

วัคซีนป้องกันโรคแอนแทรกซ์

32

อัจฉรา ตั้งสถาพรพงษ์

บทนำ

โรคแอนแทรกซ์เป็นโรคติดต่อระหว่างสัตว์และคน เกิดจากเชื้อ *Bacillus anthracis* โดยโรเบิร์ต คอค ค้นพบว่าเชื้อ *B. anthracis* เป็นสาเหตุของโรคแอนแทรกซ์ในปี ค.ศ.1876 และต่อมาในปี ค.ศ.1881 หลุยส์ ปาสเตอร์ สามารถเพาะเชื้อ *B. anthracis* เพื่อผลิตวัคซีนป้องกันโรคแอนแทรกซ์ ฉีดให้แพะ แกะ และวัว ซึ่งแสดงให้เห็นว่าวัคซีนดังกล่าวสามารถป้องกันโรคแอนแทรกซ์ได้¹ โรคแอนแทรกซ์เป็นโรคระบาดสำคัญโรคหนึ่ง การเกิดโรคในคนส่วนใหญ่ติดโรคจากกระป๋อง และโค นอกจากนี้อาจติดโรคจากการก่อการร้าย โดยใช้สปอร์ของเชื้อนี้เป็นอาวุธชีวภาพ โรคแอนแทรกซ์เป็นโรคที่ต้องเฝ้าระวัง และรายงานภายใน 24 ชั่วโมงเมื่อพบผู้ป่วย ในช่วงเวลาประมาณ 10 ปีที่ผ่านมา โรคนี้ได้รับความสนใจมากขึ้นเนื่องจากมีการนำมาใช้เป็นอาวุธชีวภาพ^{2,3}

โรคแอนแทรกซ์

เชื้อก่อโรค

โรคแอนแทรกซ์เกิดจากเชื้อ *B. anthracis* เป็นเชื้อแบคทีเรียกรัมบวกทรงแท่งขนาดใหญ่ เพาะเชื้อบน sheep blood agar พบลักษณะโคโลนีของเชื้อเป็นสีเทาขาว หยิบ เรียบ เป็นเมือก ไม่ทำให้เม็ดเลือดแดงแตก เมื่ออยู่ในที่แห้งและภาวะอากาศไม่เหมาะสมจะสร้างสปอร์หุ้มเซลล์ไว้ มีความทนทานมากทั้งความร้อน และความเย็น อยู่ในธรรมชาติได้นานเป็นสิบๆ ปี ความรุนแรงของเชื้อขึ้นกับความสามารถในการสร้างพิษชนิดต่างๆ เช่น edema toxin และ lethal toxin รวมทั้งคุณสมบัติของแคปซูล

ระบาดวิทยา

แอนแทรกซ์เป็นโรคที่พบมานานมักจะเกิดโรคในสัตว์ ไม่ค่อยเจอโรคในคน ประเทศไทยก็มีการระบาดของโรคแอนแทรกซ์เป็นระยะ มักจะเกิดจากการบริโภคเนื้อสัตว์ที่ตายจากโรคแอนแทรกซ์และปรุงไม่สุก จากรายงานการเฝ้าระวังของสำนักระบาดวิทยา ในช่วงปี พ.ศ. 2535-2543 อัตราการเกิดโรคอยู่ระหว่าง 0.02-0.17 ต่อประชากรแสนคน มีผู้ป่วยจำนวนสูงสุด 102 คนในปี พ.ศ. 2538 และจำนวนต่ำสุด 7 คน ในปี พ.ศ. 2537 หลังจากนั้นพบว่าไม่มีผู้ป่วยโรคแอนแทรกซ์ในประเทศไทยตั้งแต่ปี พ.ศ. 2544⁴

อย่างไรก็ตามในประเทศไทยแม้จะไม่พบการติดเชื้อทั้งในสัตว์ และในคน ตั้งแต่ปี พ.ศ. 2544 แต่ในปี พ.ศ. 2551 มีรายงานโรคแอนแทรกซ์ทั้งในคนและสัตว์ในประเทศจีน อินเดีย มองโกเลีย อัฟกานิสถาน คาซัคสถาน และคีร์กีซสถาน

พยาธิกำเนิด

โรคนี้มีระยะฟักตัวตั้งแต่รับเชื้อจนถึงแสดงอาการอยู่ระหว่าง 12 ชั่วโมง - 7 วัน แต่ถ้าเป็นกรณีสุดท้ายใจเอาสปอร์ของเชื้อจากการใช้เป็นอาวุธชีวภาพระยะฟักตัวอาจยาวนานถึง 60 วัน แอนแทรกซ์ส่วนใหญ่ติดทางผิวหนังโดยการสัมผัสสัตว์ป่วย หรือสัมผัสกับผลิตภัณฑ์สัตว์ที่ได้มาจากสัตว์ป่วย บุคคลที่เป็นโรคนี้พบมากในกลุ่มที่มีอาชีพทางเกษตรกรรม นอกจากนี้ในคนฆ่าหาละเนื้อ สัตวแพทย์ หรือผู้ที่ใกล้ชิดกับสัตว์ป่วย โรคแอนแทรกซ์ผิวหนังเกิดจากเชื้อเข้าสู่ผิวหนังบริเวณรอยถลอกหรือบาดแผล โรคแอนแทรกซ์ทางเดินหายใจเกิดจากการสูดหายใจเอาสปอร์เข้าไป การติดต่อทางระบบหายใจยังไม่เคยมีรายงานในประเทศไทย ส่วนแอนแทรกซ์ของระบบทางเดินอาหารมีสาเหตุจากการกินเนื้อสัตว์ที่ป่วยตายด้วยโรคนี้แล้วปรุงไม่สุก เมื่อสปอร์เข้า

สร้างร่างกายคน เชื้อก็จะเจริญเติบโตอย่างรวดเร็ว การที่เชื้อจะก่อให้เกิดโรคในคน ประกอบด้วยปัจจัยสองประการ คือมีแคปซูลที่ป้องกันการทำลายของเม็ดเลือดขาว และมีที่อกซิน 3 ชนิดได้แก่ protective antigen, lethal factor, และ edema factor สำหรับตัวเชื้อไม่สามารถเจริญในสิ่งแวดล้อม ส่วนสปอร์สามารถคงอยู่ในสิ่งแวดล้อมได้เป็นเวลานานหลายปี

อาการทางคลินิก

อาการและอาการแสดง แบ่งได้ 3 แบบ คือ

1. แอนแทรกซ์ที่ผิวหนัง (cutaneous anthrax) จะเริ่มเกิดเป็นตุ่มแดงตรงที่รับเชื้อ ส่วนมากจะอยู่นอกร่มผ้า เช่น มือ แขน ขา แต่อาจพบที่ลำตัวหรือกลางหลังได้ ตุ่มที่พบตอนแรกนี้จะเปลี่ยนเป็นตุ่มน้ำใส แล้วเข้มขึ้นเรื่อยๆ จนเป็นตุ่มหนองแล้วแตกออกเป็นแผลยกขอบ ตรงกลางมีสีดำ ซึ่งเป็นลักษณะเฉพาะของโรคนี้ ในเวลาเดียวกันถ้ายังไม่ได้รับการรักษาก็จะมีตุ่มใหม่เกิดขึ้นรอบๆ แผลเดิมขยายวงกว้างไปเรื่อยๆ บางครั้งรอบๆแผลจะบวมแดงแต่ไม่เจ็บ ปกติแผลที่เกิดจากเชื้อแอนแทรกซ์จะหายยากถ้าได้รับการรักษาช้า เพราะเป็นแผลเนื้อตายซึ่งเชื่อกันว่าน่าจะเกิดจากที่อกซินของตัวเชื้อ

2. แอนแทรกซ์ที่ระบบทางเดินอาหาร (gastrointestinal anthrax) พบในผู้ป่วยที่กินเนื้อสัตว์ที่ป่วยตายด้วยโรคนี้แล้วปรุงไม่สุก จะมีไข้ ปวดท้อง คลื่นไส้ อาเจียน กดเจ็บในรายที่รุนแรงอาจมีอาการถ่ายอุจจาระเป็นเลือด ตรวจพบมีน้ำในช่องท้อง

3. แอนแทรกซ์ที่ระบบทางเดินหายใจ (inhalation anthrax) โดยทั่วไปจะพบในผู้ป่วยที่ทำงานในโรงงานอุตสาหกรรมเกี่ยวกับขนสัตว์ กระจุกป่น ที่มีฝุ่นฟุ้งกระจายแล้วหายใจเอาสปอร์ของแอนแทรกซ์เข้าไป อาการที่พบมีไข้ ไอแห้ง เจ็บหน้าอก และเสียชีวิตจากอาการของระบบหายใจล้มเหลวในช่วงเวลาเพียง 3-5 วันหลังรับเชื้อ หากมีการใช้เชื้อนี้เป็นอาวุธชีวภาพ ผู้ติดเชื้อเกือบทั้งหมดจะเป็นโรค inhalation anthrax

นอกจากนี้อาจพบการติดเชื้อชนิด oropharyngeal anthrax หรือ anthrax meningitis และ septicemia

การวินิจฉัย

การวินิจฉัยโรคอาศัยประวัติสัมผัสโรค ลักษณะอาการทางคลินิก และการตรวจทางจุลชีววิทยาโดยการย้อมสีกรัม และการเพาะเชื้อจากสิ่งส่งตรวจ นอกจากนี้ อาจตรวจหาแอนติบอดีต่อที่อกซินของแอนแทรกซ์ และแอนติบอดีต่อแคปซูล

การรักษา

ผู้ป่วยแอนแทรกซ์ที่ผิวหนังที่ไม่ได้รับการรักษาด้วยยาต้านจุลชีพ มีอัตราการตายร้อยละ 20 และอัตราการตายลดลงมากหากได้ยาต้านจุลชีพที่ถูกต้อง^{5,6} สำหรับผู้ป่วยแอนแทรกซ์ที่ระบบทางเดินอาหารและ ระบบทางเดินหายใจ มีอัตราการตายสูงมากแม้จะได้รับการรักษาด้วยยาต้านจุลชีพที่ถูกต้อง

ในแอนแทรกซ์ที่ผิวหนัง สามารถรักษาโดยการให้ยา penicillin G หรือ tetracycline 7-10 วัน กรณีที่เป็นแอนแทรกซ์ที่ผิวหนังจากอาวุธชีวภาพ หรือเป็นแอนแทรกซ์ที่ระบบทางเดินอาหาร แอนแทรกซ์ที่ระบบทางเดินหายใจ เยื่อหุ้มสมองอักเสบ และแอนแทรกซ์ที่ผิวหนังที่มีอาการทาง systemic แนะนำให้ ciprofloxacin หรือ doxycycline ก่อนจนกระทั่งทราบผลความไวของเชื้อ ยาต้านจุลชีพตัวอื่นที่อาจให้ร่วมกับ ciprofloxacin หรือ doxycycline ได้แก่ rifampin, penicillin, ampicillin, vancomycin, imipenem, chloramphenicol, clindamycin และ clarithromycin เชื้อจะต่อต่อยากลุ่ม cephalosporins และ trimethoprim-sulfamethoxazole จึงไม่ควรใช้ในการรักษาเชื้อนี้⁷⁻¹¹

วัคซีนป้องกันโรคแอนแทรกซ์

ประวัติความเป็นมาของการพัฒนาวัคซีน

ในปี พ.ศ. 2447 ได้มีการพัฒนาวัคซีนชนิดไร้เซลล์ จากเชื้อ *B. anthracis* ที่เพาะเลี้ยงไว้ วัคซีนได้นำมาใช้ในคนตั้งแตปี พ.ศ. 2497 โดยมีลูมิเนียมโปตัสเซียมซัลเฟต ซึ่งเรียกสั้นๆว่า อลัม (alum) เป็น adjuvant ต่อมาในปี พ.ศ. 2500-2503 ได้พัฒนาวัคซีนโดยการคัดเลือก

สายพันธุ์ที่ให้ protective antigen (PA) ปริมาณสูง ใช้ อาหารเลี้ยงเชื้อที่ปราศจากโปรตีนและใช้อลูมิเนียมไฮดรอกไซด์แทนอลัมที่เรียกว่า anthrax vaccine adsorbed (AVA) โดยได้ขึ้นทะเบียนในเดือนกันยายน พ.ศ. 2508 และต่อมา มีการปรับปรุงเป็นวัคซีนที่มีคุณภาพดีขึ้นและได้รับการขึ้นทะเบียนวัคซีนใหม่ในปี พ.ศ. 2513¹²

รายละเอียดและส่วนประกอบ

Anthrax vaccine adsorbed (AVA) เป็นวัคซีนแอนแทรกซ์ชนิดเดียวที่ขึ้นทะเบียนในประเทศสหรัฐอเมริกา มีชื่อการค้าว่า BioThraxTM เตรียมจากสายพันธุ์ที่ไม่มีแคปซูลคือสายพันธุ์ V770-NP1-R แต่มีท็อกซิน (toxigenic non encapsulated) และมีอลูมิเนียมไฮดรอกไซด์ในปริมาณไม่เกิน 0.83 มก./ 0.5 มล. เป็น adjuvant มีท็อกซินของแอนแทรกซ์ได้แก่ PA, lethal factor (LF) และ edema factor (EF)¹³

นอกจากนี้ยังมีวัคซีนแอนแทรกซ์ในประเทศอังกฤษที่ได้รับการขึ้นทะเบียนตั้งแต่ปี พ.ศ. 2522 ผลิตจาก Center for Applied Microbiological Research^{14,15} เป็นวัคซีนที่ผลิตจากสายพันธุ์ที่ไม่รุนแรงและไม่มีแคปซูลชื่อ Sterne 34F2 และมีอลัมเป็น adjuvant โดยมีท็อกซินชนิด LF และ EF และมี thimerosal เป็น preservative

วัคซีนที่ผลิตในสหภาพโซเวียตเป็นวัคซีนที่ได้จากสปอร์มีชีวิตของแอนแทรกซ์สายพันธุ์ STI-1 ซึ่งเป็นสายพันธุ์ที่ใกล้เคียงกับ Sterne ของประเทศอังกฤษ คือไม่มีแคปซูล วัคซีนอยู่ในรูป suspension ได้มีการใช้ตั้งแต่ปี พ.ศ. 2496¹⁶⁻¹⁸

วัคซีนแอนแทรกซ์อีกชนิดหนึ่งผลิตในประเทศจีน ตั้งแต่ปี พ.ศ. 2500 ผลิตจาก Lanzhou Institute of Biological Product เป็นวัคซีนจากสปอร์มีชีวิตจากสายพันธุ์ไม่รุนแรงชื่อ A16R

วัคซีนที่ใช้แพร่หลาย และจะกล่าวถึงในบทนี้คือ วัคซีน AVA

วิธีเก็บ

วัคซีน AVA เก็บที่อุณหภูมิระหว่าง 2-8° ซ.^{12,19}

ขนาดและวิธีใช้

การให้วัคซีนก่อนการสัมผัสโรค (pre-exposure prophylaxis)

วัคซีน AVA ให้โดยการฉีดเข้ากล้ามเนื้อ ในขนาด 0.5 มล. จำนวน 5 โดส ที่ 0, 4 สัปดาห์ และตามด้วย 6, 12 และ 18 เดือน¹³ และฉีดกระตุ้น 1 โดสทุกปี

สำหรับวัคซีนในประเทศอังกฤษให้ฉีดเข้ากล้ามเนื้อ ในขนาด 0.5 มล. จำนวน 4 โดส ให้ที่ 0, 3, 6 สัปดาห์ และตามด้วย 6 เดือนหลังโดสที่ 3 และฉีดกระตุ้น 1 โดสทุกปี

วัคซีนที่ผลิตในสหภาพโซเวียตใช้ฉีดเข้าใต้ผิวหนัง 2 โดส ที่ 0 และ 3 สัปดาห์ และฉีดกระตุ้น 1 โดสทุกปี

วัคซีนแอนแทรกซ์ที่ผลิตในประเทศจีนให้ฉีดเข้าใต้ผิวหนัง 2 โดส ที่ 0 และ 6-12 เดือน

วัคซีนสามารถให้พร้อมกับวัคซีนอื่นได้แต่แยกเข็ม

การให้วัคซีนหลังการสัมผัสโรค (post-exposure prophylaxis)

วัคซีน AVA ควรให้ภายใน 10 วันหลังสัมผัสเชื้อทางการหายใจ โดยฉีดเข้าใต้ผิวหนังในขนาด 0.5 มล. จำนวน 3 โดส ที่ 0, 2 และ 4 สัปดาห์¹³ และให้ร่วมกับยาต้านจุลชีพเพื่อป้องกันนาน 60 วัน

ประสิทธิภาพ

การศึกษาวัคซีน AVA หลังให้วัคซีนครบ 2 โดส พบว่าผู้ที่ได้รับวัคซีนมีภูมิคุ้มกันร้อยละ 95-100²⁰

ยังไม่มีข้อมูลสำหรับระยะเวลาของวัคซีนในการป้องกันโรคในคน แต่มีข้อมูลในสัตว์ทดลองพบว่าอยู่ได้นานประมาณ 1-2 ปี หลังได้รับวัคซีนครบ 2 โดส¹²

มีการศึกษาให้วัคซีน AVA ฉีดเข้ากล้ามเนื้อ เพื่อลดจำนวนโดสของการฉีดลง²¹ โดยทำการศึกษาในอาสาสมัคร 1,563 คน เปรียบเทียบกับการให้ฉีดใต้ผิวหนัง 6 โดส พบว่าการฉีดวัคซีน AVA เข้ากล้ามเนื้อ 3-4 โดสมีระดับภูมิคุ้มกันไม่ต่างจากการฉีดใต้ผิวหนัง 6 โดส และมีปฏิกิริยาข้างเคียงเฉพาะที่ต่ำกว่า

ประสิทธิภาพของวัคซีน AVA ส่วนใหญ่ได้จากการศึกษาในสัตว์ และมีการศึกษาในคนตีพิมพ์ในปี พ.ศ. 2505 แต่เป็นวัคซีนชนิดเดิมที่มีอลิม ผลการศึกษาพบว่า วัคซีนมีประสิทธิภาพร้อยละ 92.5 ในการป้องกันโรคแอนแทรกซ์ที่ผิวหนังและระบบทางเดินหายใจในระหว่างที่มีการระบาดของแอนแทรกซ์ที่ระบบทางเดินหายใจ อย่างไรก็ตาม ไม่มีข้อมูลของประสิทธิภาพของวัคซีนในกลุ่มอายุน้อยกว่า 18 ปี และมากกว่า 65 ปี²²

ในแง่การให้วัคซีนหลังสัมผัสโรค ไม่น่าจะได้ประโยชน์เนื่องจากการสร้างภูมิคุ้มกันที่ช้า²³ ในขณะที่แอนแทรกซ์เป็นโรคที่มีระยะฟักตัวสั้นและการดำเนินโรคเร็ว การให้วัคซีนหลังสัมผัสโรคยังคงควรต้องให้ควบคู่ไปกับยาต้านจุลชีพ เนื่องจากสปอร์ของแอนแทรกซ์อาจตกค้างอยู่ได้นานในตัวคน^{24,25} และการให้วัคซีนยังจะช่วยให้การใช้ยาต้านจุลชีพเวลาสั้นลง

ปฏิกิริยา

พบเล็กน้อย มักเป็นอาการเฉพาะที่บริเวณตำแหน่งฉีด อาจมีไข้ ปวดเมื่อย ปวดศีรษะได้นาน 1-2 วัน

ข้อบ่งชี้

แบ่งเป็น 2 ประเภท ได้แก่ ก่อนการสัมผัสโรค และหลังการสัมผัสโรค

ก่อนการสัมผัสโรค (Pre-exposure prophylaxis)

วัคซีนนี้ยังไม่แนะนำให้กับบุคคลทั่วไป การให้วัคซีนก่อนการสัมผัสแนะนำให้ดังต่อไปนี้¹²

1. เจ้าหน้าที่ห้องปฏิบัติการที่เกี่ยวข้องกับ

B. anthracis

2. คนที่เกี่ยวข้องกับสัตว์หรือผลิตภัณฑ์สัตว์ที่
 - มีโอกาสเสี่ยงติดเชื้อในงานวิจัย
 - ปฏิบัติงานในที่ที่มีอุบัติการณ์โรคแอนแทรกซ์ในสัตว์สูง
 - ไม่มีระบบการป้องกันการติดเชื้อที่ได้มาตรฐาน

3. ทหารที่ปฏิบัติงานเสี่ยงต่อการสัมผัสเชื้อ

หลังการสัมผัสโรค (Post-exposure prophylaxis)

หลังการสัมผัสโรคโดยการสูดดมอาวุธเชื้อโรค ถ้ามีวัคซีน ให้ฉีด 3 โดส ที่ 0, 2 และ 4 สัปดาห์ ในอนาคตถ้าไปสัมผัสโรคอีก แนะนำให้วัคซีน 3 โดสเช่นเดิม เนื่องจากไม่ทราบระยะเวลาของภูมิคุ้มกันจะอยู่ในระดับที่ป้องกันโรค

ข้อห้ามและข้อควรระวัง

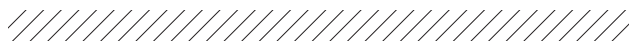
1. มีประวัติเป็นแอนแทรกซ์แล้ว เนื่องจากอาจเกิดปฏิกิริยารุนแรง
2. มีปฏิกิริยาภูมิไวเกินชนิดที่ 1 โดยเฉพาะ anaphylaxis จากการฉีดวัคซีนครั้งแรก หรือมีประวัติปฏิกิริยาภูมิไวเกินต่อส่วนประกอบอื่นในวัคซีน
3. สำหรับกรณีตั้งครรภ์หรือให้นมบุตร ยังไม่มีข้อมูลแต่ให้พิจารณาโอกาสเสี่ยงต่อการเกิดแอนแทรกซ์เทียบกับผลต่อบุตร ถ้าโอกาสเสี่ยงสูงมาก ควรพิจารณาให้วัคซีน เนื่องจากโดยทั่วไปวัคซีนนี้เป็นวัคซีนชนิดเชื้อตายจึงน่าจะปลอดภัย
4. สำหรับกรณีมีการเจ็บป่วยเฉียบพลันที่รุนแรงปานกลางหรือมาก พิจารณาเลื่อนการให้วัคซีนไปก่อนจนกว่าจะหาย

ข้อพิจารณาด้านการสาธารณสุข

วัคซีนป้องกันโรคแอนแทรกซ์ในคนยังไม่มีใช้ในประเทศไทย วัคซีนที่ใช้อยู่ในต่างประเทศเป็นวัคซีนเชื้อตายประกอบด้วยแอนแทรกซ์ท็อกซิน ซึ่งผ่านกระบวนการ alum precipitation สามารถป้องกันโรคได้มากกว่าร้อยละ 90 ผู้ที่ควรได้รับวัคซีนได้แก่ ผู้ที่ทำงานในอุตสาหกรรมเกี่ยวกับผลิตผลจากสัตว์และสัตว์แพทย์ นอกจากนี้ตั้งแต่ปี ค.ศ. 1999 กระทรวงกลาโหมของประเทศสหรัฐอเมริกาได้มีคำสั่งให้ฉีดวัคซีนป้องกันโรคแอนแทรกซ์ในทหารทุกเหล่าทัพแสดงว่าหน่วยงานดังกล่าวคาดว่าจะมีความเป็นไปได้สูงที่จะมีการใช้เชื้อ *B. anthracis* เป็นอาวุธชีวภาพ

วัคซีนในอนาคต

วัคซีนยังมีการพัฒนาให้สามารถกระตุ้นภูมิคุ้มกันได้เร็ว ปฏิกริยาข้างเคียงน้อย มีการพัฒนาวัคซีนAVA โดยเพิ่มท็อกซิน LF หรือ EF หรือเปลี่ยน adjuvant จากอลูมิเนียมเป็นชนิดอื่น^{19,26,27} หรือเปลี่ยนจากฉีดเป็นแคปซูลใช้รับประทาน เพื่อเพิ่มประสิทธิภาพของวัคซีน ลดจำนวนโดสในการให้วัคซีนในอนาคต



เอกสารอ้างอิง

- Turnbull PC. Anthrax vaccines: past, present and future. *Vaccine*. 1991;9:533-9.
- Hopkins RS, Jajosky RA, Hall PA, Adams DA, Connor FJ, Sharp P, et al. Summary of notifiable diseases--United States, 2003. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2005;52:1-85.
- Jernigan DB, Raghunathan PL, Bell BP, Brechner R, Bresnitz EA, Butler JC, et al. Investigation of bioterrorism-related anthrax, United States, 2001: epidemiologic findings. *Emerg Infect Dis*. 2002;8:1019-28.
- สำนักโรคระบาดวิทยา. โรคแอนแทรกซ์. สรุปรายงานการเฝ้าระวังโรค 2551. กรุงเทพฯ: โรงพิมพ์องค์การสงเคราะห์ทหารผ่านศึกในพระบรมราชูปถัมภ์; 2553. 122.
- Quinn C, Turnbull P. Anthrax. In: Topley and Wilson's *Microbiology and Microbial Infection*, 9th Edition ed, Hausler WJ, Sussman M (Eds), Edward Arnold, London; 1998. p. 799.
- Pile JC, Malone JD, Eitzen EM, Friedlander AM. Anthrax as a potential biological warfare agent. *Arch Intern Med*. 1998;158:429.
- Lightfoot N, Scott R, Turnbull B. Antimicrobial susceptibility of *Bacillus anthracis*. *Salisbury Med Bull Suppl* 1990;68:95.
- Doğanay M, Aydın N. Antimicrobial susceptibility of *Bacillus anthracis*. *Scand J Infect Dis*. 1991;23:333-5.
- Turnbull PC, Sirianni NM, LeBron CI, Samaan MN, Sutton FN, Reyes AE, et al. MICs of selected antibiotics for *Bacillus anthracis*, *Bacillus cereus*, *Bacillus thuringiensis*, and *Bacillus mycoides* from a range of clinical and environmental sources as determined by the Etest. *J Clin Microbiol*. 2004;42:3626-34.
- Luna VA, King DS, Gullledge J, Cannons AC, Amuso PT, Cattani J. Susceptibility of *Bacillus anthracis*, *Bacillus cereus*, *Bacillus mycoides*, *Bacillus pseudomycoides* and *Bacillus thuringiensis* to 24 antimicrobials using Sensititre automated microbroth dilution and Etest agar gradient diffusion methods. *J Antimicrob Chemother*. 2007; 60:555-67.
- Bakici MZ, Elaldi N, Bakir M, Dökmetaş I, Erandaç M, Turan M. Antimicrobial susceptibility of *Bacillus anthracis* in an endemic area. *Scand J Infect Dis*. 2002;34:564-6.
- Advisory Committee on Immunization Practices. Use of anthrax vaccine in the United States. *MMWR Recomm Rep*. 2000;49:1-20.
- Wright JG, Quinn CP, Shadomy S, Messonnier N, Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Use of anthrax vaccine in the United States: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP), 2009. *MMWR Recomm Rep* 2010; 59:1-30.
- Hambleton P, Carman JA, Melling J. Anthrax: the disease in relation to vaccines. *Vaccine*. 1984;2:125-32.
- Turnbull PC. Current status of immunization against anthrax: old vaccines may be here to stay for

a while. *Curr Opin Infect Dis.* 2000;13:113-120.

16. Shuliak VP. The epidemiologic effectiveness of anthrax STI vaccine in the Tadzhik SSR. *Zh Mikrobiol Epidemiol Immunobiol.* 1970;47:117-20.

17. Demicheli V, Rivetti D, Deeks JJ, Jefferson T, Pratt M. The effectiveness and safety of vaccines against human anthrax: a systematic review. *Vaccine.* 1998;16:880-4.

18. Shlyakhov EN, Rubinstein E. Human live anthrax vaccine in the former USSR. *Vaccine.* 1994;12:727-30.

19. Grabenstein JD. Anthrax vaccine: a review. *Immunol Allergy Clin North Am.* 2003;23:713-30.

20. Pittman PR, Kim-Ahn G, Pifat DY, Coonan K, Gibbs P, Little S, et al. Anthrax vaccine: immunogenicity and safety of a dose-reduction, route-change comparison study in humans. *Vaccine.* 2002;20:1412-20.

21. Marano N, Plikaytis BD, Martin SW, Rose C, Semenova VA, Martin SK, et al. Effects of a reduced dose schedule and intramuscular administration of anthrax vaccine adsorbed on immunogenicity and safety at 7 months: a randomized trial. *JAMA.* 2008;300:1532-43.

22. Brachman PS, Gold H, Plotkin SA, Fekety FR, Werrin M, Ingraham NR. Field Evaluation of a Human Anthrax Vaccine. *Am J Public Health Nations Health.* 1962;52:632-45.

23. Friedlander AM, Welkos SL, Pitt ML, Ezzell JW, Worsham PL, Rose KJ, et al. Postexposure prophylaxis against experimental inhalation anthrax. *J Infect Dis.* 1993;167:1239-43.

24. Henderson DW, Peacock S, Belton FC. Observations on the prophylaxis of experimental pulmonary anthrax in the monkey. *J Hyg (Lond).*

1956;54:28-36.

25. Swartz MN. Recognition and management of anthrax--an update. *N Engl J Med.* 2001;345:1621-6.

26. Oggioni MR, Ciabattini A, Cuppone AM, Pozzi G. Bacillus spores for vaccine delivery. *Vaccine.* 2003;21(Suppl 2):S96-101.

27. Hermanson G, Whitlow V, Parker S, Tonsky K, Rusalov D, Ferrari M, et al. A cationic lipid-formulated plasmid DNA vaccine confers sustained antibody-mediated protection against aerosolized anthrax spores. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2004;101:13601-6.