

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、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。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眾特別重視。

疫苗和副作用之相關性

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。我國預防接種受害救濟要點，將死亡給付標準對象分為：(1) 確認係因預防接種致死，(2) 無法確認係由其他原因致死者，(3) 確認係其他原因致死者。美國則將疫苗和副作用之相關性分為五個等級：(1) 無證據顯示相關性，(2) 證據不足以接受或排除相關性，(3) 證據傾向於排除相關性，(4) 證據傾向於接受相關性，(5) 證實有相關性〔1、2〕。依照美國五個等級的分類，可證實與我國現行常規預防接種疫苗具相關性的嚴重副作用，包括：因疫苗株導致死亡病例的麻疹疫苗、活性小兒麻痺口服疫苗兩種，引起麻痺的活性小兒麻痺口服，引起持續哭鬧的白喉、百日咳、破傷風三合一預防針，引起過敏反應的白喉、百日咳、破傷風三合一預防針、麻疹、腮腺炎、德國麻疹三合一預防針、B 型肝炎疫苗三種，及引起血小板過低的麻疹、腮腺炎、德國麻疹三合一預防針〔3〕。美國訂有疫苗反應參考時間表，規定在施予疫苗後，若出現異常反應，應報告衛生當局的特定時間範圍〔4〕。但此時間表乃是用來作為法律上賠償的根據，並不代表該異常反應就是源於疫苗的副作用。

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：(1) 免疫過敏反應、(2) 疫苗之直接侵害、或是(3) 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-Barre 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〔5、6〕。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冒疫苗、狂犬病疫苗、天花、黃熱病疫苗等〔7~10〕、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〔11~13〕。

活性疫苗可能由疫苗之菌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百日咳

疫苗。

以下依照疫苗類型，分別討論疫苗所引起的神經系統副作用：

一、全細胞死毒疫苗

(1) 全細胞百日咳疫苗

此疫苗是現行常規預防接種中最易引起副作用的一種。全細胞百日咳疫苗通常和白喉、破傷風類毒素合成一針一起接種，故有關副作用的報告，幾乎都是三合一預防針接種後的結果。但因白喉、破傷風類毒素鮮有副作用產生，三合一預防針接種後的不良反應，一般認定為全細胞百日咳疫苗所導致。全細胞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也是源於毒性反應，但部份可能導因於免疫過敏反應。

被認為和全細胞百日咳疫苗有關的各種神經病變中，雖無導致嚴重後遺症的神經病變被證實具相關性，僅持續哭鬧被認定為具相關性；但無菌性腦膜炎、慢性腦部傷害、Guillain-Barre 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、14〕。在接種全細胞百日咳疫苗後 48 小時內癲癇的發生率，估計為每 1750 劑發生一例。通常癲癇的發作時間短，會自動停止，而全身泛發性的癲癇，大多同時合併發燒，而且以接種第三、四劑疫苗時發生為多；這些特性顯示大部份的癲癇表現符合熱性痙攣（febrile convulsion）。據估計至多 5.9% 的兩歲以下熱性痙攣和此疫苗接種有關〔14〕。此外在注射全細胞百日咳疫苗後引起的痙攣，其中約 10% 並無發燒現象〔15〕。疫苗注射後 48 小時內出現癲癇的危險因素，包括過去就有過痙攣病史及家族史有痙攣的病例。嬰兒點頭痙攣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〔16〕。

低張力和低反應現象（hypotonic-hyporesponsive episodes）平均接種疫苗 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〔15〕。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〔15〕。疫苗接種後也有出現前囟膨出及臂神經炎的報告〔17、18〕。

疫苗注射後雖曾有發現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〔19〕。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〔20〕。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發生 0~10.5 例〔21〕。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，可導致持續性癲癇、昏迷、局部神經病變等嚴重神經症狀〔21〕。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〔22〕。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〔23〕。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〔24〕。

全細胞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再種全細胞百日咳疫苗，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 小時內發生低張力和低反應現象，(4) 接種後 48 小時內發生超過攝氏 40.5 度以上的發燒〔24〕。

為了減少副作用的發生，現已有非細胞性百日咳疫苗上市。當孩童有神經系統方面問題而不敢給予全細胞百日咳疫苗時，可考慮採用此種新疫苗〔25〕。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。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，若癲癇控制仍很不穩定，建議暫緩百日咳疫苗接種直至認為無進行性神經病變。此時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。早產本身亦非施打之禁忌，但須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，選擇非細胞性百日咳疫苗是較安全的作法。一般無上述問題的健康兒童，也可選擇注射非細胞性百日咳疫苗。

(2) 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〔26、27〕。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〔28〕。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劑分之一〔27〕。甚至認為嚴重反應的機率高達萬分之一至一百零四〔29〕。日本腦炎疫苗還有提煉自鼠腎組織的非活性疫苗和經數代鼠腦培養的活性疫苗。後者的初步報告顯示效果佳且副作用低，但仍待進一步證實〔30〕。

(3) 非活性小兒麻痺疫苗

沙克非活性小兒麻痺注射疫苗雖曾有報告指出在注射後發生小兒麻痺的事件〔31〕，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。

(4) 流行性感冒疫苗

雖然有各種神經系統疾病發生在注射流行性感冒疫苗後，包括視神經炎、臂神經炎和顱神經麻痺等，但只有 Guillain-Barre 症候群曾發生具統計上意義的事

件。美國在 1976 年有 1300 病例在注射豬流行性感感冒疫苗後八週內發生 Guillain-Barre 症候群〔32〕。但之後幾年並未再出現類似狀況。流行性感感冒疫苗發生神經病變的機會被認為還是極微小的。

(5) 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〔10〕。但改用人類雙套染色體細胞 (human diploid cells) 培養提煉的狂犬病疫苗，則鮮有神經系統副作用，僅有非典型的 Guillain-Barre 症候群的現象，而且發生率僅十萬分之一〔33〕。

二、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〔34〕，但應視為特例。

(2) 活性口服小兒麻痺疫苗

沙賓口服小兒麻痺疫苗雖有族群免疫 (herd immunity) 的作用，對小兒麻痺的預防厥功甚偉，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源於疫苗。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〔35〕。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〔36〕。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〔37〕。羅馬尼亞和匈牙利發生 VAPP 的機率較其他國家高〔38、39〕，台灣倒是相當低。疫苗株除了可引起口服者發病外，與之接觸的人也可因而致病。除了引起小兒麻痺外，也可能表現為腦膜炎、腦炎、痙攣、橫貫性脊髓炎和 Guillain-Barre 症候群等神經症狀。

(3) 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，當然發生的機會較低。許多神經疾病目前的資料不足以接受但也無法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-Barre 症候群等；但已證實可因疫苗株引起麻疹而致死〔3〕。其他報告的神經系統副作用還有雷氏症候群 (Reye syndrome)、動眼神經麻痺、小腦性運動失調 (cerebellar ataxia) 等〔40~42〕。

活性麻疹疫苗注射後 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〔4〕。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，但並無嚴重後遺症留下〔43〕。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〔44〕。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。雖疫苗本身學理上有可能引起 SSPE，但流行病學的調查並未發現直接因疫苗而致的危險〔45〕。即使真有危險存在，估計之發生率為每百萬分之 0.7 例而已。

（4）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，目前較常採用的 Urabe 株發生無菌性腦膜炎的機率為一千至兩萬分之一〔12〕。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〔46〕。

（5）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。過去曾擔心孕婦給予此疫苗會造成胎兒病變，現在已認為不需擔心，疫苗並不會傷害胎兒。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〔47〕。

（6）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。

三、成分性疫苗（component vaccines）

（1）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（infantile spasms）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-Barre 症候群和臂神經炎則傾向於與此類毒素相關〔3〕。幸好得到臂神經炎的嬰兒倒是很快完全復原〔18〕。

（2）非細胞性百日咳疫苗

非細胞性百日咳疫苗發生不尋常哭鬧、低張力和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〔25〕。

（3）b 流行性感嗜血桿菌疫苗

b 型流行性感嗜血桿菌（Haemophilus influenzae type b）疫苗分為結合型和非結合型兩類。前者可在兩歲以下幼兒即可有效誘發抗體產生，目前台灣進口的疫苗屬此類；後者則只能施打於兩歲以上兒童。Guillain-Barre 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。

（4）肺炎球菌疫苗

肺炎球菌疫苗的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〔48〕，但無嚴重神經系統副作用的報告。

四、基因合成疫苗

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-Barre 症候群、多發性硬化性結節 (multiple sclerosis)、中樞神經髓鞘脫失病等神經疾病的報告〔49、50〕,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〔51〕。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〔52〕。

結 論

儘管有諸多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算是相當高。白喉、百日咳、破傷風三合一預防針引發的持續哭鬧,麻疹和小兒麻痺活性疫苗株引發的感染是證實為疫苗相關的神經系統副作用。傾向於有關聯性的則有白喉、百日咳、破傷風三合一預防針與急性腦病變,破傷風和白喉類毒素與 Guillain-Barre 症候群和臂神經炎,口服小兒麻痺疫苗與 Guillain-Barre 症候群。不過這些副作用的發生率都相當低。

【作者簡介】

邱南昌

◎現職

馬偕紀念醫院小兒感染科暨小兒神經科主任
馬偕紀念醫院小兒科資深主治醫師
行政院衛生署北區腸病毒重症諮詢小組委員
行政院衛生署疾病管制局流感重症醫療諮詢小組委員
行政院衛生署疾病管制局急性肢體麻痺監視計劃監視委員
行政院衛生署全國藥品不良反應通報系統評估專家
中華民國小兒神經醫學會理事
超音波醫學指導醫師

◎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、主治醫師
馬偕紀念醫院台東分院小兒科主任
美國杜克大學小兒科研究員

【參考文獻】

1. Institute of Medicine. Adverse Events Associated with Childhood Vaccines: Evidence Bearing on Causality. Washington, DC: National Academy Press, 1994.
2. Institute of Medicine. DPT Vaccine and Chronic Nervous System Dysfunction: A New Analysis. Washington, DC: National Academy Press, 1994.
3. 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.

4. 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.
5. Peter G. Childhood immunizations. *N Engl J Med* 1992; 327:1794-1800.
6. Fenichel GM. Neurological complications of immunization. *Int Pediatr* 1994; 9 (Suppl 1) : 44-8.
7. 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.
8. Yahr MD, Lobo-Antunes J. Relapsing encephalomyelitis following the use of influenza vaccine. *Arch Neurol* 1972; 27: 182-3.
9. Wells CEC. A neurological note on vaccination against influenza. *BMJ* 1971; 3: 755-6.
10. 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.
11. Holt S, Hudgkins D, Krishnan KR, Critchley EMR. Diffuse myelitis associated with rubella vaccination. *BMJ* 1976; 2: 1037-8.
12. 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.
13. Ohtaki E, Murakami Y, Komori H, Yamashita Y, Matsuishi T. Acute disseminated encephalomyelitis after Japanese B encephalitis vaccination. *Pediatr Neurol* 1992; 8: 137-9.
14. 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.
15. 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.
16. Goodman M, Lamm SH, Bellman MH. Temporal relationship modeling: DTP or DT immunizations and infantile spasms. *Vaccine* 1998; 16: 225-31.
17. 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.
18. 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.

19. 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.

20. Miller D, Madge N, Diamond J, Wadsworth J, Ross E. Pertussis immunization and serious acute neurological illness in children. *BMJ* 1993; 307:1171-6.

21. Institute of Medicine. Adverse Effects of Pertussis and Rubella Vaccines. Washington, DC: National Academy Press, 1991.

22. Menkes JH, Kinsbourne M. Workshop on neurologic complications of pertussis vaccination. *Neuropediatr* 1990; 21: 121-6.

23. Walker AM, Jick H, Perera DR, Knauss TA, Thompson RS. Neurologic events following diphtheria-tetanus-pertussis immunization. *Pediatrics* 1988; 81: 345-9.

24. 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.

25. 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.

26. Ohtaki E, Murakami Y, Komori H, Yamashita Y, Matsuishi T. Acute disseminated encephalomyelitis after Japanese B encephalitis vaccination. *Pediatr Neurol* 1992; 8: 137-9.

27. Plesner AM, Arlien-Soborg P, Herning M. Neurological complications and Japanese encephalitis vaccination. *Lancet* 1996; 348: 202-3.

28. 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.

29. 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.

30. Xin YY, Ming ZG, Pen GY, Jian A, Min LH. Safety of a live-attenuated Japanese encephalitis virus vaccine (SA14-14-2) for children. *Am J Trop Med Hyg* 1988; 39: 214-7.

31. 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.

32. 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.
33. Bernard KW, Smith PW, Kader FJ, Moran MJ. Neuroparalytic illness and human diploid cell rabies vaccine. *JAMA* 1982; 248: 3136-8.
34. Wilmshurst 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.
35. 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.
36. 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.
37. Sutter RW, Prevots DR. Vaccines-associated paralytic poliomyelitis among immunodeficient persons. *Infect Med* 1994; 11: 426-38.
38. 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.
39. Domok I. Experiences associated with the use of live poliovirus vaccine in Hungary, 1959-1982. *Rev Infect Dis* 1984; 6 (Suppl 2) : S413-8.
40. Trump RC, White TR. Cerebellar ataxia presumed due to live, attenuated measles virus vaccine. *JAMA* 1967; 199: 767-71.
41. 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.
42. Chan CC, Sogg RL, Streinman L. Isolated oculomotor palsy after measles immunization. *Am J Ophthalmol* 1980; 89: 446-8.
43. Miller D, Wadsworth J, Diamond J, Ross E. Measles vaccination and neurological events. *Lancet* 1997; 349: 730-1.
44. 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.

45. 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.
46. Stewart BJ, Prabhu PU. Reports of sensorineural deafness after measles, mumps, and rubella immunization. *Arch Dis Child* 1993; 69: 153-4.
47. Institute of Medicine. *Adverse Effects of Pertussis and Rubella Vaccines*. Washington, DC: National Academy Press, 1991.
48. 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.
49. Nadler JP. Multiple sclerosis and hepatitis B vaccination. *Clin Infect Dis* 1993; 17: 928-9.
50. Herroelen L, de Keyser J, Ebinger G. Central nervous system demyelination after immunisation with recombinant hepatitis B vaccine. *Lancet* 1991; 338: 1174-5.
51. 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.
52. 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.