMR백신은 Urabe AM-9이나 Hoshino strain을 사용하고 있었고, 전화조사가 가능한 아이들이 선택편견은 없었을 것으로 생각되어 결과에 미치는 영향은 크지 않았을 것으로 생각되었다.

백신부작용의 연관성과 그 규모를 추정하기 위해서는 백신을 접종받은 군과 받지 않은 군을 대상으로한 코호트 연구를 시행하여야 하나 해당연령의 대상자가 90%이상 백신접종을 받고 있어서 백신 접종을 받지 않는 대조군을 구하기 어렵고, 백신 접종자에서 무균성뇌막염이 발생하였다 하더라도 다른 원인에 의한 무균성뇌막염과 감별하기 위하여는 최종적으로 뇌척수액 검사에서 백신 strain의 바이러스를 검출하여야 한다. 또한 백신에 의한 무균성 뇌막염의 발생이 1000-5000명당 1명으로 알려져 있으므로 충분한 수의 부작용 발생 사례를 관찰하기 위하여는 대규모의 아이들을 추적관찰해야하는 어려움이 있다. 따라서 본 연구에서 사용한 case-crossover design 은 이러한 연구에서 활용도가 높을 것으로 생각된다.