

# Human Herpesvirus 6

วรรณภา ผู้มีโชคชัย, วท.ม. (จุลชีววิทยา)\*

## บทคัดย่อ

Human herpesvirus 6 (HHV - 6) เป็นสมาชิกใหม่ของ family *Herpesviridae* การติดเชื้อครั้งแรกทำให้เกิดโรคไข่ออกผื่นชื่อ exanthem subitum (roseola infantum) ในเด็กเล็กที่มีอายุระหว่าง 6 - 24 เดือน หลังการติดเชื้อครั้งแรก HHV - 6 จะทำให้เกิดการติดเชื้อแอบแฝงในร่างกายของผู้ติดเชื้อได้เหมือนกับ herpesviruses ชนิดอื่น ๆ และอาจถูกกระตุ้นให้มีการเจริญเพิ่มจำนวนขึ้นใหม่ได้โดยปัจจัยบางอย่าง ซึ่งยังไม่ทราบแน่ชัด เซลล์เป้าหมายของการติดเชื้อ HHV - 6 คือ T - lymphocyte ที่มี CD4 อยู่บนผิวเซลล์ เหมือนกับเซลล์เป้าหมายของไวรัสก่อโรคเอดส์ (human immunodeficiency virus, HIV) พบว่า HHV - 6 มักมีการติดเชื้อร่วมกับผู้ป่วยที่มีความผิดปกติของระบบภูมิคุ้มกันและอาจทำให้ผู้ป่วยมีอาการรุนแรงขึ้นได้ เช่น ผู้ป่วยที่ได้รับการปลูกถ่ายอวัยวะ, ผู้ป่วยเอดส์ และผู้ป่วยมะเร็งบางชนิด จึงเป็นไปได้ว่า HHV - 6 อาจถูกกระตุ้นให้มีการเจริญเพิ่มจำนวนขึ้นมาใหม่ในผู้ป่วยเหล่านี้ ปัจจุบันยังไม่ทราบข้อมูลที่แน่ชัดในหลาย ๆ ด้าน เช่น พยาธิกำเนิดและการติดต่อของ HHV - 6, การรักษาโรคติดเชื้อ HHV - 6 และเซลล์ที่ HHV - 6 เข้าไปแอบแฝงอยู่ เป็นต้น การศึกษาในอนาคตจะช่วยทำให้ข้อมูลเหล่านี้มีความกระจ่างมากขึ้นและเป็นประโยชน์ต่อไป

## Abstract

## Human Herpesvirus 6

Wanna Pumeechockchai, M.Sc. (Microbiology)\*

Human herpesvirus 6 (HHV - 6) is a new member of the family *Herpesviridae*. HHV - 6 has been identified as the etiologic agent of exanthem subitum (roseola infantum) in children (6 - 24 months) with primary infection. Like other herpesviruses, HHV - 6 causes a latent infection after primary infection and can be reactivated by some factors which are still uncertain. It has CD4<sup>+</sup> T lymphocytes as target cells which are the same as those of HIV (human immunodeficiency virus). HHV - 6 infection is found in association with immunocompromised patients such as organ transplant patients, AIDS patients and some carcinoma patients, and may cause some complications to these patients. The knowledge about the pathogenesis, transmission, therapy of HHV - 6 and cells which is latently infected by HHV - 6 are still inconclusive and need more investigations in the future.

(MJS 1996 ; 3 : 100 - 106)

\* ภาควิชาจุลชีววิทยา คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยศรีนครินทรวิโรฒ ประสานมิตร

\* Department of Microbiology, Faculty of Medicine, Srinakharinwirot University.

## บทนำ

ชื่อของ human herpesvirus 6 (HHV - 6) อาจฟังดูไม่คุ้นหูนัก เนื่องจากเป็นไวรัสชนิดใหม่ใน family *Herpesviridae* และเพิ่งถูกค้นพบเมื่อประมาณ 10 ปีที่ผ่านมา สมาชิกใน family นี้ซึ่งเป็นที่รู้จักกันดี ได้แก่ herpes simplex virus type 1 และ 2, varicella - zoster virus, cytomegalovirus และ Epstein - Barr virus

HHV - 6 ถูกค้นพบเป็นครั้งแรกในปี พ.ศ. 2529 ซึ่งเป็นการค้นพบโดยบังเอิญจากกลุ่มผู้วิจัยซึ่งทำการศึกษาเกี่ยวกับไวรัสที่ก่อโรคเอดส์ หรือ HIV นั่นเอง เนื่องจากคณะผู้วิจัยดังกล่าว ได้ทำการทดลองเพาะแยกเชื้อไวรัสจาก mononuclear cells ของผู้ป่วยโรคเอดส์และผู้ป่วยที่เป็น lymphoproliferative disorder<sup>1</sup> ผลจากการแยกเชื้อ คณะผู้วิจัยพบว่าไวรัสที่แยกได้มีลักษณะไม่เหมือนไวรัสที่ก่อโรคเอดส์ แต่มีลักษณะคล้ายกับไวรัสใน family *Herpesviridae* ซึ่งจากการศึกษาในระยะต่อมาจึงทราบว่าไวรัสดังกล่าวเป็นไวรัสใน family *Herpesviridae* และตั้งชื่อว่า human herpesvirus 6<sup>2</sup>

ความสนใจในการศึกษาความสัมพันธ์ของ HHV - 6 กับการก่อโรคในคนเริ่มมีมากขึ้นหลังจากพบว่า HHV - 6 เป็นสาเหตุของโรคออกผื่นชนิดหนึ่ง ที่พบในเด็กเล็ก นั่นคือ โรค exanthem subitum หรือ roseola infantum และเนื่องจาก HHV - 6 สามารถทำให้เกิดการติดเชื้อแอบแฝง (latent infection) ได้เช่นเดียวกับไวรัสอื่น ๆ ใน family นี้ จึงสามารถเจริญเพิ่มจำนวนขึ้นใหม่ได้ถ้ามีการกระตุ้นที่เหมาะสม นอกจากนั้น HHV - 6 ยังมีเซลล์เป้าหมายเป็น T lymphocyte ชนิดที่มี CD4 อยู่บนผิวเซลล์เหมือนเซลล์เป้าหมายของ HIV อีกด้วย HHV - 6 จึงอาจทำให้มีการทำลายเซลล์ในระบบภูมิคุ้มกันด้านทานได้มากขึ้น และอาจทำให้ผู้ป่วยโรคเอดส์มีอาการรุนแรงมากขึ้นได้ จึงทำให้มีผู้สนใจศึกษาความสัมพันธ์ของการติดเชื้อ HHV - 6 ในผู้ป่วยเอดส์ และรวมถึงผู้ป่วยที่มีภูมิคุ้มกันบกพร่องหรือได้รับยากดภูมิคุ้มกันด้วย

ผลการศึกษาพบว่า HHV - 6 อาจเป็นเชื้อก่อโรคที่สำคัญในคน เนื่องจาก ทำให้เกิดอาการรุนแรง เช่น ปอดอักเสบ (pneumonitis) และสมองอักเสบ

(encephalitis) ในผู้ที่ได้รับการปลูกถ่ายไขกระดูก และทำให้การปลูกถ่ายไขกระดูกล้มเหลวในผู้ป่วยบางราย อาจเป็นปัจจัยร่วมในการทำให้เกิดภูมิคุ้มกันบกพร่องในผู้ป่วยเอดส์ และอาจมีความสัมพันธ์กับมะเร็งบางชนิด เช่น non - Hodgkin's lymphoma, Hodgkin's lymphoma, angioimmunoblastic lymphadenopathy และ มะเร็งปากมดลูก (cervical carcinoma)<sup>3</sup>

บทความนี้จะกล่าวถึง HHV - 6 ในด้านต่าง ๆ เช่น คุณสมบัติของเชื้อ, พยาธิกำเนิด, การติดต่อ, การตรวจวินิจฉัยในห้องปฏิบัติการ, ระบาดวิทยา และโรคที่มีความสัมพันธ์กับการติดเชื้อ HHV - 6

## คุณสมบัติของเชื้อ

HHV - 6 เป็นไวรัสที่มี envelope แคพซิดมีรูปร่างแบบ icosahedral มีจีโนมเป็น DNA สายตรงเส้นคู่ เชื่อว่าการเพิ่มจำนวนของ HHV - 6 เริ่มจากการจับกันระหว่าง HHV - 6 กับ receptor ที่จำเพาะบนผิวเซลล์ที่ติดเชื้อ แต่ปัจจุบันยังไม่ทราบว่าโมเลกุลใดทำหน้าที่เป็น receptor ต่อ HHV-6 HHV-6 เข้าสู่เซลล์โดย endocytic pathway<sup>4</sup> จากนั้นนิวคลีโอแคพซิด จะถูกปล่อยเข้าสู่ไซโตพลาสซึมเพื่อเดินทางไปยังนิวเคลียส มีการสร้าง DNA เพิ่มขึ้น แล้ว DNA จะรวมตัวกับ capsid protein ที่สร้างขึ้นใหม่ได้เป็นส่วน core ของไวรัส หรือนิวคลีโอแคพซิด นิวคลีโอแคพซิดนี้จะออกจากนิวเคลียสได้ 2 รูปแบบ คือ เป็นอนุภาคไวรัสที่สมบูรณ์โดยได้ส่วน envelope จากเยื่อหุ้มนิวเคลียส แล้วเคลื่อนที่ไปยังเยื่อหุ้มเซลล์โดยอาศัย cytoplasmic vacuole หรือเป็นอนุภาคที่ยังไม่มี envelope แต่มีส่วน tegument ล้อมรอบ เข้าสู่ cytoplasmic vacuole แล้วไวรัสได้ส่วน envelope จาก cytoplasmic vacuole ไวรัสออกจากเซลล์โดยการ fuse กันระหว่าง cytoplasmic vacuole กับ cell membrane<sup>5</sup>

DNA ของ HHV - 6 มีขนาด 160 - 170 kilobase pairs (kbp) ประกอบด้วย unique sequence (U) ขนาดประมาณ 140 kbp อยู่ตรงกลาง มี DR (direct repeat) sequences ขนาดประมาณ 10 kbp อยู่ที่ปลายทั้งสองข้าง<sup>5</sup> ใน DR sequences ประกอบด้วย

ด้วย tandem repetitive sequence (GGGTTA) ประมาณ 60 ชุด<sup>6</sup> DNA ของ HHV - 6 มีความหนาแน่น 1.702 g/cm<sup>3</sup> และมีปริมาณ G + C ร้อยละ 43<sup>7</sup> จากการศึกษาความสัมพันธ์ของยีนของ HHV-6 กับยีนของไวรัสชนิดอื่นใน family *Herpesviridae* พบว่ายีนในส่วน major nucleocapsid protein ของ HHV - 6 สามารถ hybridize กับยีนของ human cytomegalovirus (CMV) ในบริเวณเดียวกันได้<sup>8,9</sup>

HHV - 6 สามารถสร้างโปรตีนได้มากกว่า 30 ชนิด มีน้ำหนักโมเลกุลตั้งแต่ 30,000 - 200,000 ดัลตัน โดยเป็นกลัยโคโปรตีน 6 - 7 ชนิด พบว่ากลัยโคโปรตีนที่มีขนาดโมเลกุล 100,000 ดัลตัน (100 K) อาจเป็นโปรตีนที่มีความสำคัญต่อการเข้าสู่เซลล์ของไวรัส เนื่องจากโปรตีนชนิดนี้กระตุ้นให้เกิดการสร้างแอนติบอดีชนิด neutralizing antibody<sup>10</sup> HHV - 6 สามารถสร้างเอนไซม์ DNA polymerase ได้เหมือน herpesviruses ชนิดอื่น ๆ แต่ไม่พบว่ามีเอนไซม์ thymidine kinase, uracil - DNA - glycosidase และ deoxyuridine triphosphate nucleotidohydro-lase<sup>11,12</sup>

ปัจจุบัน HHV - 6 ที่แยกจากผู้ป่วยอาจแบ่งได้เป็น 2 variants คือ variant A และ variant B เพื่อประโยชน์ในการศึกษาด้านระบาดวิทยาโดยอาศัยคุณสมบัติของ HHV - 6 ในด้านต่าง ๆ เช่น แบบแผนของ restriction endonuclease polymorphism, การทำปฏิกิริยากับ antisera, cellular tropism เป็นต้น<sup>3</sup> HHV - 6 ส่วนใหญ่ที่พบในโรคต่าง ๆ เป็น variant B

HHV - 6 มีเซลล์เป้าหมายเป็น CD4<sup>+</sup> T lymphocyte โดยที่ CD4 ไม่ได้ทำหน้าที่เป็น receptor ต่อ HHV-6 เหมือนที่พบใน human immunodeficiency virus (HIV)<sup>13</sup> และการเพิ่มจำนวนของ HHV - 6 จะมีประสิทธิภาพใน T cell ที่ได้รับการ activate แล้ว<sup>14, 15</sup> ปัจจุบันสามารถเลี้ยง HHV - 6 ได้ใน human cell culture หลายชนิดในห้องปฏิบัติการ ได้แก่ เซลล์ที่มีต้นกำเนิดจาก lymphoid tissue เช่น T และ B lymphocyte จาก peripheral blood, cell lines ของ lymphocyte, macrophage และเซลล์ที่มีต้นกำเนิดจากแหล่งอื่น เช่น fibroblast, epithelial cell, megakaryoblast, glioblastoma cell และ skeletal

muscle cell เป็นต้น<sup>16, 17</sup> โดยพบว่า HHV - 6 สามารถเพิ่มจำนวนแบบ productive, lytic cycle ได้ดีในเซลล์ที่มีต้นกำเนิดจาก lymphoid tissue แต่เจริญได้ไม่ดีนักในเซลล์ที่มาจากแหล่งอื่น<sup>3</sup>

### ผลของ HHV - 6 ต่อเซลล์ที่ติดเชื้อ

เซลล์ที่ติดเชื้อ HHV - 6 จะเกิด cytopathic effect (CPE) ขึ้นภายใน 2 - 4 วัน โดยเซลล์จะมีลักษณะกลม ขนาดใหญ่ สะท้อนแสง ภายในเซลล์มี 1 - 2 นิวเคลียส และอาจพบ inclusion body ภายในไซโตพลาสซึมและนิวเคลียสด้วย เซลล์ที่เกิด CPE แล้วจะมีชีวิตต่อไปได้อีก 8 - 10 วันก่อนตาย สามารถตรวจ viral nucleic acid และ antigen ในเซลล์เหล่านี้ได้โดยวิธี in situ hybridization และ indirect immunofluorescence ตามลำดับ<sup>1</sup>

### การติดเชื้อแอบแฝง (Latent Infection)

HHV - 6 สามารถก่อให้เกิดการติดเชื้อแอบแฝงได้หลังจากการติดเชื้อครั้งแรก เหมือนไวรัส herpes ชนิดอื่น ๆ ปัจจุบันยังไม่ทราบแน่ชัดว่าเซลล์ชนิดใดที่ไวรัสเข้าไปหลบซ่อนอยู่ มีรายงานว่าอาจเป็น monocyte<sup>18</sup> และ epithelial cell ในต่อมน้ำลาย และ bronchial gland<sup>19</sup>

### พยาธิกำเนิด

ยังไม่ทราบกลไกการเกิดโรคที่แน่ชัด อาจเกี่ยวข้องกับการที่โปรตีนของ HHV - 6 สามารถกดการตอบสนองภูมิคุ้มกันด้านเซลล์ โดยเฉพาะ T cell lines บางชนิดและ peripheral blood lymphocyte<sup>20</sup> นอกจากนั้น HHV - 6 ยังมีอิทธิพลต่อการผลิต cytokine บางชนิด เช่น interleukin 6 (IL - 6), tumor necrosis factor - alpha (TNF -  $\alpha$ ) ใน peripheral blood mononuclear cell ด้วย<sup>21</sup>

### โรคที่เกี่ยวข้องกับการติดเชื้อ HHV - 6

1. การติดเชื้อในเด็กเล็ก การติดเชื้อ HHV - 6 ครั้งแรก (primary infection) ในเด็กเล็กทำให้เกิดโรค exanthem subitum หรือ roseola infantum หรือ sixth disease การศึกษาโรคนี้ในระยะ

แรกไม่ทราบว่าอะไรเป็นสาเหตุของโรค สันนิษฐานว่าอาจเกิดจากการติดเชื้อไวรัสในกลุ่ม herpes ต่อมาในปี พ.ศ. 2531 Yamanishi และคณะ พิสูจน์ได้ว่า HHV - 6 เป็นสาเหตุของโรค exanthem subitum โดยสามารถแยกเชื้อไวรัส HHV - 6 จากผู้ป่วยโรค exanthem subitum<sup>22</sup> และมีรายงานยืนยันความสัมพันธ์นี้จากนักวิจัยกลุ่มอื่นด้วย<sup>23,24</sup>

ผู้ป่วยโรค exanthem subitum จะมีอาการไข้สูง มีผื่นขึ้นตามร่างกาย มักพบหลังไข้ลด โดยทั่วไปอาการของโรคไม่รุนแรง อาจพบอาการอื่นร่วมด้วยได้แก่ ท้องเสียอย่างอ่อน, เปลือกตาบวม, ไอ, ต่อมทอนซิลโตและช้ำ<sup>25</sup> อาจพบผู้ป่วย exanthem subitum มีไข้โดยไม่มีผื่นได้<sup>26</sup> ผู้ป่วยเด็กบางรายอาจมีอาการแทรกซ้อนที่อาจเป็นอันตรายถึงชีวิตได้ เช่น meningitis, meningoencephalitis, fulminant hepatitis และ fatal organ failure<sup>3</sup>

โรค exanthem subitum เป็นโรคที่มักพบในเด็กที่มีอายุต่ำกว่า 2 ปี โดยการศึกษาาระดับแอนติบอดีต่อ HHV - 6 พบว่า ทารกหลังคลอดมีระดับแอนติบอดีต่อ HHV - 6 อยู่แล้วโดยได้รับจากแม่ แต่จะมีระดับลดลงเรื่อย ๆ แล้วระดับแอนติบอดีต่อ HHV - 6 จะเพิ่มขึ้นอีกในช่วงอายุ 6 เดือนถึง 2 ปี เนื่องจากเริ่มมีการติดเชื้อครั้งแรกของ HHV - 6 โดยแอนติบอดีที่พบก่อนจะเป็นแอนติบอดีชนิด IgM ส่วนแอนติบอดีชนิด IgG จะพบภายหลัง<sup>3</sup>

HHV-6 ส่วนใหญ่ที่แยกได้จากเด็กที่ติดเชื้อเป็นครั้งแรกในหลายประเทศเป็น HHV-6 variant B<sup>26-29</sup> มีเพียงส่วนน้อยที่พบทั้ง variant A และ B<sup>28</sup>

**2. การติดเชื้อในผู้ใหญ่** ในผู้ใหญ่ที่ระบบภูมิคุ้มกันปกติ ยังไม่ทราบผลของการติดเชื้อ HHV - 6 อย่างชัดเจน จากการศึกษาพบว่ามี การติดเชื้อ HHV - 6 ร่วมกับโรคหลายชนิดได้แก่ persistent lymphadenopathy, infectious mononucleosis (IMN) - like syndrome, fulminant hepatitis with atypical lymphocytosis และ lymphadenopathy, autoimmune disorders, chronic fatigue syndrome เป็นต้น ในกรณีของ IMN พบว่ามีการติดเชื้อร่วมกันระหว่าง HHV - 6 กับ EBV ด้วย

โรคต่าง ๆ ที่มีความสัมพันธ์กับ HHV - 6 มัก

เป็นโรคที่มีความผิดปกติของระบบภูมิคุ้มกัน ดังนั้นจึงเป็นไปได้ว่า HHV - 6 ถูก reactivate ขึ้นมาในผู้ป่วยเหล่านี้ เมื่อภูมิคุ้มกันอ่อนแอลง<sup>3</sup>

**3. HHV - 6 ในผู้ป่วยเอดส์** ในผู้ป่วยเอดส์ HHV - 6 อาจเป็น opportunistic agent และทำให้เกิดพยาธิสภาพต่ออวัยวะของผู้ป่วยได้ โดยเฉพาะทำให้เกิดปอดบวมชนิดรุนแรง<sup>30</sup> นอกจากนั้น HHV - 6 ยังมีบทบาทโดยตรงต่อพยาธิสภาพของระบบภูมิคุ้มกันของผู้ป่วยด้วย<sup>31</sup>

เนื่องจาก HHV - 6 มีเซลล์เป้าหมายเหมือน HIV จึงมีการศึกษาถึงบทบาทของ HHV - 6 ในการเกิดโรคร่วมกับการติดเชื้อ HIV เป็นอย่างมาก โดยสรุปพบว่า

- เมื่อมีการติดเชื้อ HHV - 6 ร่วมกับ HIV - 1 แล้ว ทำให้เกิด CPE ต่อ CD4<sup>+</sup> T cell ได้เร็วกว่าการติดเชื้อเพียงชนิดใดชนิดหนึ่ง

- HHV - 6 สามารถกระตุ้นการแสดงออกของ HIV long terminal repeat ได้

- HHV - 6 กระตุ้นให้มีการหลั่ง inflammatory cytokine เช่น TNF -  $\alpha$  และ IL - 1 $\beta$  ซึ่งมีผลต่อการควบคุมการแสดงออกของ HIV

- HHV - 6 กระตุ้นการแสดงออกของ HIV receptor (CD4) ให้เกิดขึ้นในเซลล์ที่ไม่เคยมี CD4 มาก่อน เช่น mature CD8<sup>+</sup> T cells, NK cells และ  $\gamma\delta$  - T cells ทำให้เซลล์เป้าหมายต่อ HIV มีจำนวนเพิ่มขึ้น

ดังนั้น HHV - 6 จึงทำหน้าที่เป็นปัจจัยร่วมที่มีความสำคัญต่อผู้ป่วยเอดส์เป็นอย่างมาก โดยอาจมีอิทธิพลทางอ้อมจากการช่วยให้ HIV สามารถเพิ่มจำนวนและแพร่กระจายได้ดีขึ้น *in vivo* หรือทางตรงโดยการติดเชื้อของ HHV - 6 ในเซลล์หลายชนิดของระบบภูมิคุ้มกันและทำอันตรายต่อเซลล์เหล่านั้น<sup>3</sup>

**4. การติดเชื้อในผู้ที่มีภูมิคุ้มกันบกพร่อง** HHV - 6 อาจเป็น opportunistic agent และทำให้อาการของโรครุนแรงขึ้นได้ ในผู้ที่มีภูมิคุ้มกันบกพร่อง โดยเฉพาะหลังได้รับการปลูกถ่ายอวัยวะหรือไขกระดูก อาการที่พบในผู้ป่วยเหล่านี้ ได้แก่ มีไข้, ผื่น, มีอาการผิดปกติในระบบประสาท, สมออักเสบ และปอดบวมชนิด interstitial โดยพบ variant B มาก

กว่า variant A<sup>32</sup>

**5. HHV - 6 กับมะเร็ง** มีการตรวจพบ DNA ของ HHV - 6 หรือ แอนติบอดีต่อ HHV - 6 สูงขึ้นใน มะเร็งหลายชนิด เช่น Hodgkin's disease, non - Hodgkin's disease, angioimmunoblastic lymphadenopathy และ cervical carcinoma แต่ยังไม่ชัดเจน สรุปรูปที่แน่ชัดว่ามีความสัมพันธ์กันอย่างไร<sup>3</sup>

## ระบาดวิทยา

HHV - 6 พบได้บ่อยในประชากรทั่วโลก<sup>33</sup> ในเด็กแรกเกิดระดับแอนติบอดีต่อ HHV - 6 ที่ได้รับมาจากแม่จะลดลงเรื่อย ๆ หลังคลอด มีรายงานว่าจะมีการเพิ่มขึ้นของระดับแอนติบอดีต่อ HHV - 6 อีกในช่วงอายุ 6 - 24 เดือน เนื่องจากมีการติดเชื้อ HHV - 6 เป็นครั้งแรก โดยมีระดับแอนติบอดีสูงสุดในช่วงอายุ 6-12 เดือน<sup>34</sup> ในเด็กโตและผู้ใหญ่พบว่ามีแอนติบอดีต่อ HHV-6 ถึงร้อยละ 50-100<sup>33</sup> อย่างไรก็ตาม ระดับของแอนติบอดี มีแนวโน้มลดลงเมื่อมีอายุเพิ่มขึ้น<sup>35</sup>

## การติดต่อ

ยังไม่ทราบแน่ชัดว่า HHV - 6 สามารถติดต่อโดยวิธีใดได้บ้าง จากการศึกษาของนักวิจัยหลายกลุ่มเชื่อว่า HHV - 6 น่าจะมีการติดต่อโดยการสัมผัสใกล้ชิดระหว่างสมาชิกในครอบครัว โดยเฉพาะติดต่อกันจากสารคัดหลั่งจากระบบทางเดินอาหารส่วนบนหรือระบบทางเดินหายใจ เนื่องจากทารกมีการติดเชื้อ HHV - 6 ในช่วง 2 ปีแรก นอกจากนั้นยังตรวจพบ HHV - 6 ในน้ำลาย<sup>33,36,37</sup> ในต่อมน้ำลาย<sup>19,38</sup> และ bronchial glands<sup>19</sup> ของผู้ใหญ่ด้วย มีผู้เสนอว่า HHV - 6 อาจติดต่อโดยวิธีอื่นได้อีก เช่น การปลูกถ่ายอวัยวะ<sup>39</sup>, ปัสสาวะ<sup>40</sup> และติดต่อผ่านรก<sup>41</sup> สำหรับนมแม่นั้นไม่น่าจะเป็นแหล่งแพร่เชื้อ เนื่องจากไม่สามารถตรวจพบ DNA ของ HHV - 6 ได้โดยวิธี PCR<sup>42</sup>

## การรักษา

ในการศึกษาผลของยาต้านไวรัสต่อ HHV - 6 พบว่า phosphonoacetic acid (PAA) และ phosphonoformic acid (PFA) สามารถยับยั้งการเพิ่มจำนวนของ HHV - 6 ได้<sup>43-46</sup> โดยยับยั้งที่การทำงานของเอนไซม์

DNA polymerase ของ HHV - 6 สำหรับ acyclovir และ ganciclovir นั้น พบว่าเฉพาะ ganciclovir เท่านั้นที่มีผลยับยั้งการเพิ่มจำนวนของ HHV-6<sup>46,47</sup> HHV-6 จึงมีการตอบสนองต่อยาต้านไวรัสที่คล้ายกับ CMV มาก

## การตรวจทางห้องปฏิบัติการ

**1. การตรวจแอนติบอดีต่อ HHV - 6 ในซีรัม** มีหลายวิธี เช่น immunofluorescence, complement immunofluorescence, enzyme immunoassay western blot, radioimmunoprecipitation, circle immunoassay และ competitive immunoassay<sup>48</sup> ปัจจุบันมีทั้งการตรวจหา IgM และ IgG

**2. การแยกเชื้อจากสิ่งส่งตรวจ** เช่น เซลล์จากเลือด, เนื้อเยื่อ หรือ ของเหลวจากร่างกายนิยมใช้กันมากในช่วงแรกของการศึกษา HHV - 6<sup>49</sup> แต่เนื่องจากมีความไวค่อนข้างต่ำ มีความผันแปรในผลการทดลองค่อนข้างมาก และที่สำคัญไม่สามารถบอกได้ว่า เชื้อที่แยกได้เป็น replicative virus หรือ latent virus จึงมีการพัฒนาการตรวจโดยวิธีอื่นขึ้นมาทดแทน

**3. การตรวจหาอีโนมจากสิ่งส่งตรวจ** เช่น เซลล์จากเลือดหรือเนื้อเยื่อ มีการพัฒนาขึ้นหลายวิธี ได้แก่ in situ hybridization, Southern blot<sup>50</sup>, polymerase chain reaction (PCR)<sup>51,52</sup> สำหรับตรวจหา DNA ของ HHV - 6 และ Northern blot และ reverse - transcriptase PCR สำหรับตรวจหา mRNA ของ HHV - 6 เป็นต้น<sup>3</sup>

## สรุป

HHV - 6 เป็นเชื้อไวรัสที่อาจมีความสำคัญต่อมนุษย์ เพราะนอกจากจะเป็นสาเหตุของโรค exanthem subitum ในเด็กเล็กแล้ว ยังพบว่าอาจเป็น opportunistic agent ในผู้ที่ภูมิคุ้มกันบกพร่อง และผู้ที่ได้รับการปลูกถ่ายอวัยวะ นอกจากนั้น HHV - 6 ยังอาจมีส่วนช่วยเร่งให้มีการดำเนินโรคของ HIV รวดเร็วขึ้น การศึกษาเกี่ยวกับ HHV - 6 จึงควรได้รับความสนใจเพิ่มขึ้นในอนาคตเพื่อให้เกิดความเข้าใจในบทบาทของ HHV - 6 ที่มีต่อโรคชนิดต่าง ๆ ที่มีความเกี่ยวข้องได้ดียิ่งขึ้น

## เอกสารอ้างอิง

1. Salahuddin SZ, Ablashi DV, Markham PD, et al. Isolation of a new virus, HBLV, in patients with lymphoproliferative disorders. *Science* 1986 ; 234 : 590 – 600.
2. Brooks GF, Butel JS, Ornston LN, et al. *Jawetz, Melnick & Adelberg's Medical Microbiology*, 20th ed. Connecticut : Appleton & Lange, 1995 ; 378.
3. Lusso P and Gallo RC. Human herpesvirus 6. *Bailliere's Clin Microb* 1995 ; 8(1) : 201 – 23.
4. Cirone M, Zompetta C, Angeloni A, et al. Infection by human herpesvirus 6 (HHV – 6) of human lymphoid T cells occurs through an endocytic pathway. *AIDS Res Human Retroviruses* 1992 ; 8 : 2031 – 37.
5. Josephs SF, Salahuddin SZ, Ablashi DV, et al. Genomic analysis of the human B – lymphotropic virus (HBLV). *Science* 1986 ; 234 : 601 – 3.
6. Kishi M, Harada H, Takahashi M, et al. A repeat sequence, GGGTTA, is shared by DNA of human herpesvirus 6 and Marek's disease virus. *J Virol* 1988 ; 62 : 4824 – 27.
7. Lindquester GJ and Pellett PE. Properties of human herpesvirus 6 strain Z29 genome : G + C content, length, and presence of variable – length directly repeated terminal sequences elements. *Virology* 1991 ; 182 : 102 – 10.
8. Efstathio S, Gompels UA, Craxton MA, et al. DNA homology between a novel human herpesvirus 6 (HHV – 6) and human cytomegalovirus. *Lancet* 1988 ; i : 63 – 64.
9. Lawrence GL, Chee M, Craxton MA, et al. Human herpesvirus 6 is closely related to human cytomegalovirus. *J Virol* 1990 ; 64 : 287 – 99.
10. Foa – Tomasi L, Boscaro A, Gaeta S, et al. Monoclonal antibodies to gp 100 inhibit penetration of human herpesvirus 6 and polykaryocyte formation in susceptible cells. *J Virol* 1991 ; 65 : 4124 – 29.
11. Bapat AR, Bodner AJ, Ting RCY, et al. Identification and some properties of a unique DNA polymerase from cells infected with human B – lymphotropic virus. *J Virol* 1989 ; 63 : 1400 – 03.
12. Williams MV, Ablashi DV, Salahuddin SZ, et al. Demonstration of the human herpesvirus 6 – induced DNA polymerase and DNase. *Virology* 1989 ; 173 : 223 – 30.
13. Lusso P, Gallo RC, DeRocco SE, et al. CD4 is not the membrane receptor for HHV – 6. *Lancet* 1989 ; i : 730.
14. Frankel N, Schirmer EC, Katsafanas G, et al. T – cell activation is required for efficient replication of human herpesvirus 6. *J Virol* 1990 ; 64 : 4598 – 02.
15. Kikuta H, Lu H, Tomizawa K, et al. Enhancement of human herpesvirus 6 replication in adult human lymphocytes by monoclonal antibody to CD3. *J Infect Dis* 1990 ; 161 : 1085 – 87.
16. Ablashi DV, Salahuddin SZ, Josephs SF, et al. HBLV (or HHV – 6) in human cell lines. *Nature* 1987 ; 329 : 207.
17. Lusso P. In : *Human herpesvirus – 6 : epidemiology, molecular biology and clinical pathology*. Ablashi DV, et al (eds). Amsterdam : Elsevier Science Publishers, 1992 ; 26 – 36.
18. Kondo K, Kondo T, Okuno T, et al. Latent human herpesvirus 6 infection of human monocytes/macrophages. *J Gen Virol* 1991 ; 72 : 1401 – 08.
19. Krueger GRF, Wasserman K, De Clerck LS, et al. Latent human herpesvirus 6 in salivary and bronchial glands. *Lancet* 1990 ; 336 : 1255 – 56.
20. Horvat RT, Parmely MJ and Chandran B. Human herpesvirus 6 inhibits the proliferative responses of human peripheral blood mononuclear cells. *J Infect Dis* 1993 ; 167 (6) : 1274 – 80.
21. Gosselin J, Flamand L, D'Addario M, et al. Modulatory effects of Epstein – Barr, herpes simplex, and human herpes – 6 viral infections and coinfections on cytokine synthesis. A comparative study. *J Immunol* 1992 ; 149 (1) : 181 – 87.
22. Yamanishi K, Okuno T, Shiraki K, et al. Identification of human herpesvirus 6 as a causal agent for exanthem subitum. *Lancet* 1988 ; i : 1065 – 67.
23. Asano Y, Yoshioka T, Suga S, et al. Viremia and neutralizing antibody response in infants with exanthem subitum. *J Pediatr* 1989 ; 114 : 535 – 39.
24. Balachandra K, Bowonkiratikachorn P, Poovijit B, et al. Human herpesvirus 6 (HHV – 6) infection and exanthem subitum in Thailand. *Acta Pediatr Jpn* 1991 ; 33 : 434 – 39.
25. Osano Y, Yoshikawa T, Suga S, et al. Clinical features of infants with primary human herpesvirus 6 infection (exanthem subitum, roseola infantum). *Pediatrics* 1994 ; 93 (1) : 104 – 8.
26. Pruksananonda P, Hall CB, Insel RA, et al. Primary human herpesvirus 6 infection in young children. *N Engl J Med* 1992 ; 326 : 1445 – 50.
27. Aubin JT, Collandre H, Condotti D, et al. Several groups among human herpesvirus 6 strains can be distinguished by Southern blotting and polymerase chain reaction. *J Clin Microb* 1991 ; 29 : 367 – 72.
28. Dewhurst S, Chandran B, McIntyre K, et al. Phenotypic and genetic polymorphism among human herpesvirus 6 isolates from North American infants. *Virology* 1992 ; 190 : 490 – 3.
29. Ablashi DV, Balachandran N, Josephs SF, et al. Genomic polymorphism, growth properties, and immunologic variations in human herpesvirus – 6 isolates. *Virology* 1991 ; 184 : 545 – 52.
30. Knox KK and Carrigan DR. Disseminated and active infections by human herpesvirus 6 in patients with AIDS. *Lancet* 1994 ; 343 : 577 – 78.
31. Lusso P and Gallo RC. Human herpesvirus 6 in AIDS. *Lancet* 1994 ; 343 : 555 – 56 (commentary).
32. Drobyski WR, Dune WM, Burd EM, et al. Human herpesvirus – 6 (HHV – 6) infection in allogeneic bone marrow transplant recipients : evidence of marrow – suppressive role for HHV – 6 *in vivo*. *J Infect Dis* 1993 ; 167 : 735 – 39.

33. Levy JA, Greenspan D, Ferro F and Lennette ET. Frequent isolation of HHV - 6 from saliva and high seroprevalence of the virus in the population. *Lancet* 1990 ; i : 1047 - 50.
34. Huang LM, Lee CY, Chen JY, et al Primary human herpesvirus 6 infection in children : a prospective serologic study. *J Infect Dis* 1992 b; 165 : 1163 - 64.
35. Brown NA, Sumaya CV, Liu CR, et al. Fall in human herpesvirus 6 seropositivity with age. *Lancet* 1988 ; ii : 396.
36. Pietroboni GR, Harnett GB, Bucens MR and Honess RW. Antibody to human herpesvirus 6 in saliva. *Lancet* 1988 ; i : 1059.
37. Harnett GB, Farr TJ, Pietroboni GR and Bucens MR. Frequent shedding of human herpesvirus 6 in saliva. *J Med Virol* 1990 ; 30 : 128 - 30.
38. Fox JD, Briggs M, Ward PA and Tedder RS. Human herpesvirus 6 in salivary glands. *Lancet* 1990 b; ii : 590 - 3.
39. Ward KN, Gray JJ and Efstathiou S. Brief report ; primary human herpesvirus 6 infection in a patient following liver transplantation from a seropositive donor. *J Med Virol* 1989 ; 28 : 69 - 72.
40. Luka J, Okano M and Thiele G. Isolation of human herpesvirus 6 from clinical specimens using human fibroblast cultures. *J Clin Lab Anal* 1990 ; 4 : 483 - 6.
41. Aubin JT, Poirer L, Agut H, et al. Intrauterine transmission of human herpesvirus 6. *Lancet* 1992 ; 340 ; 482 - 3.
42. Dunne WM and Jevon M. Examination of human breast milk for evidence of human herpesvirus 6 by polymerase chain reaction. *J Infect Dis* 1993 ; 168 : 250.
43. Burns WH and Sanford GR. Susceptibility of human herpesvirus 6 to antivirals *in vitro*. *J Infect Dis* 1990 ; 162 : 634 - 7.
44. Shiraki K, Okuno T, Yamanishi K, et al. Phosphonoacetic acid inhibits replication of human herpesvirus - 6. *Antiviral Res* 1989 ; 12 : 301 - 4.
45. Streicher HZ, Hung CL, Ablashi DV, et al. *In vitro* inhibition of human herpesvirus - 6 by phosphonoformate. *J Virol Methods* 1988 ; 21 : 301 - 4.
46. Agut H, Aubin JT and Huraux JM. Homogeneous susceptibility of distinct human herpesvirus 6 strains to antivirals *in vitro*. *J Infect Dis* 1991 ; 163 : 1382 - 83.
47. Akesson - Johansson A, Harmenberg J, Wahren B, et al. Inhibition of human herpesvirus 6 replication by 9 - [4 - Hydroxy - 2 - (Hydroxymethyl) Butyl] guanine (2HM - HMG) and other antiviral compounds. *Antimicrob Agents Chemother* 1990 ; 34 : 2417 - 19.
48. Pellett PE, Black JB and Yamamoto M. Human herpesvirus 6 ; the virus and the search for its role as a human pathogen. *Advances Virus Res* 1992 ; 41 : 1 - 52.
49. Ablashi DV, Josephs SF, Buchbinder A, et al. Human B - lymphotropic virus (human herpesvirus - 6). *J Virol Methods* 1988 ; 21 : 65 - 88.
50. Josephs SF, Ablashi DV, Salahuddin SZ, et al. Molecular studies of HHV - 6. *J Virol Methods* 1988 b; 21 : 179 - 90.
51. Klotman ME, Lusso P, Bacchus D, et al. Detection of human herpesvirus 6 (HHV - 6) and human herpesvirus 7 (HHV - 7) using polymerase chain reaction (PCR) amplication. In : *Diagnosis molecular microbiology*. Persing DH (ed). Washington DC : American Society for Microbiology, 1993 ; 501 - 10.
52. Secchiero P, Carrigan DR, Asano Y, et al. Detection of HHV - 6 in plasma of children with primary infection and immunosuppressed individuals by polymerase chain reaction. *J Infect Dis* 1995 ; 171 : 273 - 80.