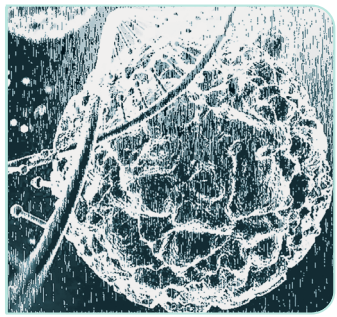
疫苗相關的自體免疫反應



謝昌成[1,2] 蕭雅尤[1]

前言

接種疫苗屬於初段預防，能預防特定疾病與促進公眾健康。隨著疫苗施打的普及，疫苗相關的副作用也逐漸被重視。

疫苗的組成

除了主成份（經處理過的致病原或結構相似物）以外，其他常見成份包括佐劑(adjuvants)、抗生素、防腐劑（鋁鹽與甲醛）與穩定劑（明膠與乳糖）。佐劑泛指可促進、延長或增強特定抗原免疫反應的物質，可加強疫苗的免疫效果。佐劑可吸附抗原，加強將抗原運輸至局部淋巴結，使抗原緩慢釋放，保護抗原不受破壞與排出，增加免疫原性(immunogenicity)。佐劑也可活化先天免疫系統(innate immune system)，啟動後續的免疫反應，例如增強抗原呈現細胞(antigen-presenting cells)成熟與活化，也可增加細胞激素(cytokines)來調控免疫細胞。常見的佐劑種類包括礦物鹽類（如鋁鹽）、水中油乳劑(oil-in-water emulsions)如諾華藥廠的MF59、微粒佐劑（如微脂體liposomes與病毒顆粒virosomes）等。

1 大林慈濟醫院 家庭醫學部 主治醫師
2 慈濟大學 醫學系
關鍵字：vaccination, autoimmune, adjuvants, autoimmune/inflammatory syndrome
通訊作者：蕭雅尤

疫苗相關的副作用

接種區域的局部腫痛較為常見，偶爾有全身性反應，例如發燒與類流感症狀。佐劑引發自體免疫/發炎症候群（autoimmune/inflammatory syndrome induced by adjuvants，以下簡稱ASIA症候群）是疫苗相關的自體免疫反應之一，指的是因為佐劑引發的免疫過度活化，常見症狀包含肌肉關節痛、慢性疲勞、發燒、神經學症狀與認知改變。

疫苗相關自體免疫反應的可能機轉

目前最為接受的是分子相似理論(molecular mimicry)。當疫苗成份與人體的身體結構相似時，造成T輔助細胞(T-helper cells)無法辨識自身抗原，進而交叉攻擊自身組織。T輔助細胞也可分泌細胞素，影響鄰近尚未受到影響的細胞，稱

之為旁觀者效應(bystander activation)，更加強自體免疫反應活性。基因敏感性也是致病機轉的重要因素。佐劑可延長疫苗抗原在體內的時間，進而持續與免疫系統反應，並藉由模式辨識受體(pattern recognition receptors，如toll-like receptors) 強力刺激免疫系統，可能因此加強疫苗相關的自體免疫反應。

危險因子

一、接種疫苗後不良反應

疫苗中的所有成份都可能與疫苗相關不良反應有關，疫苗若含有明膠（如日本腦炎疫苗）或雞蛋蛋白（如流行性感冒疫苗），會增加疫苗相關不良反應的風險。接種疫苗後若發生發燒、關節痛或皮膚症狀，接種後續疫苗可能發生自體免疫反應。Soriano等(2015)建議，曾有接種疫苗後產生自體免疫反應者，應避免接種同種類疫苗(re-challenge)。

二、有自體免疫疾病史

病情穩定的紅斑性狼瘡個案，於接種人類乳突病毒(human papillomavirus vaccine，HPV)疫苗或B型肝炎疫苗後並未增加疾病活性。自體免疫疾病個案接種流行性感冒疫苗，可能有短暫性自體免疫抗體濃度增加的情形，但不增加疾病復發的風險。Soriano等(2015)指出，多數探討自體免疫疾病個案有關接種疫苗安全性的前瞻性控制研究發現，接種疫苗並未增加疫苗副作用與疾病活化的風險，但接種疫苗仍需考量自體免疫疾病個案的疾病穩定度與免疫抑制狀態。若是免疫抑制狀態的個案，則建議避免接種活性疫苗（例如卡介苗、帶狀泡疹、黃熱病與麻疹/腮腺炎/德國麻疹疫苗）。

三、易感因素

有自體免疫抗體（如anti-dsDNA抗體）、特定基因（例如HLA DR2與紅斑性狼瘡有相關性）以及自體免疫家族史，可能是接種疫苗後發生自體免疫疾病的危險因子。

疫苗與自體免疫疾病的相關性

The International Life Sciences Institute (ILSI) and Health and Environmental Sciences Institute (HESI)疫苗與佐劑專家會議(2011)指出，雖然疫苗佐劑理論上可因為加強發炎與免疫反應，增加自體免疫疾病的風險，但目前並無證據顯示會增加自體免疫疾病發生率。目前雖有接種疫苗後產生自體免疫疾病的病例報告，多數疫苗都曾被報告與ASIA症候群的產生有關。由於目前相關研究多為觀察型研究，且自體免疫疾病的產生常是多重因素共同導致，加上接觸誘發因素至自體免疫疾病發生所需時間長短不一，導致尚未有明確證據指出接種疫苗與自體免疫疾病產生間有因果關係。Soriano等(2015)指出，接種疫苗後發生自體免疫反應的比

例低於0.01%，多數輕微且會自行改善。Salemi與D'Amelio (2010)指出，由於疫苗相關的自體免疫疾病發生情形遠低於自然感染所導致，加上疫苗的有效性與利弊評估後，仍然建議常規疫苗施打計畫。

疫苗與自體免疫疾病

一、流行性感冒疫苗

(一)流行性感冒疫苗與Guillain-Barre Syndrome (以下簡稱GBS)

GBS是急性無力肢體麻痺(acute flaccid paralysis)最常見的原因，屬於自體免疫疾病之一，以快速進展的對稱性向上延伸之動作麻痺(motor paralysis)與反射喪失為表現。過去的研究(1976)指出，18歲以上個案接種流行性感冒疫苗後發生GBS的相對危險率為7.6，每施打100萬人有9.5位個案，最常在接種疫苗後2至3週發生。接種流行性感冒疫苗後發生GBS的機率約2人/100萬劑，低於自然感染流行性感冒後發生GBS的機率。目前普遍認為接種流行性感冒疫苗與GBS的因果關係尚未明確。

(二)流行性感冒疫苗與特發性發炎性肌肉病變(idiopathic inflammatory myopathies)

特發性發炎性肌肉病變屬於免疫相關的肌肉病變，例如皮肌炎(dermatomyositis)、多發性肌炎(polymyositis)、散發性包涵體肌炎(sporadic inclusion body myositis)、壞死性自體免疫肌炎(necrotizing autoimmune myositis)…等。回溯性研究指出，近期接種疫苗並非發生皮肌炎/多發性肌炎的重要誘發因子，流行病學研究也未發現接種流行性感冒疫苗與皮肌炎/多發性肌炎間的相關性。Shinjo等(2012)的研究指出，皮肌炎/多發性肌炎個案接種無佐劑的流行性感冒疫苗是安全有效的。Chazan等(2002)的前瞻性研究（52位接受statins，46位未接受statins）指出，接受statins治療的個案，接種流行性感冒疫苗並未增加肌肉病變的風險。接種流行性感冒疫苗可能發生肌炎/心肌炎的情形，但多為個案報告。

(三)流行性感冒疫苗與猝睡症(narcolepsy)

猝睡症是一種免疫症候群，與下視丘中製造下丘腦泌素(hypocretin)的神經元減少有關。2009至2010年流行性感冒大流行期間，瑞士/芬蘭的世代研究觀察到接種H1N1流行性感冒疫苗(PANDEMRIX®)與猝睡症發生率增加有關（17倍風險），個案分析後發現此情形可能與個案的基因敏感性有關。

其他曾報告過可能與流行性感冒疫苗相關的自體免疫疾病，包括紅斑性狼瘡、類風溼性關節炎、抗磷脂症後群(antiphospholipid syndrome)與血管炎。

二、人類乳突病毒疫苗

(一)HPV疫苗與紅斑性狼瘡

紅斑性狼瘡個案是罹患子宮頸癌的高風險群，指引建議紅斑性狼瘡女性個案

於青少年期接種HPV疫苗。雖然有個案報告指出，紅斑性狼瘡個案在接種HPV疫苗後產生疾病活化的情形，然而，兩者間的關聯性仍無確切定論。Gatto等(2013)分析接種HPV疫苗後發生紅斑性狼瘡的個案發現，個案多有自體免疫疾病史或家族史，常在接受第一劑疫苗時有輕微不適，於接種第二/三劑時有較顯著的症狀，接受治療後預後良好。因此，對於高危險群個案，於接種HPV疫苗前需評估其利弊，接種後也需注意是否產生自體免疫症狀。

(二)HPV疫苗與原發性卵巢功能衰竭

Colafrancesco等(2013)的病例回顧研究指出，接種HPV疫苗後產生次發性無月經的個案，不僅有女性賀爾蒙降低的卵巢衰竭證據，也發現有卵巢自體抗體產生。Pellegrino等(2014)指出，接種HPV疫苗後產生ASIA症候群的發生率約為3.6/10萬劑，其中僅少數為嚴重個案。接種HPV疫苗(CERVARIX®)的綜合分析（共6,800位個案）指出，接種HPV疫苗後產生自體免疫疾病的發生率低，且疾病相對風險並未增加。

其他可能與HPV疫苗相關的自體免疫疾病，包括類風濕性關節炎、混和型結締組織疾病、乾燥症、硬皮症與血管炎。

三、B型肝炎疫苗

Hernan等(2004)的前瞻性世代研究，分析163位接種基因重組B型肝炎疫苗後發生多發性硬化症(multiple sclerosis)的個案（1,604位控制組）發現，接種疫苗3年內發生多發性硬化症的勝算比(odds ratio)為3.1。B型肝炎疫苗中的酵母菌與含鋁佐劑也可能與自體免疫疾病的誘發有關。曾報告過與B型肝炎疫苗相關的自體免疫疾病種類較多，包含原發性血小板缺乏紫斑症(idiopathic thrombocytopenia)、紅斑性結節(erythema nodosum)、去髓鞘性疾病(demyelinating disease)、急性瀰漫性腦脊髓炎(acute disseminated encephalomyelitis)、GBS…等。

四、麻疹/腮腺炎/德國麻疹(measles, mumps and rubella，MMR)疫苗

原發性血小板缺乏紫斑症(idiopathic thrombocytopenia，ITP)多起因於自體抗體攻擊血小板表面的醣蛋白IIb-IIIa，導致血小板數目低下（小於10萬/微升）與相關的出血症狀，包括皮膚紫斑、瘀斑、牙齦出血、流鼻血、腸胃道出血、泌尿道出血與顱內出血。接種MMR疫苗後發生ITP的高危險群為12至19個月幼童，Rinaldi等(2014)研究指出其發生率比值(incidence rate ratio)為5.48。接種MMR疫苗後發生ITP的發生率約3萬分之一，同時接種其他疫苗也會增加發生的風險。然而，感染引發ITP的風險常高於疫苗相關的ITP。曾報告可能與接種MMR疫苗相關的自體免疫疾病，包括急性瀰漫性腦脊髓炎與GBS。

五、其他疫苗與可能相關的自體免疫疾病

包括白喉/破傷風/百日咳疫苗與視神

經炎、GBS、紅斑性狼瘡、脊髓炎。狂犬病疫苗與GBS、急性瀰漫性腦脊髓炎、神經炎。日本腦炎疫苗與急性瀰漫性腦脊髓炎。卡介苗與反應性關節炎、皮肌炎/多發性肌炎、GBS。B型嗜血桿菌疫苗與第一型糖尿病。A型肝炎疫苗與ITP。

結論

接種疫苗雖然可能與自體免疫疾病發生有關，但尚無證據證實兩者間的因果關係。雖然接種疫苗有發生自體免疫疾病的疑慮，然而，對於一般大眾而言，接種疫苗後發生自體免疫疾病的風險極低。因此，目前仍建議接種疫苗來預防特定傳染性疾病。對於曾有接種疫苗後不良反應病史、有自體免疫過去史與家族史、有自體免疫抗體等高危險群，需考量接種疫苗的利弊與風險。

參考資料

1. Hammoudi D, Sanyaolu AO, Orish VNN, et al: Induction of autoimmune diseases following vaccinations: a review. SM Vaccine Vaccin 2015; 1:1011-8.
2. Chazan B, Weiss R, Tabenkin H, et al: Influenza vaccine does not produce myopathy in patients taking statins. J Fam Pract 2002; 51: 986-7.
3. Cheng MP, Kozoriz MG, Ahmadi AA, et al: Post-vaccination myositis and myocarditis in a previously healthy male. Allergy Asthma Clin Immunol 2016; 12: 1-6.
4. Colafrancesco S, Perricone C, Tomljenovic L, et al: Human papilloma virus vaccine and primary ovarian failure: another facet of the autoimmune/inflammatory syndrome induced by adjuvants. Am J Reprod Immunol 2013; 70: 309-16.
5. Ferlito C, Barnaba V, Abrignani S, et al: Lack of evidence for post-vaccine onset of autoimmune/lymphoproliferative disorders, during a nine-month follow-up in multiply vaccinated Italian military personnel. Clin Immunol 2017; 181: 60-6.
6. Gatto M, Agmon-Levin N, Soriano A, et al: Human papillomavirus vaccine and systemic lupus erythematosus. Clin Rheumatol 2013; 32: 1301-7.
7. Hawkes D, Benhamu J, Sidwell T, et al: Revisiting adverse reactions to vaccines: a critical appraisal of autoimmune syndrome induced by adjuvants (ASIA). J Autoimmun. 2015; 59: 77-84.
8. Pellegrino P, Clementi E, Radice S: On vaccine's adjuvants and autoimmunity: current evidence and future perspectives. Autoimmun Rev 2015; 14: 880-8.
9. Perricone C, Colafrancesco S, Mazor RD, et al: Autoimmune/inflammatory syndrome induced by adjuvants (ASIA) 2013: unveiling the pathogenic, clinical and diagnostic aspects. J Autoimmun 2013; 47: 1-16.
10. Salemi S, D' Amelio R: Could autoimmunity be induced by vaccination? Int Rev Immunol. 2010; 29: 247-69.
11. Stubgen JP: A review on the association between in flammatory myopathies and vaccination. Autoimmun Rev 2014; 13: 31-9.
12. Soriano A, Nesher G, Shoenfeld Y: Predicting post-vaccination autoimmunity: who might be at risk?. Pharmacol Res 2015; 92: 18-22.
13. van der Laan JW, Gould S, Tanir JY: Safety of vaccine adjuvants: focus on autoimmunity. Vaccine 2015; 33: 1507-14.