

炭疽病的藥物治療及疫苗防治

陳慧玲

竹山秀傳醫院 藥劑科

前言

炭疽病(anthrax)是由炭疽桿菌(*Bacillus anthracis*)所引起的急性熱病。由於草食性動物(牛、羊、馬…等)對炭疽桿菌頗為敏感，所以炭疽病多發生在以農牧業為主，且衛生、防疫工作不佳的國家。在九一一恐怖攻擊事件之後，此病才再度引起世人普遍的重視。

炭疽桿菌在分類學上，屬於桿菌屬(*Bacillus* spp.)，為大型的革蘭氏陽性菌[1]，乃好氧性，無鞭毛。具有孢子(spore)及生長體(vegetative form)兩種型態。孢子約 $1\ \mu\text{m}$ 大，而生長體大小則為 $8\ \mu\text{m}$ 長 \times $1-1.5\ \mu\text{m}$ 寬。

孢子通常存在於土壤中，即使經過數十年之久，仍不失萌芽的能力。被草食性動物食入後，由於養分(氨基酸、葡萄糖、核苷酸)充裕，即迅速萌芽，發育成生長體，大量繁殖而致病。當宿主死亡，或離開宿主體內時，又形成孢子。人類通常因接觸感染動物的屍體，或處理其毛料、皮革、骨粉及乳汁時，而被孢子傳染[2]。另外，在爆發流行的地區，包括昆蟲如：蒼蠅、雙翅類等，也可能成爲傳播媒介[3]。至於人與人之間的傳染，則鮮少發生。由於孢子的穩定性佳，可吸入感染，且殺傷力強，故自 20 世紀前中期，即被研發作爲生化武器。

炭疽桿菌的致病能力，來自於生長體的莢膜(capsule)及外毒素[4]。莢膜由位於 PXO2 質體上的基因所製成，可抑制宿主對生長體的吞噬作用(phagocytosis)。外毒素則包括水腫毒素(edema toxin)及致死毒素(lethal toxin)兩種成份。合成外毒素的基因，皆位於 PXO1 質體上。水腫毒素由保護抗原(protective antigen)及水腫因子(edema factor)構成，可造成組織水腫及壞死。目前認爲，保護因子以七個爲單位，在宿主的細胞膜上，形成複合體[5]，此一複合體能協助水腫因子，進入宿主的細胞質之中。水腫因子本身爲 adenylyate cyclase，可受 calmodulin 之激活，而使宿主細胞質內的 cAMP 濃度升高，引起水腫。致死毒素由保護抗原及致死因子(lethal factor)構成，保護抗原以類似的方式，將致死因子送入細胞質中。致死因子爲含鋅的金屬蛋白酵素(metalloprotease)，可切斷巨噬細胞的 mitogen-activated protein kinase，干擾細胞內訊息傳遞，刺激巨噬細胞分泌 TNF- α (tumor necrosis factor- α)及 interleukin-1 β ，造成休克及猝死。

臨床分類

依照臨床症狀，發生於人類的炭疽病，可分爲三類：

一、皮膚性炭疽(Cutaneous anthrax)

自然途徑發生的炭疽病，95%以上屬於此類。所幸，這也是炭疽病中，最不嚴重的一類。通常是因皮膚的傷口，接觸到受感染動物的皮毛、屍體、骨骸，使炭疽桿菌的孢子得以進入人體而致病，潛伏期約為半天至 12 天[6]。發病時，首先在感染處出現不痛的小丘疹(papule)，並在一、二天內形成單獨或環狀排列的小水泡(vesicles)。之後，又變成中央黑色狀的壞死性焦痂 (eschar)。通常在水泡或焦痂的邊緣會出現水腫。大面積的水腫，較常發生於顏面、頸部區域。八成左右的病人，會自行痊癒，而無其他併發症，但少部份病人，可能因嚴重水腫或敗血症，而發生呼吸困難或休克。未經治療的皮膚性炭疽，死亡率約

20%；經過治療的，可降低至 1%以下[4]。

二、腸胃性炭疽(Gastrointestinal anthrax)

通常是由於食入含有孢子的肉類而感染，發生率極低。潛伏期約 1~7 天。輕微的有喉痛、頸部腫脹、說話困難、發燒等喉嚨潰瘍症狀。嚴重的可能出現噁心、嘔吐、腹痛、血痢等急性腸炎症狀，以及失血、水份及電解質失衡，最後因為敗血症、休克而死。死亡率估計為 25~60%[6]。

三、吸入性炭疽(Inhalational anthrax)

因吸入孢子而感染，一般而言發生率低，但卻為生化攻擊最可能利用的途徑。由於研究困難，潛伏期仍無法確定，已觀察到最短的潛伏期僅一天，最長為 43 天[7]。初期症狀與病毒引起的急性上呼吸道感染極為類似，包括發燒、咳嗽、倦怠等。但會在 1~3 天內，迅速發展成肺部病變，如：肺水腫、出血性縱膈炎 (hemorrhagic mediastinitis)、肺炎，最後呼吸衰竭而死。由於病程快，加上早期診斷困難，即使接受積極的抗生素治療，死亡率仍高。

此外，上述三類炭疽病皆可能導致腦膜炎，稱為炭疽性腦膜炎(anthrax meningitis)，這是由於菌體經由血液或淋巴循環侵入中樞神經所引起，死亡率很高。所幸，出現炭疽性腦膜炎的機率很小。

藥物治療

抗生素是主要的治療方式，如表一[8,9,10,11]，其中，經美國食品藥物管理局(Food and Drug Administration; FDA)核准用於炭疽病的藥物，僅有 penicillin、doxycycline 及 ciprofloxacin 三項。除 penicillin 及 doxycycline 經人體使用證明有效外，iprofloxacin 雖然通過核准，但僅有動物實驗的資料。其餘的抗生素，到目前為止，僅有體外(in vitro)的抗菌性試驗作為使用依據 [10]。自然界中的炭疽桿菌，絕大多數對 penicillin 相當敏感。所以，penicillin 是最早，也是傳統上最常用於此病的藥物。動物實驗顯示，與 streptomycin (30mg/kg, IM 或 IV) 或 gentamycin 併用時，可提高其療效。然而，近年來陸續發現部份炭疽桿菌具有

β -lactamase 的活性，因此 penicillin 反而退居第二線，而以 ciprofloxacin 及 doxycycline 作為第一線治療用藥。

1996 年，俄國科學家指出，人工培育的炭疽桿菌出現了對 penicillin 以及 tetracycline 的抗藥性[13]。因此，美國生物防禦工作小組 (Working Group on Civilian Biodefense) 於 1999 年建議，在遭受人為的炭疽桿菌感染——特別是生化攻擊後，應先以 ciprofloxacin 或其他 fluoroquinone 類(如：ofloxacin 400mg, p.o. or i.v. q12h; levofloxacin 500mg, p.o. or i.v. qd) 的藥物治療[10]，直到對抗生素的敏感性試驗完成，再選擇最適當的藥物，繼續治療。至此，ciprofloxacin 儼然成為治療炭疽病的首選藥物，然而現實世界卻非如此單純。由於各種細菌對抗生素的抗藥性逐日增加，而目前 ciprofloxacin 對許多種細菌，仍保持著極佳的敏感性，一旦因為炭疽病，而大量地使用 ciprofloxacin，將可能促進細菌對 ciprofloxacin 的抗藥性，而減低其效力。所幸，此次侵襲美國的炭疽桿菌，對包括 doxycycline 在內的一些抗生素，具有敏感性，並且許多細菌對 doxycycline 已有抗藥性。因此，美國疾病管制局建議 [11]，對一般成年患者，儘量選擇 doxycycline 治療，以維繫 ciprofloxacin 的效力。不過，對炭疽性腦膜炎，ciprofloxacin 可優先考慮，這是因為 ciprofloxacin 的中樞神經穿透性較佳。

選擇藥物時，除了藥效、抗藥性、過敏等因素外，還需要考慮是否便於取得(特別是在大規模的生化攻擊後)，以及可能的毒性、副作用等等。

由於 doxycycline 及其他 tetracycline 藥物，會影響孕婦肝功能，以及延緩九歲以下孩童、胎兒的骨骼、牙齒發育[14]。因此，對孕婦而言，僅建議在孕期六個月之前，可短暫使用 1-2 週[11]。且使用的同時，必須監測孕婦的肝功能變化。此外，fluoroquinone 類的藥物，包括 ciprofloxacin，對 16~18 歲以下的青少年、孩童，有造成骨關節病變的疑慮[14]。所以，使用 doxycycline 或 ciprofloxacin 的孩童，只要敏感性試驗，確定對 amoxicillin 敏感，仍可考慮換用 amoxicillin [15]。雖然 ciprofloxacin 對人類胎兒的影響尚屬未知，但動物實驗，並未顯示致畸胎性，相較於 doxycycline 的明顯副作用，ciprofloxacin 對孕婦來說，反而是較佳的選擇[16]。由於炭疽病的殺傷力強，而且目前除了抗生素以外，沒有其他有效的治療方法。因此，以 doxycycline 及 ciprofloxacin 為主要治療藥物是利弊相權取其輕的做法。

吸入性炭疽不但發病快、診斷不易，而且死亡率高，必須提早投藥。因此，在遭受生化攻擊的區域或個人，如一旦出現發燒、咳嗽等症狀時，最好視為炭疽病，立即投藥治療，直到排除炭疽病的可能性為止。

抗生素治療的時間應該多久？目前尚缺乏統一的標準。由於抗生素只能對抗生長體，對尚未萌發的孢子並無殺傷力。若抗生素停止後，仍有孢子殘留在人體內尚未萌發，那麼，逃過一劫的孢子，只要數量足夠，仍可能戰勝免疫系統，再次發病。所以，投藥時間應長於最久的潛伏期，以期涵蓋晚期萌發的孢子。各類炭疽病，由於潛伏期不一，所以投藥時間也不同。自然途徑感染的皮膚性炭疽或腸胃性炭疽，通常需要投藥至少 7~14 天[6,8,10]。如果懷疑吸入炭疽菌孢子(特別在遭受生化攻擊時)，或確定感染吸入性炭疽，則必須投藥 60 天，以防萬一。由於此波感染，極可能屬於生化攻擊，因此，一般建議投藥 60 天。

由於口服劑型對皮膚性炭疽的療效不錯，因此，傳統上，一般的皮膚性炭疽，皆習慣以口服抗生素治療，可以 doxycycline 或 ciprofloxacin 擇一使用 [11]。至於嚴重的皮膚性炭疽 (出現廣泛性水腫、全身性症狀或頭頸部病灶等)，或吸入性、腸胃性炭疽，以及腦膜炎，則改以靜脈給藥。在治療初期，合併一或二種下列抗生素治療(體外試驗已證明其敏感性)，包括: rifampin、

vancomycin、penicillin、ampicillin、chloramphenicol、imipenem、clindamycin 以及 clarithro-mycin [11,12]。另外，由於嬰兒的抵抗力較弱，爲了降低病情惡化的可能性，對一般的皮膚性炭疽，或許可在初期，考慮靜脈投藥。再者，由於抗生素的療程可能長達 60 天，在此期間，如一旦病情穩定下來，也可換爲口服劑型，繼續投藥。

最後，出現廣泛性水腫、腦膜炎，或頭頸部腫脹時，可併用 corticosteroid 如：dexamethasone、prednisolone 等治療。另外，一些病患，可能需要留意其水份與電解質的平衡，並預防休克。

事前的預防

一、疫苗預防

疫苗是預防炭疽病的重要工具，目前實施的人工疫苗共有兩類：一是活菌疫苗[17]，由無法形成莢膜的孢子所構成。由於安全性的考量(譬如：可造成接種部位的組織壞死)，僅有前蘇聯使用之。另一類是無菌疫苗，主要用於美國 [18]。最新的製品，是以炭疽菌的保護因子爲主，摻雜少量的致死因子及水腫因子，與氫氧化鋁吸附後所製成，稱爲 AVA (anthrax vaccine adsorbed)。本文稍後所介紹的疫苗，即爲此型。

由於產量有限，常規的疫苗預防接種，僅限於感染風險高的特定人士，包括：處理生化攻擊的軍警專業人員、在炭疽病高發生率地區工作的獸醫或高風險從業人員、參與炭疽菌培育的人員，以及容易於生產製程中，遭受感染的動物製品從業人員。據估計，仍然需數年的時間，才能大規模地生產疫苗。

由製造商建議的 AVA 注射方式爲皮下注射 [19]，每次均注射 0.5c.c，第一次注射後，分別在第 2、4 週，以及第 6、12、18 個月注射一劑，並需每年追加一劑。

據統計，注射二劑以上的 AVA 後，91%的接種者，其免疫系統可被激活，產生抗體 [19,20]；95%的接種者，於注射三劑 AVA 後，血清內抗保護因子的 IgG，濃度增加了四倍之多。疫苗的效力，從動物實驗來看，可維持 1~2 年。

24%的接種者，對 AVA 產生局部的不適反應，包括注射部分出現紅斑、水腫以及硬化的現象[6]；全身性的不適反應（發燒、畏寒、身痛、噁心），發生率則小於 1%。

AVA 的禁忌包括：有炭疽病病史者，因爲會引起更嚴重的副作用，以及對 AVA 過敏者，這些人均不適宜再接種。

二、其他事情預防措施

- 1.生產動物製品的企業(毛料、皮革、乳類、骨粉、肉類加工業等)，須特別注意製程衛生，採取防護措施，以避免員工於製程中遭受感染。
- 2.做好動物的檢疫及動物疫苗注射工作，以杜絕人類感染源。
- 3.小心處理可疑郵件。注意事項可查詢我國或國外疾病管制局網站。
- 4.建立疫情通報系統。
- 5.擬定地區性的醫療應變計劃，包括醫療、警消與疾病管制單位之間的分工合作，完成藥品、器材、人員的準備與必要時之支援。

值得吾人注意的是，在九一一事件發生前，大多數醫院，對生化攻擊，缺乏準備以及應變措施，以美國西北四州為例，俱備應變計劃的醫院比率，不到二成[21]。因此，面對今後新的戰爭型態，有必要針對此點，加以改善，俾能防患於未然。

暴露後的預防(Postexposure prophylaxis)

對曾接觸或懷疑曾經接觸炭疽菌的人員，在症狀出現前，即應開始接受預防性投藥。可單獨給予口服抗生素，或合併疫苗注射，直到遭受感染的可能性被排除為止。若確定遭受感染，或無法確定時，仍應持續接受預防性投藥。抗生素的使用方式及時程，可比照治療性投藥，給予口服劑型即可。在進行預防性投藥時，只要服用一種抗生素即可，並不需要合併其他抗生素使用。一般成人，可使用 doxycycline 或 ciprofloxacin，但由於僅使用抗生素預防吸入性炭疽時，需服藥長達 60 天，為了維護 ciprofloxacin 對多種細菌的效力，美國疾病管制局仍建議，優先使用 doxycycline[11]。在症狀出現前，因為接觸的孢子數量較低，所以，只要敏感性試驗許可，也可選用 penicillin (amoxicillin 或 penicillin V) 預防，特別是孕婦、哺乳婦以及孩童。此次感染的菌株，對 penicillin 具敏感性。在預防吸入性炭疽時，若能併用疫苗(於暴露的第 0、2、4 週，各施打一劑)，則療程可縮短為 30~45 天[8,10,22]，且因為具有足夠抗體，所以短期內，還能預防再次的感染。表一

由於人與人接觸，而傳染炭疽病的可能性極低，所以，嚴格的病人隔離措施，並非必要，也不需要擔心，因照顧病人或訪視病人而被傳染。但最好勿與病人共用一套盥洗用具，因牙刷或直接接觸到皮膚病灶的毛巾，有可能成為感染源[23]。而處理病灶組織的紗布、拋棄式器具等，應經過高溫高壓滅菌(autoclave)，以及焚化後，才能棄置。至於非拋棄式的器材，則可以 10%~30% 的福馬林溶液浸洗，或以福馬林蒸氣消毒[24]。無法使用福馬林時，可以 1000~75000 ppm(視感染程度而定)的次氯酸溶液(溶於甲醇或乙醇；水為 1:1 的溶劑)處理之。最後，因感染而死亡的動物或人類遺體，最好予以火化，以避免進一步地散播病菌。

表一 炭疽病治療的主要藥物 [8,9,10,11]

藥品名稱	成人	小兒	孕婦
Penicillin V	200-500mg, qid	25-50mg/kg/day, 分成 2-4 次	同成人
Amoxicillin	500mg PO or IV, q8h	體重 20kg 以上 (含):500mg PO, q8h 體重 20kg 以下 :400mg/kg/day, 分成 3 次	500mg PO, q8h
Penicillin G	4 百萬單位 IV, q4h	12 歲以上 (含): 同成人 12 歲以下: 5萬單位/kg IV, q6h	同成人
Doxycycline	loading dose: 200mg PO or IV, 之後 100mg PO or IV q12h	8 歲以上: (1)體重 45kg 以上: 同成人 (2)體重 45kg 以下 (含): 2.2mg/kg, q12h 8 歲以下 (含): 2.2mg/kg, q12h	妊娠前 6 個月, 可 使用 1-2 週, 劑量 劑型同成人, 並需 監測肝功能
Tetracycline	250-500mg PO or IV, qid	不建議使用	同 doxycycline
Ciprofloxacin	400-500mg PO or IV, q12h	20-30mg/kg/day, PO or IV q12h, 但不得超過 1g / day	同成人

參考文獻

- 1.LaForce FM: Bacillus anthracis. In: Yu VL,McGrigan Tc, Barriere SL, eds. Antimicrobial Therapy and Vaccines. Baltimore: Williams & Wilkins. 1999: 38-40.
- 2.Gold H: Anthrax: a report of one hundred seventeen cases. Arch Intern Med 1995; 96: 387-96.
- 3.Turell MJ, Knudson GB: Mechanical transmission of Bacillus anthracis by stable flies (Stomoxys calcitrans) and mosquitoes (Aedes aegypti and Aedes taeniorhynchus). Infect Immun 1987; 55: 1859-61.
- 4.Thappa DM, Karthikeyan K: Anthrax: an overveiw within the Indian subcontinent. Int J Dermatol 2001; 40: 216-22.
- 5.Olsnes S, Wesche J: Fighting anthrax with a mutant toxin. Science 2001; 292: 647-8.
- 6.Modlin JF, Snider DE, Brooks DA, et al: Use of anthrax vaccine in the United States: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices. Clin Toxicol 2001; 39: 85-100.
- 7.Meselson M, Guillemin J, Hugh-Jones M, et al: The Sverdlovsk anthrax outbreak of 1979. Science 1994; 266: 1202-7.

8. Dixon TC, Meselson M, Guillemin J, et al: Anthrax. *N Engl J Med* 1999; 341: 815-26.
9. David TC, Peter BJ, Arthur MF, et al: Clinical recognition and management of patients exposed to biological warfare agents. *JAMA* 1997; 278: 399-410.
10. Thomas VI, Donald AH, John GB, et al: Anthrax as a biological weapon: medical and public health management. *JAMA* 1999; 281:1735-45.
11. CDC: Update: Investigation of bioterrorism-related anthrax and interim guidelines for exposure management and antimicrobial therapy. *MMWR* 2001; 50: 909-19.
12. Friedlander AM, Welkos SL, Pitt MLM, et al: Postexposure prophylaxis against experimental inhalation anthrax. *J Infect Dis* 1993; 167:1239-42.
13. Stepanov AV, Marinin LI, Pomerantsev AP, et al: Development of novel vaccine against anthrax in man. *J Biotechnol* 1996; 44: 155-60.
14. American hospital formulary service. *AHFS Drug Information*. Bethesda Md: American Society of Health System Pharmacists; 1996.
15. CDC: Notice to readers: update: interim recommendations for antimicrobial prophylaxis for children and breast-feeding mothers and treatment of children with anthrax. *MMWR* 2001; 50: 1014-6.
16. CDC: Notice to readers: updated recommendations for antimicrobial prophylaxis among asymptomatic pregnant women after exposure to *Bacillus anthrax*. *MMWR* 2001; 50: 960-1.
17. Turnbull PC: Anthrax vaccine: past, present and future. *Vaccine* 1991; 9: 533-9.
18. Brachman PS, Gold H, Plotkin SA, et al: Field evaluation of a human anthrax vaccine. *Am J Public Health* 1962; 52: 632-45.
19. Turnbull PCB, Broster MG, Garman JA, et al: Development of antibodies to protective antigen and lethal factor components of anthrax toxin in human and guinea pigs and their relevance to protective immunity. *Infect Immun* 1986; 52: 356-63.
20. Wineger J: A comparison of enzyme-linked immunosorbent and indirect hemagglutination assays for determining anthrax antibodies. *J Clin Microbiol* 1984; 20: 357-61.
21. Wetter DC, Daniell WD, Treser CD: Hospital preparedness for victims of chemical or biological terrorism. *Am J Pub Health* 2001;

91:710-6.

22.Arthur MF, Susan LW, Margaret LM, et al: Postexposure prophylaxis against experimental inhalation anthrax. *J Infect Dis* 1993; 167: 1239-42.

23.Scott G: Anthrax. In: Cook G, eds. *Manson's Tropical Disease*. 20th ed. London: ELBS with WB Saunders. 1996; 914-7.

24.Peter CBT, John MK: Bacillus. In: Murray PR, Baron EJ, eds. *Manual of Clinical Microbiology*. 6th ed. Washington, DC: American Society for Microbiology. 1995: 349-56.