

疫苗引起的神經系統副作用

邱南昌

預防接種是防治感染性疾病最具經濟效益的方法，但仍像其他防治方法一樣，使用疫苗時或多或少都有可能產生副作用。預防接種常見的副作用包括，在注射部位之局部反應：紅、腫、熱、痛，其中少數可能造成潰爛、癍痕等；其他部位或系統的反應：如發燒、倦怠、噁心、嘔吐、腹瀉、皮疹、搔癢、淋巴腺腫等，以及神經系統受到影響的諸多表現如：頭痛、暈眩、躁動不安、痙攣、腦病變等[1,2]。一般而言，神經系統的副作用因較有可能留下後遺症，所以醫療人員和一般民衆特別重視。然而判斷疫苗接種後所發生的身體不適，究竟是否源於疫苗所導致，經常有其困難存在。

一、疫苗產生神經系統副作用之機制

疫苗在神經系統副作用產生的機制乃源於：免疫過敏反應、疫苗之直接侵害或是疫苗之毒性反應。

免疫過敏反應可侵犯中樞神經和周圍神經系統，導致腦病變、腦炎、腦脊髓炎、多發性神經根神經炎（Guillain-Barré 症候

群）、臂神經叢神經病變（brachial neuropathy）、急性橫貫性脊髓炎（transverse myelitis）、顱部神經病變和視神經炎等[3,4]。腦病變是指患者出現行為或意識的改變、痙攣、局部神經功能受損的狀態；若是腦脊髓液有白血球增加時則稱之腦炎。免疫過敏反應可能是疫苗導致神經系統副作用最常見的原因。疫苗雖然不同，但若經由免疫過敏反應侵犯神經系統，產生的病變則可能雷同。已有文獻顯示，可能因免疫過敏反應而出現神經系統副作用的疫苗包括：較多報告的流行性感感冒疫苗、狂犬病疫苗、天花、黃熱病疫苗等[5-8]、少數的德國麻疹疫苗、麻疹疫苗、日本腦炎疫苗、腮腺炎疫苗等[9-11]。

活性疫苗可能由疫苗株直接侵害神經系統，表現的症狀在各疫苗各有不同，發生的機率較免疫過敏反應更罕見。至於疫苗的毒性反應最常發生於全細胞型百日咳疫苗。

二、各種疫苗所引起的神經系統副作用

（一）活性減毒性疫苗

1. 卡介苗

卡介苗的副作用主要是發生在注射部位和造成局部淋巴腺腫，神經系統幾乎不受影響。曾有接種後發生急性感覺神經病變（sensory neuropathy）的報告[12]，但應視為特例。

2. 口服小兒麻痺疫苗

沙賓口服小兒麻痺疫苗雖有族群免疫（herd immunity）的作用，對小兒麻痺的預防居功厥偉，但疫苗株本身也可能導致麻痺症狀。事實上自1980年代以後美國已無野生株導致的小兒麻痺病例，相反的所有小兒麻痺病例都是與口服疫苗相關。疫苗相關性小兒麻痺（vaccine-associated paralytic poliomyelitis, VAPP）特別

容易發生於免疫不全病人，此類患者佔所有VAPP患者之四分之一[13]。VAPP在美國的發生率為兩百四十萬分之一，第一劑的發生率為七十五萬分之一，是隨後幾劑的6.8倍[14]。有免疫缺陷的病人，特別是B細胞缺乏者，發生的機會是免疫正常者的三千兩百倍[15]。VAPP在口服疫苗後11至58天發生，健康者較免疫缺陷者的潛伏期短。羅馬尼亞和匈牙利發生VAPP的機率較其他國家高[16,17]，臺灣倒是相當低。部分地區其導致麻痺的則並非疫苗株本身，而是因接種率不高反覆傳播，或是在自體免疫缺陷個體反覆感染複製，造成疫苗株已修飾之毒性基因產生反轉（reversion），其改變超過1%的疫苗衍生株所致，若改用非活性的注射型沙克小兒麻痺疫苗就可避免此項危險。疫苗衍生株除了可引起口服者發病外，與之接觸的人若無抗體也可因而致病。除了引起小兒麻痺外，也可能以腦膜炎、腦炎、痙攣、橫貫性脊髓炎或Guillain-Barré症候群等表現。

3. 水痘疫苗

水痘疫苗接種後，有可能由疫苗株引起水痘，但症狀輕微。如同野生水痘病毒感染，極少數可導致小腦運動失調，疫苗株亦有可能發生小腦炎。不過如同一般水痘之小腦炎絕大部份會完全康復，疫苗引起的小腦病變也不會留下後遺症。

4. 麻疹疫苗

麻疹可引起多種神經疾病，尤其特別的是在初次麻疹感染後，有可能數年後呈現亞急性硬化性泛腦炎（subacute sclerosing panencephalitis, SSPE）。現行的麻疹疫苗為活性減毒疫苗，接種後有可能如同野生株麻疹，造成神經疾病，當然發生的機率低很多。許多神經疾病目前的資料不足以證明但也無法完全排除與麻疹疫苗的相關性，這包括腦病變、SSPE、癲癇、神經性聽覺障

礙、視神經炎、橫貫性脊髓炎、Guillain–Barré症候群等；也已有因疫苗株引起麻疹而致死的案例報告[18]。其他報告的神經系統副作用還有雷氏症候群（Reye's syndrome）、動眼神經麻痺、小腦性運動失調（cerebellar ataxia）等[19-21]。

麻疹疫苗注射後5～15天發生腦病變或癲癇，為疫苗傷害報告認可的相關期間[22]。雖發現在疫苗接種後此段時間內，腦病變和癲癇的發生率略有增加，但並無留下嚴重後遺症[23]。據估計注射麻疹疫苗後發生腦病變或腦炎的機率為兩百五十萬分之一[24]。在麻疹疫苗普遍施打後，隨著麻疹病例數減少，SSPE病例數也明顯減少。學理上雖然疫苗本身有可能引起SSPE，但流行病學的調查並未發現有直接因疫苗而導致的危險[25]，即使真有危險存在，估計其發生率僅為每百萬分之0.7例而已。麻疹疫苗最常見的神經學系統副作用是熱性痙攣，通常是在疫苗施打後第二週發生，但幾乎都完全康復[26]。

麻疹、腮腺炎、德國麻疹三合一混合疫苗（MMR）曾被懷疑與自閉症相關，但根據統計資料顯示，兩者應不具相關性[27]。

5. 腮腺炎疫苗

腮腺炎疫苗通常和麻疹、德國麻疹疫苗合成一針同時接種，其單獨的副作用較難判定。在不同的疫苗株發生副作用的機率不同，目前較少採用的Urabe株發生無菌性腦膜炎的機率為一千至兩萬分之一[10]，而我國現在是採用更安全的Jeryl Lynn腮腺炎病毒株疫苗。其他曾報告的神經相關副作用有神經性聽覺障礙、腦炎、肌肉炎等[28]。

6. 德國麻疹疫苗

德國麻疹疫苗已成功的減少先天性德國麻疹病例數。因為曾擔心孕婦給予此疫苗會造成胎兒病變，所以懷孕是列為施打MMR

的禁忌，且施打MMR後一至三個月也應避免懷孕。但研究顯示在不知懷孕情況下接種了MMR，追蹤新生兒並未發現有先天性德國麻疹的案例，故不需要因此而墮胎。過去使用的舊疫苗株會導致神經病變和關節炎；現在使用的疫苗株則不認為和神經病變相關，但和關節炎仍脫離不了關係[29]。關節疼痛和感覺異常通常在施打疫苗後7至21天發生，持續1至3天，成年女性發生比率較高，但症狀較輕微。

7. 麻疹、腮腺炎、德國麻疹、水痘四合一混合疫苗（MMRV）

麻疹、腮腺炎、德國麻疹、水痘四合一混合疫苗是美國在2005年上市的新疫苗，可使用於1至12歲的孩童。目前臺灣尚未引進MMRV此疫苗。根據兩篇上市後的追蹤研究發現，第一劑接種時施打MMRV五至十二天後和施打麻疹、腮腺炎、德國麻疹三合一混合疫苗（MMR）另外加上打水痘疫苗者比較，前者發生熱性痙攣的風險較高，將近兩倍。使用MMRV取代MMR加水痘疫苗的一至兩歲小孩，每2,300至2,600劑會多發生1例熱性痙攣[30,31]。儘管發生機率不高，也不至於造成後遺症，若要使用MMRV取代分開注射的MMR加水痘疫苗，應先告知家長此風險。

8. 狂犬病疫苗

過去由兔腦培養提煉的狂犬病疫苗曾有導致腦炎、無菌性腦膜炎、急性橫貫性脊髓炎等報告[8]。但改用細胞培養（Cell-culture-based vaccines）提煉的狂犬病疫苗，則鮮有神經系統副作用，僅有非典型Guillain-Barré的症候群的報告，而且發生率僅十萬分之一[32,33]，因太罕見無法確定其因果關係。

9. 牛痘

根據美國在2002至2004年接種牛痘後副作用的追蹤報告，神經學異常的事件通常輕微且為自限性，並無特殊的神經症候群發

生，嚴重的神經學副作用發生率在接種後並未增加[34]。目前臺灣已經不再提供牛痘疫苗之接種。

（二）非活性疫苗

1. B型肝炎疫苗

基因工程製造的B型肝炎疫苗雖有在注射後發生Guillain-Barré症候群、多發性硬化、中樞神經髓鞘脫失病等神經疾病的報告[35,36]，但發生率低且這些疾病罕見於幼童，所以並不影響此疫苗的接種[37]。目前的資料顯示此疫苗為相當安全的疫苗，在嬰幼兒並不會產生嚴重副作用[38]。

2. 全細胞型百日咳疫苗

此疫苗是過去常規預防接種中最易引起副作用的一種。全細胞型百日咳疫苗通常和白喉、破傷風類毒素混合成一針一起接種，故有關副作用的報告，幾乎都是該項三合一混合疫苗接種後的結果。但因白喉、破傷風類毒素鮮有副作用產生，三合一混合疫苗接種後的不良反應，一般認定為全細胞型百日咳疫苗所導致。全細胞型百日咳疫苗含有內毒素，可引起發燒和注射部位的局部疼痛。神經系統的副作用可能主要源於毒性反應，但部份可能導因於免疫過敏反應。

被認為和全細胞型百日咳疫苗有關的各種神經病變中，無導致嚴重後遺症的神經病變被證實具相關性，僅熱性痙攣、持續哭鬧和低張力低反應現象被認定為具相關性；但無菌性腦膜炎、慢性腦部傷害、Guillain-Barré症候群、學習障礙及注意力不集中則無法排除與此疫苗具相關性[2,39]。在接種全細胞型百日咳疫苗後48小時內痙攣的發生率，估計為每1,750劑發生一例。通常痙攣的發作時間短，會自動停止，常為全身泛發性的痙攣，大多同時合併發燒，而且以接種第三、第四劑疫苗時發生為多；這些特性

顯示大部份的痙攣符合熱性痙攣（febrile convulsion）的表現。據估計至多5.9%的兩歲以下熱性痙攣和此疫苗接種有關[39]。此外在注射全細胞型百日咳疫苗後引起的痙攣，其中約10%並無發燒現象[40]。疫苗注射後48小時內出現痙攣的危險因素，包括過去就有過痙攣病史及有痙攣家族史的病例。但是與其他原因引起的熱性痙攣相似，疫苗注射後引起熱性痙攣的孩童，將來有神經發展異常或是癲癇的機率並不會高於一般族群[41]。嬰兒點頭痙攣（infantile spasms）是較難有效控制且易合併神經發育遲緩的一種癲癇，目前傾向於認為此疫苗不會導致此種癲癇[42]。

低張力低反應現象（hypotonic-hyproresponsive episodes）平均在接種疫苗12小時後發生。會持續數分鐘至4小時而不會留下後遺症。報告的發生率差異範圍大，每注射十萬劑有3.5~291例出現此反應[40]。疫苗接種後的持續哭鬧是指接種後48小時內尖叫或哭鬧超過3小時以上，發生機會可達1%，但不會留下後遺症[40]。此疫苗接種後也有出現前囟膨出及臂神經炎的報告[43,44]。

疫苗注射後雖曾發現有嚴重急性神經病變和永久神經後遺症，但並不具有統計學上的意義[45]。根據英國的調查，接種疫苗後發生急性神經病變的機率為十四萬分之一；而發生永久神經後遺症的機率則為三十一萬分之一[46]。美國推測注射百日咳疫苗後發生急性神經病變的機會為每百萬劑0~10.5例[47]。有報告認為儘管發生機率很低，疫苗接種72小時內，特別是12~24小時內，可能導致持續性癲癇、昏迷、局部神經病變等嚴重神經症狀[47]。如果癲癇的發作短暫且在疫苗接種48小時後才發生，一般預後良好[48]。至於在疫苗接種24小時內出現嚴重癲癇的機率，推算為十萬六千分之一[49]。美國小兒科醫學會的結論是百日咳疫苗並未被證實會導致腦部傷害。雖然未能證實百日咳疫苗絕對不會導致腦部傷害；但即使有，發生機會也是極低；另一方面，

也並無方法檢測某個案的腦病變是否源於疫苗的注射[50]。

全細胞型百日咳疫苗接種後七天內發生腦病變，視為將來再度接種的禁忌。此處所指的腦病變定義為其他原因無法解釋的嚴重急性中樞神經病變，表現為神智改變或是持續數小時且24小時內未恢復意識的泛發性或局部癲癇。

此外還有一些接種後的狀況也應小心評估能否再接種全細胞型百日咳疫苗，包括：（1）若疫苗接種三天內發生合併或未合併發燒的痙攣，（2）接種後48小時內發生持續超過3小時的嚴重尖叫或哭鬧，（3）接種後48小時內發生低張力低反應現象，（4）接種後48小時內發生超過攝氏40.5度以上的發燒[50]。

3. 非細胞性百日咳疫苗

為了減少副作用的發生，已有非細胞性百日咳疫苗取代全細胞型百日咳疫苗，目前四合一、五合一和六合一混合疫苗裡的百日咳疫苗成分都是屬於此種。非細胞性百日咳疫苗發生不尋常哭鬧、低張力低反應現象和癲癇的機率是全細胞百日咳疫苗的十分之一。和全細胞型百日咳疫苗相同，注射第二或第三劑非細胞性疫苗發生反應的機會較第一劑大[51]。當孩童的神經性病變持續惡化時，為了避免病情因預防注射惡化或是病情惡化無法判別是否為預防注射所導致，建議先暫緩百日咳預防接種，即使非細胞性百日咳疫苗也不宜，可視年齡以Td或是DT疫苗來取代該次接種。當神經性病變穩定下來時，則依當時百日咳的流行狀況來決定是否施打疫苗。若要施打，選擇非細胞性百日咳疫苗較安全。孩子原先就有癲癇病史時，若癲癇控制仍不穩定，建議暫緩百日咳疫苗接種直至認為無進行性神經病變。而根據大規模的追蹤研究，並未發現孩童施打白喉、非細胞性百日咳、破傷風三合一疫苗與癲癇有關聯性[52]，故當癲癇控制穩定後亦以施打非細

胞性百日咳疫苗較合宜。如孩子有癲癇病史，但診斷為熱性痙攣或是已經控制良好，可施打疫苗。穩定性的神經系統疾病，如發育遲緩、腦性麻痺，並非預防注射的禁忌。早產本身亦非施打的禁忌，但需注意是否合併進行性神經病變。家族有癲癇病例者，並不影響此疫苗的施打。有癲癇危險的孩童給予百日咳疫苗接種前，應先告知危險性以及發燒的處理辦法。

4. 非活性小兒麻痺疫苗

雖然沙克非活性小兒麻痺注射疫苗以前曾有報告指出在注射後發生小兒麻痺的事件[53]，但經改進製造方法後，已無再導致神經疾病的報告，可視為相當安全的疫苗。

5. 破傷風和白喉類毒素

目前資料無法排除此類毒素與除了嬰兒點頭痙攣以外的癲癇、中樞神經髓鞘脫失病（demyelinating disease）、單神經病變（mononeuropathy）的相關性。Guillain-Barré症候群和臂神經炎則傾向於與破傷風類毒素相關[18]。然而得到臂神經炎的嬰兒與大部分成人一樣很快完全復原[44]。

6. b型流行性感胃嗜血桿菌疫苗

目前臺灣使用的b型流行性感胃嗜血桿菌（*Haemophilus influenzae* type b）疫苗為結合型疫苗，常與其他疫苗合成一針，為四合一、五合一和六合一混合疫苗的其中成分。Guillain-Barré症候群、橫貫性脊髓炎不能認定或排除與此疫苗有關。尚無確認由此疫苗引起的神經系統副作用。

7. 流感疫苗

雖然有各種神經系統疾病曾被報告發生在注射流感疫苗後，但較具統計上意義的事件為美國在1976年，有1,300病例在注射豬流感疫苗後八週內發生Guillain-Barré症候群[54]，但之後幾年

並未再出現類似狀況，目前所用的流感疫苗也與該種疫苗不同。儘管多發性硬化（multiple sclerosis）的老年患者，曾被懷疑注射流感疫苗會增加復發機會，但雙盲測驗已排除兩者之相關性，因為這些患者一旦罹病較易產生併發症，仍應常規接種流感疫苗[55]。總而言之，流感疫苗發生神經病變的機會被認為還是極微小的。

有關流感疫苗與顏面神經麻痺的關聯，瑞典的研究認為噴鼻劑型的非活性流感疫苗與顏面神經麻痺具相關性，但該報告顯示非活性注射型流感疫苗與顏面神經麻痺的發生無關[56]。而在2004年一篇美國依據疫苗不良事件報告系統（Vaccine Adverse Event Reporting System, VAERS）所做的統計文獻，認為流感疫苗的施打與增加顏面神經麻痺發生的危險性之間可能有相關性[57]。其統計是顯示疫苗施打後的暫時相關性，但並不能代表疫苗與此項事件具有因果關係。該篇文獻也認為疫苗不良事件報告系統無法分辨疫苗與不良事件兩者間究竟是因果關係（causal association），亦或只是巧合關係（coincidental association），依據全部居民的研究（population-based controlled study）才比較能知道兩者的關聯。而2006年英國所發表的另一篇文獻，根據英國 General Practice Research Database所做的研究，卻顯示兩者不具相關性[58]。該篇報告共收集自1992年至2005年間2,263次顏面神經麻痺事件，分析結果發現流感疫苗與顏面神經麻痺發生率無關。雖然國內也曾有注射流感疫苗後發生顏面神經麻痺的個案發表，但也未能證實其相關性[59]。

在2009年全國施打H1N1單一病毒株流感疫苗時，臺灣曾發生多起集體心因性精神反應事件，主要發生在青少年，三分之二為女性，媒體的大幅報導可能是此類事件聚集發生的主要因素[60]。

8. 日本腦炎疫苗

國內目前所採用的日本腦炎疫苗是由鼠腦組織萃取經去活化處理後製成。其鼠腦組織濃度雖低於動物實驗會導致反應性腦炎的濃度，但仍無法完全排除產生免疫過敏反應的可能。急性散播性腦脊髓炎（acute disseminated encephalomyelitis）及其他暫時性神經病變，曾被報告在注射此種疫苗後發生[61,62]。根據日本一項為期22年的統計，估計注射日本腦炎疫苗後發生急性散播性腦脊髓炎的機率低於百萬分之一[63]。然而丹麥的報告認為疫苗引起神經學反應機率為每十至十五萬分之一，而此報告中所謂神經學反應包括腦炎、癲癇、步態困難、帕金氏症、大腦白質病變和脊髓炎等[62]。甚至也有認為嚴重反應的機率高達萬分之一至一百零四[64]。日本腦炎疫苗還有提煉自鼠腎組織的非活性疫苗和活性疫苗。後者的報告顯示效果佳且副作用低，但仍待進一步評估[65]。

9. 肺炎鏈球菌疫苗

肺炎鏈球菌疫苗現今有結合型和多醣體兩類。多醣體疫苗僅適用於兩歲以上，其副作用以注射部位局部反應為主，其他有發燒、噁心、頭痛、肌肉痛、關節痛、疲勞等。五年內再次接種會增加副作用發生的機率[66]，但無嚴重神經系統副作用的報告。結合型的副作用較少。

10. 人類乳突病毒疫苗

每施打十萬劑人類乳突病毒疫苗後有8.2人次發生昏厥（syncope），較未施打疫苗而發生此症狀的預期值增加，但症狀很快恢復。有6.8人次發生暈眩（dizziness），5.0人次發生噁心感，4.1人次發生頭痛，但未超過預期值；嚴重神經系統疾病的發生率也未增加[67]。

（三）疫苗佐劑

所謂含汞疫苗指的是使用硫柳汞（thimerosal）做為佐劑的疫苗。硫柳汞因為帶有乙基，所以又被稱為乙基汞。這種物質當作保存劑可讓疫苗不容易變質，而乙基汞在人體的排出速度快，不太可能累積致病。含汞疫苗曾被懷疑可能會增加神經發育疾病的發生率，這些疾病包括自閉症、語言發育遲緩、智能障礙、個性問題、步態不穩等[68]。然而也有專家認為依據目前得到的資料，含汞疫苗仍應被視為安全，不宜因此顧慮而影響預防接種的實施[69]。近來一項大型研究，針對一千多名七至十歲兒童做的神經心理指標評估，發現含汞疫苗對於神經系統發展並沒有影響[70]。因此即使疫苗添加硫柳汞做為佐劑，只要符合規定限制，不用擔心汞中毒的可能。

三、結論

儘管有疫苗接種後發生神經系統副作用的報告，但大體而言，現行的預防接種疫苗安全性已是相當高。白喉、全細胞型百日咳、破傷風三合一疫苗引發的持續哭鬧，麻疹和小兒麻痺活性減毒疫苗株引發的感染被認為是疫苗相關的神經系統副作用。傾向於有關聯性的則有白喉、全細胞型百日咳、破傷風三合一疫苗與急性腦病變，破傷風和白喉類毒素與Guillain-Barré症候群和臂神經炎，口服小兒麻痺疫苗與Guillain-Barré症候群。不過這些副作用的發生率都相當低。其他絕大部分的疫苗與神經病變報告則並不能證實兩者之相關性。

【作者簡介】

邱南昌

◎現職

馬偕紀念醫院小兒科主治醫師

行政院衛生署疾病管制局諮詢委員

行政院衛生署疾病管制局急性肢體麻痺監視計劃委員

行政院衛生署全國藥品不良反應通報系統評估專家

臺灣小兒神經醫學會常務理事

中華民國兒童保健協會秘書長



◎學歷

高雄醫學院 醫學系畢業

◎經歷

馬偕紀念醫院小兒科住院醫師

馬偕紀念醫院臺東分院小兒科主任

美國杜克大學小兒科研究員

馬偕紀念醫院小兒神經科主任

馬偕紀念醫院小兒感染科主任

【參考文獻】

1. Babl FE, Lewena S, Brown L. Vaccine-related adverse events. *Pediatr Emerg Care* 2006; 22: 514-9.
2. Fenichel GM. Assessment: Neurologic risk of immunization: report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 1999; 52: 1546-52.

3. Peter G. Childhood immunizations. *N Engl J Med* 1992; 327:1794-1800.
4. Fenichel GM. Neurological complications of immunization. *Int Pediatr* 1994; 9 (Suppl 1) : 44-8.
5. Schonberger LB, Hurwitz ES, Katona P, Holman RC, Bregman DJ. Guillain-Barre syndrome: its epidemiology and associations with influenza vaccination. *Ann Neurol* 1981; 9 (Suppl) : 31-8.
6. Yahr MD, Lobo-Antunes J. Relapsing encephalomyelitis following the use of influenza vaccine. *Arch Neurol* 1972; 27: 182-3.
7. Wells CEC. A neurological note on vaccination against influenza. *BMJ* 1971; 3: 755-6.
8. Hemachudha T, Phanuphak P, Johnson RT, Griffin DE, Ratanavongsiri J, Siriprasomsup W. Neurologic complications of Semple-type rabies vaccine: clinical and immunologica studies. *Neurology* 1987; 37: 550-6.
9. Holt S, Hudgkins D, Krishnan KR, Critchley EMR. Diffuse myelitis associated with rubella vaccination. *BMJ* 1976; 2: 1037-8.
10. Miller E, Goldacre M, Pugh S, Colville A, Farrington P, Flower A, Nash J, MacFarlane L, Tettmar R. Risk of aseptic meningitis after measles, mumps, and rubella vaccine in UK children. *Lancet* 1993; 341: 979-82.
11. Ohtaki E, Murakami Y, Komori H, Yamashita Y, Matsuishi T. Acute disseminated encephalomyelitis after Japanese B encephalitis vaccination. *Pediatr Neurol* 1992; 8: 137-9.
12. Wilmschurst JM, Macleod MJ, Hughes E, Hughes RA. Acute sensory neuropathy in an adolescent girl following BCG vaccination. *Eur J Paediatr Neurol* 1999; 3: 277-9.
13. Prevots DR, Sutter RW, Strebel PM, Weibel RE, Cochi SL. Completeness of reporting for paralytic poliomyelitis, United States, 1980 through 1991. *Arch Pediatr Adolesc Med* 1994; 148: 479-85.
14. Centers for Disease Control and Prevention. Poliomyelitis prevention in the United States: introduction of a sequential vaccination schedule of inactivated poliovirus vaccine followed by oral poliovirus vaccine. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices. *MMWR* 1997; 46 (RR3) : 1-25.

15. Stutter RW, Prevots DR. Vaccines-associated paralytic poliomyelitis among immunodeficient persons. *Infect Med* 1994; 11: 426-38.
16. Strebel PM, Aubert-Cambiescu A, Ion-Nedelcu N, Biberi-Moroeanu S, Combieson M, Sutter RW, Kew OM, Pallansch MA, Patriarca PA, Cochi SL. Paralytic poliomyelitis in Romania, 1984-1992: evidence for a high risk of vaccine-associated disease and reintroduction of wild-virus infection. *Am J Epidemiol* 1994; 140: 1111-24.
17. Domok I. Experiences associated with the use of live poliovirus vaccine in Hungary, 1959-1982. *Rev Infect Dis* 1984; 6 (Suppl 2) : S413-8.
18. Stratton KR, Howe CJ, Johnston RB Jr. Adverse events associated with childhood vaccines other than pertussis and rubella: summary of a report from the Institute of Medicine. *JAMA* 1994; 271: 1602-5.
19. Trump RC, White TR. Cerebellar ataxia presumed due to live, attenuated measles virus vaccine. *JAMA* 1967; 199: 767-71.
20. Morens DM, Halsey NA, Schoenberger LB, Baublis JV. Reye syndrome associated with vaccination with live virus vaccines: an exploration of possible etiologic relationships. *Clin Pediatr* 1979; 18: 42-4.
21. Chan CC, Sogg RL, Streinman L. Isolated oculomotor palsy after measles immunization. *Am J Ophthalmol* 1980; 89: 446-8.
22. Centers for Disease Control and Prevention. National Childhood Vaccine Injury Act: requirements for permanent vaccination records and for reporting of selected events after vaccination. *MMWR* 1988; 37: 197-200.
23. Miller D, Wadsworth J, Diamond J, Ross E. Measles vaccination and neurological events. *Lancet* 1997; 349: 730-1.
24. Centers for Disease Control. Adverse Events Following Immunization Surveillance Report No. 3, 1985-1986. U.S. Department of Health and Human Services, Public Health Service. Atlanta, Centers for Disease Control, February 1989.
25. Halsey NA, Modlin JF, Jabbour T, Dubey L, Eddins DL, Ludwig DD. Risk factors in subacute sclerosing panencephalitis: a case control study. *Am J Epidemiol* 1980; 3: 415-20.
26. Griffin MR, Ray WA, Mortimer EA, Fenichel GM, Schaffner W. Risk of seizures

- after measles-mumps-rubella immunization. *Pediatrics* 1991; 88: 881-5.
- 27.Acosta MT, Pearl PL. The neurology of autism: new pieces of the puzzle. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2003; 3: 149-56.
- 28.Stewart BJ, Prabhu PU. Reports of sensorineural deafness after measles, mumps, and rubella immunization. *Arch Dis Child* 1993; 69: 153-4.
- 29.Institute of Medicine. Adverse Effects of Pertussis and Rubella Vaccines. Washington, DC: National Academy Press, 1991.
- 30.Klein NP, Fireman B, Yih WK, et al. Measles-mumps-rubella-varicella combination vaccine and the risk of febrile seizures. *Pediatrics*. 2010;126:e1-8.
- 31.Jacobsen SJ, Ackerson BK, Sy LS, et al. Observational safety study of febrile convulsion following first dose MMRV vaccination in a managed care setting. *Vaccine* 2009;27:4656-61.
- 32.Bernard KW, Smith PW, Kader FJ, Moran MJ. Neuroparalytic illness and human diploid cell rabies vaccine. *JAMA* 1982; 248: 3136-8.
- 33.Mortiere MD, Falcone AL. An acute neurologic syndrome temporally associated with postexposure treatment of rabies. *Pediatrics* 1997; 100: 720-1.
- 34.Sejvar JJ, Labutta RJ, Chapman LE, Grabenstein JD, Iskander J, Lane JM. Neurologic adverse events associated with smallpox vaccination in the United States, 2002-2004. *JAMA* 2005; 294:2744-50.
- 35.Slade BA, Leidel L, Vellozzi C, et al. Postlicensure safety surveillance for quadrivalent human papillomavirus recombinant vaccine. *JAMA* 2009; 302: 750-7.
- 36.Herroelen L, de Keyser J, Ebinger G. Central nervous system demyelination after immunisation with recombinant hepatitis B vaccine. *Lancet* 1991; 338: 1174-5.
- 37.Tosti ME, Traversa G, Bianco E, Mele A. Multiple sclerosis and vaccination against hepatitis B: analysis of risk benefit profile. *Ital J Gastroenterol Hepatol* 1999; 31: 388-91.
- 38.Niu MT, Davis DM, Ellenberg S. Recombinant hepatitis B vaccination of neonates and infants: emerging safety data from the Vaccine Adverse Event Reporting System. *Pediatr Infect Dis J* 1996; 15: 771-6.
- 39.Shields WD, Nielson C, Buch D, Jacobsen V, Christenson P, Zachau-Christiansen

- B, Cherry JD. Relationship of pertussis immunization to the onset of neurologic disorders: a retrospective epidemiologic study. *J Pediatr* 1988; 113: 801-5.
40. Blumberg DA, Lewis K, Mink CM, Christenson PD, Chatfield P, Cherry JD. Severe reactions associated with diphtheria-tetanus-pertussis vaccine: detailed study of children with seizures, hypotonic-hyporesponsive episodes, high fevers, and persistent crying. *Pediatrics* 1993; 91: 1158-65.
41. Barlow WE, Davis RL, Glasser JW, Rhodes PH, Thompson RS, Mullooly JP, Black SB, Shinefield HR, Ward JI, Marcy SM, DeStefano F, Chen RT, Immanuel V, Pearson JA, Vadheim CM, Rebolledo V, Christakis D, Benson PJ, Lewis N, Centers for Disease Control and Prevention Vaccine Safety Datalink Working Group. The risk of seizures after receipt of whole-cell pertussis or measles, mumps, and rubella vaccine. *N Eng J Med* 2001; 345: 656-61.
42. Goodman M, Lamm SH, Bellman MH. Temporal relationship modeling: DTP or DT immunizations and infantile spasms. *Vaccine* 1998; 16: 225-31.
43. Gross TP, Milstein JB, Kurisky JN. Bulging fontanelle after immunization with diphtheria-tetanus-pertussis vaccine and diphtheria-tetanus vaccine. *J Pediatr* 1989; 114: 423-5.
44. Hamati-Haddad A, Fenichel GM. Brachial neuritis following routine childhood immunization for diphtheria, tetanus, and pertussis (DTP) : report of two cases and review of the literature. *Pediatrics* 1997; 99: 602-3.
45. Gale JL, Thapa PB, Wassilak SGF, Bobo JK, Mendelman PM, Foy HM. Risk of serious acute neurological illness after immunization with diphtheria-tetanus-pertussis vaccine: a population-based case-control study. *JAMA* 1994; 271: 37-41.
46. Miller D, Madge N, Diamond J, Wadsworth J, Ross E. Pertussis immunization and serious acute neurological illness in children. *BMJ* 1993; 307:1171-6.
47. Institute of Medicine. Adverse Effects of Pertussis and Rubella Vaccines. Washington, DC: National Academy Press, 1991.
48. Menkes JH, Kinsbourne M. Workshop on neurologic complications of pertussis vaccination. *Neuropediatr* 1990; 21: 121-6.
49. Walker AM, Jick H, Perera DR, Knauss TA, Thompson RS. Neurologic events following diphtheria-tetanus-pertussis immunization. *Pediatrics* 1988; 81: 345-9.
50. Committee on Infectious Diseases American Academy of Pediatrics. Pertussis. 1997

- Red Book: Report of the Committee on Infectious Diseases, 27th ed. Elk Grove Village: American Academy of Pediatrics, 1997; 394-407.
51. Deloria MA, Blackwelder WC, Decker MD, Englund JA, Steinhoff MC, Pichichero ME, Rennels MB, Anderson EL, Edwards KM. Association of reactions after consecutive acellular or whole-cell pertussis vaccine immunizations. *Pediatrics* 1995; 96: 592-4.
52. Huang WT, Gargiullo PM, Broder KR, et al. Lack of association between acellular pertussis vaccine and seizures in early childhood. *Pediatrics*. 2010; 126:263-9.
53. Nathanson N, Langmuir A. The Cutter Incident: poliomyelitis following formaldehyde-inactivated poliovirus vaccination in the United States during the spring of 1955. II. Relationship of poliomyelitis to Cutter vaccine. *Am J Hyg* 1963; 78: 29-60.
54. Langmuir AD, Bregman DJ, Kurland LT, Nathanson N, Victor M. An epidemiologic and clinical evaluation of Guillain-Barre syndrome reported in association with the administration of swine influenza vaccines. *Am J Epidemiol* 1984; 119: 841-79.
55. Miller AE, Morgante E, Buchwald LY, Nutile SM, Coyle PK, Krupp PK, Doscher CA, Lublin FD, Knobler RL, Trantas F, Kelley L, Smith CR, La Rocca N, Lopez S. A multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial of influenza immunization in multiple sclerosis. *Neurology* 1997; 48: 312-4.
56. Mutsch M, Zhou W, Rhodes P, Bopp M, Chen RT, Linder T, Spyr C, Steffen R. Use of the inactivated intranasal influenza vaccine and the risk of Bell's palsy in Switzerland. *N Engl J Med* 2004; 350:896-903.
57. Zhou W, Pool V, DeStefano F, Iskander JK, Haber P, Chen RT, VAERS Working Group. A potential signal of Bell's palsy after parenteral inactivated influenza vaccines: reports to the Vaccine Adverse Event Reporting System (VAERS) — United States, 1991–2001. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2004; 13: 505–10.
58. Stowe J, Andrews N, Wise L, Elizabeth Miller E.. Bell's Palsy and Parenteral Inactivated Influenza Vaccine. *Hum Vaccin* 2006; 3: 110-2.
59. Chou CH, Liou WP, Hu KI, Loh CH, Chou CC, Chen YH. Bell's palsy associated with influenza vaccination: Two case reports. *Vaccine* 2007; 25: 2839–41.
60. Huang WT, Hsu CC, Lee PI, Chuang JH. Mass psychogenic illness in nationwide in-school vaccination for pandemic influenza A (H1N1) 2009, Taiwan, November

2009-January 2010. Euro Surveill 2010; 15: 19575.

- 61.Ohtaki E, Murakami Y, Komori H, Yamashita Y, Matsuishi T. Acute disseminated encephalomyelitis after Japanese B encephalitis vaccination. *Pediatr Neurol* 1992; 8: 137-9.
- 62.Plesner AM, Arlien-Soborg P, Herning M. Neurological complications and Japanese encephalitis vaccination. *Lancet* 1996; 348: 202-3.
- 63.Ohtaki E, Matsuishi T, Hirano Y, Maekawa K. Acute disseminated encephalomyelitis after treatment with Japanese B encephalitis vaccine (Nakayama-Yoken and Beijing strains) . *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1995; 59: 316-7.
- 64.Centers for Disease Control and Prevention. Inactivated Japanese encephalitis virus vaccine.Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) . *MMWR* 1993; 42: 1-15.
- 65.Schiøler KL, Samuel M, Wai KL. Vaccines for preventing Japanese encephalitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2007; 18: CD004263.
- 66.Jackson LA, Benson P, Sneller VP, Bulter JC, Thompson RS, Chen RT, Lewis LS, Carlone G, DeStefano F, Holder P, Lezhava T, Williams WW. Safety of revaccination with pneumococcal polysaccharide vaccine. *JAMA* 1999; 281: 243-8.
- 67.Nadler JP. Multiple sclerosis and hepatitis B vaccination. *Clin Infect Dis* 1993; 17: 928-9.
- 68.Geier DA, Geier MR. A meta-analysis epidemiological assessment of neurodevelopmental disorders following vaccines administered from 1994 through 2000 in the United States. *Neuroendocrinol Lett* 2006; 27: 401-13.
- 69.Clements CJ, McIntyre PB. When science is not enough – a risk/benefit profile of thiomersal-containing vaccines. *Expert Opin Drug Saf* 2006; 5:17-29.
- 70.Thompson WW, Price C, Goodson B, et al. Early Thimerosal Exposure and Neuropsychological Outcomes at 7 to 10 Years. *N Engl J Med* 2007; 357: 1281-92.