

炭疽病

賴麗華^{1,3} 李智隆² 陳國東³

關鍵詞：anthrax, zoonosis, biological weapon, bioterrorism

炭疽病是炭疽孢子經由吸入，食入或有傷口的皮膚等進入體內，時常造成致命的細菌感染。它屬於人畜共通疾病，主要發生於草食性動物。人類由直接或間接接觸已感染的動物或其產品而感染，目前尚未發現經由人傳給人。由於炭疽菌的物理特性及毒性因素，1990年代中期以來炭疽菌就被列為可能的生物恐怖戰劑之一。美國自1978年以後就沒有發現吸入性炭疽病例，直到2001年十月發現第一例吸入性炭疽病指標病例。生物恐怖戰劑已由理論進入實用階段，不僅美國人感到恐慌，也讓國人感受威脅。做好準備是減低生物戰劑所造成的罹病與死亡的重要方法之一。本文是回顧炭疽病的文獻，加強國人對炭疽病有更多的認識，以便做好周全的預防措施。

(台灣家醫誌 2001; 11: 117-27)

苗栗縣衛生局¹，衛生署疾病管制局細菌組²、流行病學訓練班³

受理日期：91年3月25日

同意刊登：91年5月23日

聯絡人：陳國東

地址：台北市林森南路六號八樓

Anthrax

Li-Hua Lai^{1,3}, Chih-Lung Lee² and Kow-Tong Chen³

Anthrax is often a fatal bacterial infection that occurs when *Bacillus anthracis* endospores enter the body by inhalation, ingestion, or abrasion through the skin. It is a zoonosis to which most mammals, especially grazing herbivores, are considered susceptible. Human infection results from contact with contaminated animals or animal products, and there are no known cases of human-to-human transmission. Since mid-1990s, *Bacillus anthracis* has been postulated to be a likely agent of biological warfare or terrorism because of its physical properties and its virulence factors. Since 1978, inhalational anthrax had not been encountered in the United States until the first index case was recognized in 2001. Biologic weapon has become reality from theory. It not only shocked American people, but also threatened our people. Good preparedness is one of the important measures to reduce the morbidity and mortality caused by biological weapon. The purpose of this study is to review the paper of anthrax for prevention and intervention efforts.

(*Chin J Fam Med* 2001; 11: 117-27)

引 言

炭疽病(anthrax)這名詞是源自於希臘文，其原意是炭的意思。可能是由於皮膚性炭疽感染部位會發生黑色焦痂(eschar)類似黑炭，因此命名¹。炭疽病主要發生於草食性動物包括牛、羊、馬、豬等^{1,2}。人類炭疽病引起的原因是因為直接或間接接觸已感染的動物或其產品，目前並未發現經由人傳染給人。感染者若未作適當治療，嚴重者會造成死亡，尤其是吸入性炭疽病，死亡率可高達90%以上^{3,4}。引起炭疽病嚴重症狀的原因，包括休克及死亡，是炭疽菌分泌的外毒素造成⁵，因此治療炭疽病人必須早期診斷、早期治療，方能挽回炭疽病人的生命。自1990年代中期，炭疽菌就被認為極可能作為生物戰劑，但一直停留在實驗階段，西元2001年10月美國發生蓄意性炭疽病，提醒我們生物恐怖戰劑已由理論進入實際可用階段⁶。我們必須提高警覺，做好準備，方能將生物恐怖戰劑造成的傷害降到最低。本文的目的是回顧炭疽病的文獻，以提供國人對炭疽病有更多的認識，以便做好更周全的預防措施。

流行病學

炭疽桿菌是以孢子型態存在於土壤中，幾乎全世界均有分佈，氣候直接或間接地影響了動物接觸孢子的可能性；比如在乾季的時候青草長得既短又稀疏，動物吃草的位置就會較靠近土壤，感染的機會就增多⁴。人類感染炭疽病的機率與動物炭疽病病例數成正比；動物炭疽死亡病例數約為人類皮膚炭疽病例數之10倍，是人類腸道炭疽的30—60倍⁴。在炭疽疫苗和抗生素問世之前，長期暴露於炭疽桿菌的皮革製造廠工人，每年罹患炭疽病的發生率為0.6—1.4%^{3,4}，而調查羊毛工廠處理羊毛的101個健康工人之中，有14位在鼻咽部發現炭疽桿菌，卻未有發病者^{7,8}。由這些資料說明人類對炭疽菌可能有某個程度的抵抗力。

據估計每年全世界炭疽病例約20,000—100,000例，大部分為散發性的皮膚性炭疽⁹。辛巴威由1979年到1985年發生炭疽病流行，約有10,000人受到感染，幾乎所有病例均為皮膚性炭疽，死亡率1.5%。由這次的流行讓我們知道人類感染炭疽與接觸到已感染炭疽的家畜或肉類有極大相關，做好家畜的預防接種對預防人類感染，是非常有效的防治措施¹⁰。美國炭疽病病例由1900年代初期每年約200例降至1992年的0病例，其中大部分的病例是皮膚性炭疽病，僅18例吸入性炭疽病，而且這18例炭疽病病例都是發生在1976年以前¹¹。台灣地區自1971年以後就沒有炭疽病通報病例¹²。

西元1979年在前蘇聯斯洛伐克(Sverdlovsk)發生至少66人因吸入性炭疽病死亡的病例，這可能是因生物戰劑外洩引起¹³。2001年10月美國也發生了22例蓄意性炭疽病(11例皮膚炭疽病，11例吸入性炭疽病)，其中5例吸入性炭疽病死亡，這不僅造成美國人的恐慌，也讓世界各國談炭疽病而色變¹⁴。

細菌學

炭疽桿菌(*Bacillus anthracis*)是屬於芽胞桿菌屬，革蘭氏染色為陽性、需氧、不活動性，會形成內孢子的桿狀細菌，大小約為 1.2–10 μ m 長x 0.5–2.5 μ m 寬¹⁵，在顯微鏡下通常呈鏈狀。在血液、組織液或創口液體的抹片，通常為兩個或數個桿菌形成鏈狀；如果是由培養基製備的細菌懸浮液，細胞鏈極長，看起來就像沒有盡頭一樣，正因如此，炭疽桿菌的菌落非常黏稠。炭疽桿菌的另一個特性是末端呈現方形，但是這個特性不一定明顯。在氧存在的情形下，每個桿菌內可形成一個橢圓形的孢子；通常不會另外形成孢子囊，而是直接形成在桿菌中央，有時會偏於一端。在 5–20%二氧化碳濃度，攝氏 37°C 的環境下，炭疽桿菌接種於 0.7%重碳酸鹽(bicarbonate)培養基中，炭疽桿菌繁殖體(vegetate)會產生多肽類(polypeptide)莢膜。莢膜為炭疽桿菌的兩大毒性因子之一，也是主要診斷的依據。晚期病人身上取得的血液檢體，可發現大量的具莢膜的桿菌¹⁶。

當週遭環境不適於桿菌的生長和繁殖時，炭疽桿菌就會形成孢子。孢子化的過程需要自由氧(free oxygen)的存在；在宿主體內的厭氧環境，桿菌是以繁殖體的形式存在。雖然炭疽桿菌的繁殖體在一般的實驗室培養基或培養液中就可生長繁殖，但是它比其他桿菌的繁殖體脆弱，在簡單的環境中(例如水或牛奶)較易自然死亡，因此炭疽桿菌的延續存在比其他桿菌更仰賴孢子化。基於這些理由，炭疽菌事實上是一種絕對寄生菌(obligate pathogen)。孢子對熱、冷、酸鹼值、乾燥、化學物質(消毒)、放射線以及其他惡劣環境都有極佳的抵抗力。因此，炭疽桿菌在環境中大多以孢子型態存在，而炭疽病也多由攝入孢子而感染。孢子會在宿主體內發芽變為繁殖體，分泌外毒素殺死宿主。由瀕死或已死動物身上釋出的桿菌有一部分會形成孢子，等待下一個宿主出現^{16,17}。由患病動物身上排出的繁殖體，其孢子化的比例及程度受到週遭環境的影響，主要影響因子包括溫度、酸鹼值、氧氣及某些陽離子(如二價錳離子)。如果環境適宜(溫度：8°C–45°C，pH 值：約 5–9，相對溼度>95%，且週遭有足夠的養分存在)，孢子會在動物體外發芽。至於有多少比例的炭疽孢子會在環境裡發芽、繁殖、再孢子化目前仍不清楚，但是在自然環境中不太可能有足夠養分讓炭疽桿菌完成此種循環。事實上，脆弱的繁殖體在大部分的環境裡很快就會死亡，只能仰賴孢子化的桿菌來感染下一個宿主¹⁸。

致病機轉

過去的理論認為炭疽病致死的原因是大量桿菌造成微血管阻塞、組織缺氧、養分耗竭，目前發現炭疽外毒素才是主因⁵。〔圖一〕說明炭疽病的致病機轉。炭疽內孢子經由食入，吸入或有傷口的皮膚進入體內。孢子在進入部位進行低度的發芽(germination)，組織局部會發生水腫與壞死。進入體內的孢子被巨噬細胞吞食後在巨噬細胞中發芽變為繁殖體，分泌外毒素。炭疽桿菌隨著巨噬細胞轉移至區域的淋巴結，受炭疽毒素作用引發出血性淋巴腺炎。炭疽菌及毒素可經血液或淋巴散佈到全身，造成肺水腫，菌血症，或敗血症，甚至死亡¹⁹。

炭疽桿菌的主要毒性因子包括莢膜(capsule)和外毒素(exotoxins)複合體。莢膜是由 D-麥安酸(D-glutamic acid)組成，可保護炭疽桿菌營養體免於被白血球吞噬¹⁹。外毒素複合體包含有保護抗原(protective antigen, PA)，水腫因子(oedema factor, EF)，及致死因子(lethal factor, LF)^{5,19}。EF 和 PA 組成的水腫毒素(oedema toxin)會改變細胞內水和離子的移動方向，導致感染部位水腫，抑制白血球的功能，阻礙腫瘤壞死因子(tumor necrosis factors)，及干擾素(interleukin-6)產生⁹。LF 和 PA 組合成致死毒素(lethal toxin)，它會干擾細胞內訊息傳導途徑²⁰⁻²²。根據老鼠和組織培養的模式顯示致死毒素主要功能是

造成巨噬細胞融解，使敏感的巨噬細胞產生大量的腫瘤壞死因子及干擾素。炭疽病患可能就是因為這些細胞激素(cytokines)造成休克而死亡^{23,24}。

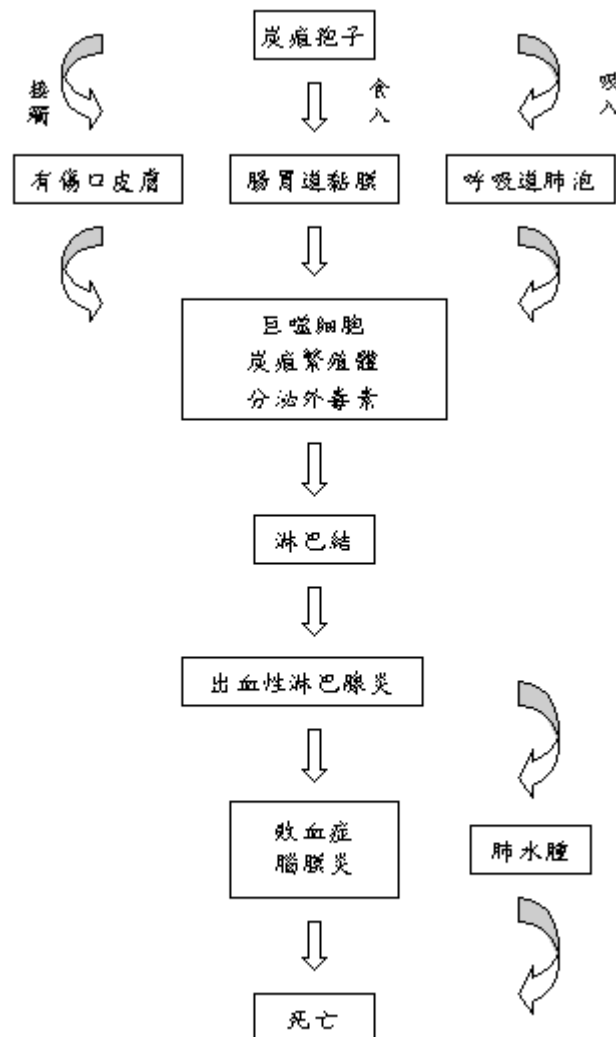


圖 1 炭疽病致病轉機

臨床症狀

1. 皮膚性炭疽病

皮膚炭疽主要是由職業暴露於動物或動物產品，炭疽孢子經由皮膚傷口(割傷、擦傷、蟲咬等)進入體內，常見的暴露部位是頭，頸，四肢²⁵。曾有少部份病例是因蟲咬而感染²⁶。潛伏期約9小時至2星期，大部分為2-7天。炭疽孢子感染後約2-3天，皮膚上出現小膿疱或丘疹。再經3-4天，在丘疹的周圍出現一圈水泡，水泡液可能會滲出。除非病患接受治療，則水泡液抹片可看到炭疽桿菌，也可培養出炭疽桿菌。開始出現明顯的水腫現象。除非有二次感染，否則不會有膿液產生，傷口也不會感到疼痛。淋巴結可能會出現疼痛的淋巴腺腫。第5-7天原來的丘疹潰爛而形成焦痂。在焦痂表面塗抹並不會採到炭疽桿菌，必須用鑷子把焦痂掀起採取下方液體才能檢驗出炭疽桿菌。如果病患已接受適當的治療，那麼焦痂下方的液體也可能無法驗出炭疽桿菌。焦痂

完全消失約需要六個星期的時間，治療也不能加快焦痂消失的速度。皮膚炭疽約佔人類炭疽的 95%，病患如未接受治療，約有 10—20% 會死亡，如接受治療，則死亡率 < 1%^{2,20,27}。

2. 腸道炭疽病

攝取被炭疽桿菌孢子污染之食物或飲料之後，炭疽桿菌孢子經由腸道黏膜部位進入，而後進入黏膜下淋巴組織²⁸。腸道黏膜的潰瘍在顯微鏡下呈現廣泛性水腫及壞死，目前尚不清楚潰瘍部位是否就是感染部位，還是整個腸道均已受到感染^{28,29}。腸道炭疽的症狀類似食物中毒。消化道炭疽潛伏期約 1—7 天。消化道炭疽可分為下列二種型態：(1)、腸道炭疽病：症狀包括噁心、嘔吐、發燒、腹痛、嘔血、血便及大量腹水。除非早期治療，否則會出現毒血症及休克症候，接著死亡^{28,30}。由於腸道潰瘍，患者嘔吐物中可能會有血絲，或咖啡色物質，有些會產生腹水²⁸；(2)、口咽炭疽病：主要症狀包括喉嚨痛、吞嚥困難、發燒、頸部淋巴結腫大及毒血症。就算接受治療死亡率也有 50% 以上^{2,30}。

早期診斷腸道炭疽並不容易，在得到確定診斷之時，大部分病人均已經死亡，所以醫師診治病人時，應注意病人的疾病史，以及是否吃到受污染食物的可能性，以便早期發現炭疽病人。腸道炭疽之確定診斷必須由嘔吐物、糞便、腹水分離出炭疽桿菌。血液培養都可能呈現陽性。病患死亡是因為外毒素的影響，如太晚才進行治療，抗生素也許可殺死血液和組織液裡的細菌，但是無法消除已分泌的炭疽毒素，病患仍可能會死亡。假如細菌尚未死亡，這些體液的抹片在進行萊膜染色後可看到炭疽桿菌，也可用細菌培養分離出來。如果在驗屍之前並未懷疑是炭疽病，驗屍時可看到深色未凝結之血液且紅血球溶解，脾臟腫大出血，器官上佈滿點狀出血，腸道色深水腫、潰瘍且有壞疽^{30,31}。

3. 吸入性炭疽病

人類究竟吸入多少炭疽孢子才會致病？據估計人類百分之五十致死劑量是吸入 2,500—55,000 個炭疽孢子³²。吸入性炭疽的初期症狀類似流行性感冒，潛伏期雖尚不清楚，一般認為應在 9—10 天左右³¹。不過根據前蘇聯斯洛伐克事件估計約在 1—43 天^{2,13}。吸入性炭疽的潛伏期和吸入量可能也有相關，如果事先給予預防投藥也可能延長潛伏期³³。吸入的炭疽孢子並不一定會立即在肺泡中繁殖，可以持續數週直到巨噬細胞吞食才開始繁殖、發芽。抗生素可以抑制炭疽桿菌增殖，但並不能抑制炭疽孢子，這也說明何以抗生素治療要延長 6 星期之久，不過皮膚性炭疽病就不會有這種現象^{9,33,34}。

典型的吸入性炭疽病症狀呈雙波病程(biphasic)，初期症狀包括喉嚨痛、發燒、咳嗽、肌肉痛、胸腹痛、全身倦怠。幾天後發展至第二期程，症狀迅速發展成呼吸困難，休克，有些併發腦膜炎，然後昏迷或死亡。肺部 X 光照相十分典型，會出現縱隔腔炎，淋巴結嚴重腫大、出血壞疽。確定診斷必須由痰液分離出炭疽桿菌，或血液培養呈現陽性^{6,35,36}。吸入性炭疽的致死率可高達 90%^{9,31,37}。

4. 炭疽腦膜炎

以上三種炭疽病都可能併發炭疽腦膜炎。其感染途徑是經由血液，或淋巴進入中樞神經系統，死亡率幾乎是 100%。症狀包括腦膜嚴重發炎、腦脊髓液壓力顯著上升、腦脊髓液內出現血液(炭疽腦膜炎是一種出血性腦膜炎)，之後很快就會喪失意識並死亡，只有極少數病例因為早期診斷、早期治療而存活，確定診斷必須在腦脊髓液中看到萊膜細菌的存在，或是培養出炭疽桿菌³⁸。

血清學及免疫學檢驗

炭疽桿菌的主要免疫性蛋白是來自於莢膜抗原及外毒素成分。若受檢者曾經感染或接種過疫苗者，以特異性酵素免疫反應(enzyme-linked immunosorbent assay, ELISA)檢驗可以顯示陽性反應。較為可靠的指標是檢體之保護抗原抗體反應力價及莢膜抗體力價上升^{39,40}。ELISA 對保護抗原敏感度約 72%，對莢膜抗原約 95–100%，對 LF 約 42%，對 EF 約 26%⁴⁰。毒素及莢膜抗體要到疾病晚期才會產生，以血液中之外毒素抗體作為急性期的診斷依據，可信度仍不足，而且經過治療的病人，抗毒素抗體(antitoxin antibody)並不會升高¹⁶。炭疽素皮膚實驗(anthraxin skin test)試劑在開發研究中，它是用來診斷急性期及過去曾感染炭疽病的病例^{39,40}。大約在感染後三週內陽性率為 82%，四週可達 99%¹⁷。未來若開發成功，這是快速診斷很好的方法。

分子生物學診斷

新的分子生物學診斷法主要是著重於聚合酵素連鎖反應(polymerase chain reaction)檢測法的開發。vrr A 及 Ba 813 是用來作為生物檢測的兩種主要標記^{41,42}。其他分子生物檢驗法正在發展中^{43,44}。未來這些方法在臨床診斷上將佔重要地位。

鑑別診斷

過去炭疽病的診斷僅根據臨床症狀，動物產品暴露史、出國史等。然而美國 911 事件後，炭疽孢子的傳遞已由傳統的人畜傳染模式擴及到以信件及其他生物恐怖可能使用的傳播方法。對於皮膚性炭疽病的鑑別診斷，我們應考慮包括葡萄球菌的感染引起的或其他皮膚感染如 ecthyma gangrenosum，鼠咬熱(rat-bite fever)，蜘蛛咬傷(spider bite)等；腸道炭疽病要與傷寒，腹膜炎，消化性潰瘍等鑑別；如果懷疑吸入性炭疽病，我們應與兔熱病(tularemia)，退伍軍人症，病毒性肺炎等鑑別；炭疽腦膜炎要與中風，細菌性腦膜炎，無細菌性腦膜炎鑑別^{6,45}。

炭疽病治療

即時的抗生素治療可讓感染炭疽病的個人或動物戲劇性的復原。對於無症狀者，並不贊成給予抗生素治療，除非經專家認為有可能受到炭疽菌感染。以往對於皮膚炭疽的治療，建議成年人每六小時注射兩百萬單位的盤尼西林 G，直到水腫消失，改用口服盤尼西林 7–10 天。對於呼吸性炭疽病，則需給於高劑量的盤尼西林，建議使用量是每兩小時注射兩百萬單位的盤尼西林；如果病人生命岌岌可危，可考慮使用丙種球蛋白(gamma-globulin)治療⁴⁶。炭疽桿菌會產生頭孢子酵素(cephalosporinase)造成對盤尼西林產生抗藥性⁴⁷。

2001 年十月美國發生炭疽病例後經過追蹤調查，美國疾病管制局建議治療方法是給予成人包括孕婦，免疫功能不全的人 ciprofloxacin 500mg 或 doxycycline 100 mg，每天兩次，給予 60 天，而小孩則 ciprofloxacin 每公斤 10–15mg 或 doxycycline (>8 歲及 >45 公斤者 100 mg 每天兩次。>8 歲及 ≤ 45 公斤或者小於 8 歲則每公斤給予 2.2mg，每天兩次，給予 60 天¹¹。嬰兒若罹患皮膚炭疽病併發有全身症狀，或廣泛的水腫，或發生

在頭頸部，及腸道性、吸入性炭疽病則應以靜脈注射的方式給予上述抗生素。當症狀改善，才改以口服上述抗生素^{47,48}。

治療應持續多久並無共識。皮膚炭疽病在開始治療後的 24 至 48 小時就無法從皮膚潰瘍分離出炭疽桿菌，治療通常不需超過 4 天。醫師通常會繼續治療 7 至 14 天，但是過度的治療可能是一種浪費且會招致反效果。根據動物實驗顯示，即使給予抗生素治療，炭疽孢子仍可能會在猴子的肺部存在數週，一旦停止抗生素治療猴子就會死亡²⁰。因此建議如果是吸入性炭疽病，抗生素治療應持續 6 週，以便個體產生免疫力。若病患吸入大量炭疽孢子除了進行抗生素治療之外，可考慮同時接種非活菌疫苗，病人康復後至少應繼續觀察一星期¹⁹。

疫 苗

家畜用的活疫苗並不適合用於人身上。在 1904 年無細胞抗炭疽菌疫苗首度被使用，之後各種人工合成疫苗陸續問世⁴⁹。1954 年發展出來的人用疫苗在猴子身上可產生相當的保護力，在人體實驗未發現大的不良反應。1957—1960 年間，生產技術更加改進，菌種的選擇更純熟，炭疽菌株可產生更高的 PA，這就是目前美國所使用的疫苗(anthrax vaccine adsorbed, AVA)⁵⁰。接種時間是分別在 0、2 及 4 週，之後再追加接種 3 劑，分別在 6、12 及 18 個月。之後每年均要補追種，以維持免疫力⁵¹。目前資料顯示在接種第一劑 AVA 疫苗兩星期後有 83%，接種兩劑有 91%，接種三劑有 95% 以上產生抗體，免疫力大約可持續 1—2 年⁵²。但由於這種接種方式仍然相當繁複，接種時間長，而且有 4—30% 的被接種者會產生輕度到中度的局部反應，0.06% 會產生全身性反應³⁷，所以美國仍然在進行研究以尋求更好的接種方式，目前接種對象也僅限於特定族群如部隊的軍人，實驗室人員等，尚未擴及一般民眾^{51,52}。

結論與建議

- (1) 炭疽病是人畜共通疾病，主要發生於草食性動物包括牛、羊、馬、豬。人類感染是經由接觸已感染的動物或其產品而引起，目前尚未發現經由人傳給人。
- (2) 人類炭疽病分為皮膚炭疽，腸道炭疽，吸入性炭疽。皮膚性炭疽病若經適當的抗生素治療，大部份均能痊癒，不會造成死亡，但腸道炭疽病，吸入性炭疽病，死亡率可高達 90% 以上。
- (3) 炭疽病致死的原因是因為炭疽毒素造成，越早給予抗生素治療，可讓感染炭疽的個人或動物康復機會增加。對於無症狀者，並不贊成給予預防性抗生素治療，除非經專家認為有可能受到炭疽菌感染。
- (4) 雖然自二十世紀中期就有許多學者呼籲人們應對生物戰劑提高警覺，但因製作技術的困難，一直未發現恐怖份子使用噴霧型(aerosol)生物戰劑。2001 年美國發生蓄意性炭疽病病例，告訴我們炭疽菌作為生物恐怖武器已實際可行。生物戰劑可以是無味、無顏色的氣體，目前對生物戰劑尚無有效的偵測或預防方法。我國目前雖尚沒有發現類似病例，但面臨未來生物戰劑作為攻擊武器的可能性大為增加，我們必須事先做好預防措施，才能減低它所帶來的傷害。
- (5) 生物恐怖戰劑是經過人工改造，人們受到感染後，其臨床表現與傳統的臨床症狀並不完全吻合，傳染途徑也改變，醫師在作診斷時將面臨重大考驗。醫務人員應不斷接受再教育才能保障國民健康。
- (6) 吸入性炭疽病在發病初期症狀類似感冒，若病人無特別暴露史，極易錯失早期診斷

的時機。監測系統的目的之一就是要早期發現爆發流行，早期防治，以預防更多人感染。以往通報系統是以疾病別為主，對於因生物戰劑造成的疾病不易被發現。衛生署疾病管制局自 2000 年推動症候群通報，只要符合症候群病例定義就應通報，這一方面可提高臨床醫師對於吸入性炭疽病的警覺性，另一方面可提高診斷率。站在防疫的立場，醫師應發揮專業知識，共同協助傳染病通報，以防止疾病的流行。

參考文獻

1. Lew DP: *Bacillus anthracis* (anthrax). In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, eds. *Principle and Practices of Infectious Disease. 5th ed.* New York, NY: Churchill Livingstone Inc, 2000: 2215-20.
2. Brachman PS, Kaufmann AF: Anthrax. In: Evans AS, Brachman PS, eds. *Bacterial Infections of Humans. 3rd ed.* New York: Plenum Medical Book Company, 1998: 95-107.
3. Brachman PS, Gold H, Plotkin SA, Fekety FR, Werrin M, Ingraham NR: Field evaluation of a human anthrax vaccine. *Am J Public Health* 1962; 52: 632-45.
4. Turnbull PCB: Guidelines for the surveillance and control of anthrax in humans and animals. Geneva, Switzerland: World Health Organization, Department of Communicable Diseases Surveillance and Response, 1998; publication no. WHO/ EMC/ ZDI./98.6.
5. Pannifer AD, Wong TY, Schwarzenbacher R, et al: Crystal structure of the anthrax lethal factor. *Nature* 2001; 414: 229-33.
6. Bush LM, Abrams BH, Beall A, Johnson C: Index case of fatal inhalational anthrax due to bioterrorism in the United States. *N Engl J Med* 2001; 345: 1607-10.
7. Dahlgren CM, Buchanan LM, Decker HM, Freed SW, Phillips CR, Brachman PS: *Bacillus anthracis* aerosols in goat hair processing mills. *Am J Hyg* 1960; 72: 24-31.
8. Brachman PS, Kaufman AF, Dalldorf FG: Industrial inhalation anthrax. *Bacteriol Rev* 1966; 30: 646-59.
9. Friedlander AM. Anthrax: clinical features, pathogenesis, and potential biological warfare threat. In: Remington JS, Swartz MN, eds. *Current Clinical Topics in Infectious Diseases. Vol.20.* Malden, Mass: Blackwell Science, 2000: 335-49.
10. Davies JCA: A major epidemic of anthrax in Zimbabwe. *Cent Afr J Med* 1982; 28: 291-8.
11. Brachman P: Inhalation anthrax. *Ann NY Acad Sci* 1980; 353: 83-93.
12. Tai FH, Wei HY, Chu BY: Human anthrax: a case report of malignant edema with septicemia. *Chin Med J* 1975; 22: 120-5.
13. Meselson M, Guillemin J, Hughes-Jones M, et al: The Sverdlovsk anthrax outbreak of 1979. *Science* 1994; 266: 1202-8.
14. CDC. Update: Investigation of bioterrorism- related anthrax and interim guideline for exposure management and antimicrobial therapy, October 2001. *MMWR* 2001; 50: 1049-51.
15. Claus D, Berkeley RCW: Genus *Bacillus*. In: Sneath PHA, ed. *Bergey's Manual of Systematic Bacteriology. Vol. 2.* Baltimore: Williams & Wilkins, 1986: 1105-39.
16. Penn CC, Klotz SA: Anthrax. In: Gorbach SL, Bartlett JG, Blacklow NR, eds. *Infectious Diseases. 2nd ed.* Philadelphia: W.B. Saunders, 1998: 1575-8.
17. Green BD, Battisti L, Koehler TM, Thorne CB, Ivins BE: Demonstration of a capsule plasmid in *Bacillus anthracis*. *Infect Immun* 1985; 49: 291-7.
18. Turnbull PC, Doganay M, Lindeque PM, Aygen B, McLaughlin J: Serology and anthrax

- in humans, livestock and National Park wildlife. *Epidemiol Infect* 1992; 108: 299-313.
19. Dixon TC, Meselson M, Guillemin J, Hanna PC: Anthrax. *N Engl J Med* 1999; 341: 815-26.
 20. Elliott JL, Mogridge J, Collier RJ: A quantitative study of the interaction of *Bacillus anthracis* edema factor and lethal factor with activated protective antigen. *Biochemistry* 2000; 39: 6706-13.
 21. Mikesell P, Ivins BE, Ristroph JD, Dreier TM: Evidence for plasmid-mediated toxin production in *Bacillus anthracis*. *Infect Immun* 1983; 39: 371-6.
 22. Duesbury NS, Webb CP, Leppla SH, et al: Proteolytic inactivation of MAP-kinase-kinase by anthrax lethal factor. *Science* 1998; 280: 734-5.
 23. Mikesell P, Ivins BE, Ristroph JD, Dreier TM: Evidence for plasmid-mediated toxin production in *Bacillus anthracis*. *Infect Immun* 1983; 39: 371-6.
 24. Milne JC, Furlong D, Hanna PC, Wall JS, Collier RJ: Anthrax protective antigen forms oligomers during intoxication of mammalian cells. *J Biol Chem* 1994; 267: 20607-12.
 25. Smego RA Jr, Gebrian B, Desmangels G: Cutaneous manifestations of anthrax in rural Haiti. *Clin Infect Dis* 1998; 26: 97-102.
 26. Bradaric N, Punda-Polic V: Cutaneous anthrax due to penicillin-resistant *Bacillus anthracis* transmitted by an insect bite. *Lancet* 1992; 340: 306-7.
 27. Dixon TC, Meselson M, Guillemin J, Hanna PC: Anthrax. *N Engl J Med* 1999; 341: 815-26.
 28. Alizad A, Ayoub EM, Makki N: Intestinal anthrax in a two-year-old child. *Pediatr Infect Dis J* 1995; 14: 394-5.
 29. Jena GP: Intestinal anthrax in man: a case report. *Centr Afr J Med* 1980; 26: 253-4.
 30. Dutz W, Saidi F, Kohout E: Gastric anthrax with massive ascites. *Gut* 1970; 11:352-4.
 31. Brachman PS, Plotkin SA, Bumford FH, Atchison MM: An epidemic of inhalation anthrax: the first in the twentieth century. *Am J Hyg* 1960; 72: 6-23.
 32. Inglesby TV, Henderson DA, Bartlett JG, et al: Anthrax as a biological weapon. *JAMA* 1999; 281: 1735-45.
 33. Hendersin DW, Peacock S, Belton FC: Observations on the prophylaxis of experimental pulmonary anthrax in the monkey. *J Hyg* 1956; 54: 28-36.
 34. Hambleton P, Carman JA, Melling J: Anthrax: the disease in relation to vaccines. *Vaccine* 1984; 2: 125-32.
 35. Mayer TA, Bersoff-Matcha S, Murphy C, et al: Clinical presentation of inhalational anthrax following bioterrorism exposure. *JAMA* 2001; 286: 2549-53.
 36. Borio L, Frank D, Mani V, et al: Death due to bioterrorism-related inhalational anthrax. *JAMA* 2001; 286: 2554-9.
 37. Brachman PS, Friedlander AM: Anthrax. In: Plotkin SA, Mortimer EA, eds. *Vaccines. 2nd ed.* Philadelphia, PA: WB Saunders Company, 1994: 729-39.
 38. Abtamoova FA, Grinberg LM, Yampolskaya OV, Walker DH: Pathology of inhalational anthrax in 42 cases from the Sverdlovsk outbreak of 1979. *Proc Natl Acad Sci USA* 1993; 90: 2291-4.
 39. Shlyakhov E, Rubinstein E: Evaluation of the anthrax skin test for diagnosis of acute and past human anthrax. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1996; 15: 242-5.
 40. Harrison LH, Ezzell JW, Abshire TG, Kidd S, Kaufmann AF: Evaluation of serologic tests for diagnosis of anthrax after an outbreak of cutaneous anthrax in Paraguay. *J Infect Dis* 1989; 160: 706-10.
 41. Patra G, Vaissaire J, Weber-Levy M, Le Doujet C, Mock M: Molecular characterization of *Bacillus* strains involved in outbreaks of anthrax in France in 1997. *J Clin Microbiol* 1998; 36: 3412-4.
 42. Andersen GL, Simchock JM, Wilson KH: Identification of a region of genetic variability

- among *Bacillus anthracis* strains and related species. J Bacteriol 1996; 178: 377-84.
43. Jackson PJ, Hugh-Jones ME, Adair DM, et al: PCR analysis of tissue samples from the 1979 Sverdlovsk anthrax victims: the presence of multiple *Bacillus anthracis* strains in different victims. Proc Natl Acad Sci USA 1998; 95: 1224-9.
 44. Jackson PJ, Walthers EA, Kalif AS, et al: Characterization of the variable-number tandem repeats in *vrrA* from different *Bacillus anthracis* isolates. Appl Environ Microbiol 1997; 63: 1400-5.
 45. Swartz MN: Recognition and management of anthrax-An Update. N Engl J Med 2001; 345: 1621-6.
 46. Holmes RK: Diphtheria, other corynebacterial infections, and anthrax. *Principles of Internal Medicine. 13th ed.* New York: McGraw-Hill, Inc, 1994: 628-30.
 47. CDC. Update: Interim Recommendations for Antimicrobial prophylaxis for Children and Breastfeeding mothers and treatment of children with anthrax. MMWR 2001; 50: 1049-51.
 48. CDC. Update: Investigation of bioterrorism- related anthrax and interim guideline for exposure management and antimicrobial therapy, October 2001. MMWR 2001; 50: 909-19.
 49. Turbull PCB: Anthrax vaccines: past, present, and future. Vaccine 1991; 9: 533-9.
 50. Advisory Committee for Immunization Practices. Adult immunization. MMWR 1984; 33: 33-4.
 51. Farrar WE: Anthrax: virulence and vaccines. Ann Intern Med 1994; 121: 379.
 52. Turbull PCB, Broster MG, Carman JA, Manchee RJ, Melling J: Development antibodies to protective antigen and lethal factor components of anthrax toxin in humans and guinea pigs and their relevance to protective immunity. Infect Immun 1986; 52: 356-63.