

流感疫苗引起基連巴瑞症候群

台北慈濟醫院藥劑科藥師 吳尚恩

摘要

本案例為一起疑似施打季節性流行性感疫苗引起基連巴瑞症候群 (Guillain-Barré syndrome)，病人因突發性雙腳無力、麻木至急診就醫，在排除腦血管病變及中樞神經感染情況下，經由神經傳導測試 (Nerve conducting test) 確診為基連巴瑞症候群，陸續經由施打免疫球蛋白、血漿置換術及復健治療下，病情獲得控制，始得好轉。本文藉由此案例討論之方式，概述基連巴瑞症候群之症狀、診斷、治療與流感疫苗之相關性分析，提供臨床醫療照顧人員作參考。

關鍵字：流行性感疫苗、基連巴瑞症候群、急性炎性脫髓鞘多神經根神經病變、藥物不良反應

壹、前言

基連巴瑞症候群 (Guillain-Barré syndrome, GBS) 為一週邊神經發炎、退化之自體免疫疾病，嚴重情況下將會導致病人永久癱瘓¹。然而，基連巴瑞症候群多為自發性或發生原因不明，由施打季節性流行性感疫苗而引起之基連巴瑞症候群卻相對罕見，隨著禽流感疫情日漸擴大，有關施打疫苗而引起之急性發炎性神經疾病更需值得關注²。

貳、案例報告

此案例為一86歲女性，過去病史包括高血壓以及糖尿病，皆以飲食及中草藥控制，病人本身無藥物過敏史及不良反應史，同時也無抽菸、喝酒、嚼檳榔習慣。一日，病人起床時發現雙腳無力且有麻木感，之後便送往某區域醫院急診求助。在懷疑是腦中風的情況下，緊急安排腦部斷層掃描及上半

身核磁共振攝影，結果僅發現 L spine 與 C spine 關節發生沾黏，並無發現腦出血或腦梗塞之現象。醫師便懷疑可能是中樞神經感染，便做了一套腦脊髓液分析，結果並無感染徵象，同時排除為腦部隱球菌感染，Indian stain 也呈現陰性。然而，神經傳導測試 (Nerve conducting test) 卻呈現急性炎性脫髓鞘多神經根神經病變 (acute inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy, AIDP)，且發現病人有偶發性呼吸困難的問題，此時，便將病人送往外科加護病房進行治療及神經學觀察，於加護病房期間給予免疫球蛋白注射液 (intravenous immunoglobulin) 每日18 g 連續五天，治療後病人呼吸狀態較為穩定，而四肢肌肉力量仍呈現虛弱無力狀態，在呼吸狀態較穩定情況下，將病人轉至一般病房做後續觀察，不料，兩天後病人下肢之肌肉力量又逐漸惡化且伴隨麻木感，緊急送回外科加護病房治療

與觀察，神經傳導測試顯示有惡化之趨勢，期間病人家屬表示曾於前一個月至北部某醫學中心施打季節性流感疫苗，病人是以醫院志工的身份施打成人公費國產流感疫苗，醫師便懷疑有可能是流行性感感冒疫苗引起之基連巴瑞症候群，隨即開始五次之血漿置換療程，治療期間四肢肌肉力量逐漸恢復，同時

給予病人床邊復健，病人住院期間藥品使用記錄請見表一。在肌肉力量恢復良好的情況下轉至一般病房持續觀察並開始訓練病人行走，病人從需他人攙扶行走的情況下慢慢可以獨立行走，在四肢肌肉力量恢復良好的情況下，病人得以出院並在神經科與復健科回診持續觀察。

表一 病人用藥紀錄

	11/14	11/16	11/18	11/20	11/22	11/24	11/26	11/28	11/30	12/2	12/4	12/6
Thiamine disulfide/Riboflavin 50+5 mg/tab				1 #		BID						
Estazolam 2 mg/tab						1 #		HS				
Amitriptyline 25 mg/tab				1 #		HS						
Sennoside 12 mg/tab								1 #		HS		
Labetalol 200 mg/tab						0.5 #		PRN Q8H				
Tranexamic acid 1 g/amp						1 amp Q8H						
IVIG 18 g		QD										
Plasmapheresis						1st	2nd	3rd	4th	5th		
Hydrocortisone 100 mg/amp						1 amp ST						
Diphenhydramine 30 mg/amp						1 amp ST						
Calcium gluconate 20%						1 amp ST						
Potassium chloride 8.06 mEq/tab						1 #		BID				

參、基連巴瑞症候群 (Guillain-Barré syndrome, GBS)

一、流行病學

基連巴瑞症候群發生率約每年每十萬人有一至二個案例，男女比例約為1.5至2比1，好發於年輕人與老年人，約每增加10歲便會增加20%發生機率。約2/3的病人於發病前便具備前驅感染特徵 (preceding infection)，包括上呼吸道感染、急性腸胃炎、病毒感染及細菌感染，少數是注射疫苗及手術後發生²。

二、臨床症狀

基連巴瑞症候群屬於數日至四週之進

行性發病過程，初期症狀包括對稱性四肢無力、深部肌腱反射消失，以及手足刺痛感與感覺異常。四肢無力的症狀大多是從下肢開始、再蔓延至上肢或者頭部，這些問題將會導致病人行走困難、吞嚥或呼吸困難，最嚴重者將會導致四肢癱瘓¹。於神經學檢查方面結果大多無異常，而大約70%以上的病人會出現自主神經功能失調 (dysautonomia)，發病病人在第四週臨床症狀最為嚴重，2到4週後臨床症狀會漸趨於穩定與改善²。

三、致病原因

基連巴瑞症候群的致病原因為前驅感染激發自體免疫反應，前驅感染之致病原可

能包含 *Campylobacter jejuni*、*Haemophilus influenzae*、*Epstein-Barr virus*、*Mycoplasma pneumoniae* 與 *Cytomegalovirus*，其中多數的前驅感染之致病原為 *Campylobacter jejuni*。由於 *Campylobacter jejuni* 的 lipooligosaccharide coat 與周邊神經的 ganglioside 有相似的抗原，使身體免疫系統將之誤認為外來抗原，於是抗體便開始對抗周邊神經的髓鞘或軸索，引起多發性神經發炎反應與髓鞘病變¹。

四、治療

(一) 支持性治療

約30%病人會因出現呼吸衰竭而需要機械性呼吸輔助，因此必須小心觀察病人呼吸狀況。另外，自主神經功能失調也是造成病人死亡的可能原因²。表二就常見之自主神經功能失調之症狀與處理方式做整理。

深部靜脈栓塞、吸入性肺炎、肺栓塞及泌尿道感染是基連巴瑞症候群常見之併發症。於預防深部靜脈栓塞與肺栓塞方面，經常替病人變換姿勢可預防血栓與褥瘡的形成，早期的床邊復健與職能治療也對病人的預後有幫助。於預防吸入性肺炎與泌尿道感染方面，予以鼻胃管灌食，注意足夠的營養攝取與水平平衡皆對病人有幫助²。

表二 基連巴瑞症候群相關之自主神經功能失調症狀與處理方式

相關自主神經功能失調問題	處理方式
竇性心搏過速	多為自限性，不需特別治療
低血壓	補充體液
尿液滯留、腸阻塞	每日執行腹部聽診 留意嗎啡類止痛劑之副作用 使用促腸胃蠕動劑(如： metoclopramide, neostigmine, erythromycin)
盜汗	補充體液

(二) 免疫調節治療

根據美國神經醫學會 (American Academy of Neurology) 對於基連巴瑞症候群治療指引，血漿置換術 (plasma exchange) 與靜脈注射免疫球蛋白 (intravenous immunoglobulin) 皆可縮短約一半的疾病恢復期，同時也能有效改善病情。於此治療指引說明血漿置換術與靜脈注射免疫球蛋白效果相當，兩者並無優劣之分，需依照醫療院所所有無提供相關治療設備與藥品、兩種治療方式帶來的副作用、病人本身的考量作為選擇依據。至於類固醇及其他免疫抑制劑對於治療基連巴瑞症候群不但沒有效果，反而可能產生一些副作用。

血漿置換術建議在基連巴瑞症候群發生七日內予以進行，每2天進行1次血漿置換，每次交換50 mL/kg 的血漿量，連續作5次交換。血漿置換主要的副作用為過敏反應，因此建議以白蛋白取代新鮮冷凍血漿作為交換液，其他相關副作用包括低血壓、心律不整、敗血症、血栓和出血，於嚴重自律神經功能失調的病人需格外小心。

免疫球蛋白的治療劑量為每天注射0.4 g/kg，連續五天給予，免疫球蛋白因投與方便與產生之副作用較輕微，因此病人對於於治療的接受性相當高，較常見的不良反應為頭痛、呼吸困難及輕微肝功能異常，症狀屬於自限性，大多不需特別處理。

五、病情變化之評估及預後

GBS disability scale 常用於評估基連巴瑞症候群之病情變化如表三¹，分數由1至7分，分別代表正常健康狀態至死亡，分數愈大代表病情愈為嚴重。基連巴瑞症候群死亡率約為5%，常見死亡原因為呼吸衰竭、敗血症、肺栓塞與自主神經功能失調，約80%

病人於發病後能完全康復，然而約15%病人於發病一年後仍伴隨持續性功能障礙等問題，而影響到日常生活作息。

表三 基連巴瑞症候群之病情評估表 (GBS disability scale)

分數	臨床特徵
1	無神經退化現象
2	些微神經退化現象但不影響日常生活行為
3	行走不需協助但日常生活行為受到侷限
4	行走需使用拐杖或其他協助
5	活動範圍僅限於床上或輪椅
6	需使用人工呼吸器
7	死亡

肆、案例討論

一、討論一

此病人連續五日施打免疫球蛋白後，病情似乎獲得控制，然而卻在一般病房期間迅速惡化，若將血漿置換術執行時序提前至施打完免疫球蛋白後，即甫完成五日施打免疫球蛋白後立即連續五次血漿置換術，此一治療模式能否對病人之併型控制更有幫助？

根據1997年 Hughes 等之隨機分派試驗得到以下結論³，IVIG 合併血漿置換術相較於單獨使用 IVIG，以病人獨立行走能力而言，就四週病人 GBS disability score 之變化作比較，兩者平均數差異值 (mean difference) 為0.20 (95%CI -0.14~0.54)；而 IVIG 合併血漿置換術相較於單獨血漿置換兩者平均數差異值 (mean difference) 為0.29 (95%CI -0.04~0.63)，顯示無論合併治療或單獨使用，對於改善獨立行走能力並無太大差異。若就脫離呼吸器平均天數而言，IVIG 合併血漿置換術為18天 (10-56天)，單獨使用 IVIG 為26天 (15-45天)，單獨血漿置換為29天 (14-57天)，雖合併使用天數略低於單獨使用，但未達統計學意義。

二、討論二

高劑量類固醇對於治療其他自體免疫疾病或者抑制免疫反應有一定治療效果，若單獨使用高劑量類固醇，或者 IVIG 合併高劑量類固醇，對於治療基連巴瑞症候群是否有幫助？

就2012年 Hughes 等一篇關於類固醇用於治療基連巴瑞症候群之系統性綜論而言⁴，其將高劑量類固醇分為口服與靜脈注射兩組，就四週病人 GBS disability score 之變化作比較，口服高劑量類固醇相較於控制組平均數差異值 (mean difference) 為0.82 (95%CI 0.17-1.47)；靜脈注射高劑量類固醇相較於控制組平均數差異值 (mean difference) 為0.36 (95% -0.16~0.88)。結果顯示高劑量類固醇對於基連巴瑞症候群之病情改善並無幫助。根據2004年 Van Koningsveld 等關於靜脈注射高劑量類固醇合併 IVIG 與單獨使用 IVIG 對於治療基連巴瑞症候群之隨機分配試驗⁵，以病人8週內能獨立行走之比例而言，靜脈注射高劑量類固醇合併 IVIG 為70%，單獨使用 IVIG 為60% ($p=0.14$)；就6個月病人 GBS disability score 之平均變化分數作比較，兩組皆為3分；若就脫離呼吸器平均天數而言，靜脈注射高劑量類固醇合併 IVIG 為30天 (95%CI 16-52)，單獨使用 IVIG 為26天 (95%CI 13-43)， $p=0.51$ ，因此靜脈注射高劑量類固醇合併 IVIG 與單獨使用 IVIG 相比較，對於治療基連巴瑞症候群兩者無顯著差異。

三、討論三

此一案例為疑似施打季節性流行性感疫苗引起之基連巴瑞症候群，病人日後可否在接種流感疫苗或者其他疫苗 (例如：破傷風疫苗、肺炎雙球菌疫苗)？

基連巴瑞症候群發生的急性期到發生後6週為施打疫苗的絕對禁忌期，即此段時間禁止施打任何疫苗，以避免復發的可能；發生一年後便可考慮接種疫苗，於施打前最好能諮詢專科醫師意見以評估有無施打疫苗的必要性¹。

伍、基連巴瑞症候群與流感疫苗施打之相關性評估

以使用流行性感感冒疫苗之適當性而言(表四)，並無適應症不符、劑量頻率、使用禁忌、藥物交互作用與順從性等問題。另以不良反應與藥物相關性評估表 (Naranjo Score) 評估(表五)，總得分為5分，表示極有可能是流行性感感冒疫苗引起之基連巴瑞症候群，同時，由於病人入住加護病房七日以上於分類上屬於嚴重藥物不良反應。

表四 藥物不良反應可預防性之評估

是/否	評估項目
否	對病人而言，產生 ADR 的懷疑藥品，是否不符適應症？
否	就病人之年齡、體重及疾病狀態，目前所使用之劑量、給藥途徑或給藥頻率不恰當？
否	是否應對懷疑藥品進行藥物治療監測或其他相關檢驗，但該做而未做？
否	病人對此懷疑藥品是否曾有過敏反應或藥物不良反應症狀發生？
否	此藥品不良反應是否與藥物交互作用有關？
否	血中藥物濃度是否已達中毒濃度？
否	是否有服藥順從性不佳之考量？

表五 不良反應與藥物相關性之評估 (Naranjo score)

評估項目	是/否/不知
(1) 以前是否有關於此種不良反應確定的研究報告？	是 +1
(2) 此種不良反應是否發生於服藥之後？	是 +2

(3) 當停藥或服用此藥之解藥，不良反應是否減輕？	是 +1
(4) 停藥一段時間再重新服用此藥，同樣的不良反應是否再度發生？	不知 0
(5) 有沒有其他原因 (此藥物以外) 可以引起同樣之不良反應？	不知 0
(6) 當給予安慰劑時，此項不良反應是否會再度發生？	不知 0
(7) 此藥物的血中濃度是否達到中毒劑量？	不知 0
(8) 對此病人而言，藥物劑量與不良反應的程度是否成正向關係？	不知 0
(9) 病人過去對同樣或類似藥物是否也產生同樣的不良反應？	否 0
(10) 此項不良反應是否有客觀的證據證明？	是 +1

陸、結論

基連巴瑞症候群於診斷上需先排除腦血管疾病與中樞神經感染，再配合相關的神經傳導測試 (Nerve conducting test) 才得以確診，雖然施打疫苗引起之基連巴瑞症候群極為罕見，而施打疫苗可視為對於免疫系統的刺激，過度活化的免疫系統便轉而攻擊周邊神經而發病，因此，若病人施打完疫苗後發生神經學方面的異常，則需考慮基連巴瑞症候群發生的可能性。於治療方面，除了支持療法外，靜脈注射免疫球蛋白與血漿置換術為根本的治療選擇，兩種方式治療效果相當，可根據病人對副作用的耐受性與病人自身的考量作為選擇依據。因疫苗施打引起之基連巴瑞症候群屬於非預期的藥物不良反應，病人需長時間入院治療，同時伴隨相關神經學併發症，可提供病人藥害救濟機制的相關資訊，以提供病人與家屬於經濟上的協助。

Suspected Anti-Flu Vaccination Induced Guillain-Barré Syndrome

Shang-en Wu

Department of Pharmacy, Taipei Tzu Chi Hospital

Abstract

Abstract

This patient was associated with anti-flu vaccination related Guillain-Barré syndrome (GBS). She came to emergency room for help due to bilateral legs weakness and numbness. GBS was diagnosed via sequential nerve conducting tests after cerebrovascular diseases and CNS infection were excluded. She was followed by accepting IVIG, plasmapheresis, and bedside rehabilitation. The general condition of this patient was improved. Here, we discussed symptoms, diagnosis, and treatment of GBS and we analyzed the possibility and relationship between anti-flu vaccination and GBS.

參考資料：

1. 2013 UpToDate, Inc.: Treatment and prognosis of Guillain-Barré syndrome in adults
2. 馮清世: Guillain-Barre氏症候群的臨床特徵、診斷與治療. 台灣醫界2010;53:22-25。
3. Hughes RAC: Randomised trial of plasma exchange, intravenous immunoglobulin, and combined treatments in Guillain-Barré syndrome. Lancet 1997;349:225-30.
4. Hughes RAC, Pieter AD: Corticosteroids for Guillain-Barré syndrome. Cochrane Database of Systemic Review 2012, Issue 8. Art. No.: CD001446.
5. Hughes RAC, Anthony VS, Pieter AD: Intravenous immunoglobulin for Guillain-Barré syndrome. Cochrane Database of Systemic Review 2012, Issue 7. Art. No.: CD002063.

