

วัคซีนป้องกันโรคติดเชื้อไวรัสอะดีโน

48

ชนเมธ เตชะแสนศิริ

บทนำ

ประวัติของโรคติดเชื้อไวรัสอะดีโน

เชื้อไวรัสอะดีโน (adenovirus) ทำให้เกิดอาการ ผิดปกติได้หลายแบบ ทั้งในระบบทางเดินหายใจ ระบบทางเดินอาหาร และตา เชื้อไวรัสนี้ถูกค้นพบครั้งแรกจากต่อมอะดีนอยด์ โดย Rowe และคณะในปี ค.ศ.1953¹ ต่อมาได้มีรายงานทำให้เกิดการระบาดของโรคติดเชื้อในทางเดินหายใจที่ Fort Leonard Wood ในรัฐ Missouri ประเทศสหรัฐอเมริกา²

ความสำคัญของโรคติดเชื้อไวรัสอะดีโน

การติดเชื้อไวรัสอะดีโนทำให้เกิดอาการได้หลายแบบเช่น คออักเสบ (pharyngitis) ตาแดง (conjunctivitis) ปอดอักเสบ (pneumonia) และอุจจาระร่วง นอกจากนี้ยังอาจทำให้เกิดอาการรุนแรงโดยเฉพาะเกิดปอดอักเสบในผู้ป่วยที่มีภูมิคุ้มกันบกพร่อง (immunocompromised patients) ทำให้เกิดการติดเชื้อในผู้ป่วยเอดส์และผู้ป่วยที่ได้รับการปลูกถ่ายไขกระดูก³⁻⁷ ในผู้ป่วยที่มีปัญหาเรื่องภูมิคุ้มกัน หรือผู้ที่ได้รับการปลูกถ่ายไขกระดูก เมื่อติดเชื้อไวรัสอะดีโน อาจเกิดเป็น hemorrhagic cystitis ซึ่งจะมีอาการรุนแรงถึงแก่ชีวิตได้เช่นกัน^{4,7} ประมาณร้อยละ 10 ของผู้ป่วยเด็กที่นอนโรงพยาบาลจากคออักเสบและร้อยละ 15 ของเด็กที่เป็นโรคลำไส้อักเสบมีสาเหตุจากการติดเชื้อไวรัสอะดีโน⁸⁻¹⁰

ในช่วงปี ค.ศ.1971 ได้มีการใช้วัคซีนป้องกันไวรัสอะดีโนซึ่งเป็นวัคซีนชนิดเชื้อเป็น แบบรับประทาน (live, oral enteric-coated adenovirus vaccine) ต่อไวรัส

อะดีโน ซีโรทัยป์ 4 (adenovirus serotype 4; Ad4) และ 7 (Ad 7) ในหน่วยงานฝึกทหารใหม่ (military recruits) ของประเทศสหรัฐอเมริกา ซึ่งพบว่ามีประสิทธิผลดีและมีความปลอดภัย¹¹ ต่อมาบริษัทผู้ผลิตวัคซีนได้หยุดการผลิตเป็นผลให้พบโรคติดเชื้อในระบบทางเดินหายใจจากเชื้อไวรัสอะดีโนในหน่วยงานทหารเพิ่มสูงขึ้นอีก¹²⁻¹⁴ ตั้งแต่ปี ค.ศ.1999 เป็นต้นมา ไม่มีการใช้วัคซีนป้องกันไวรัสอะดีโนอีก หลังจากนั้นได้พบเชื้อ Ad7 สายพันธุ์ใหม่ที่มีความรุนแรงเพิ่มขึ้น ได้แก่ Ad7d2 และ Ad7h ทำให้เกิดการระบาดและมีผู้เสียชีวิต โดยเฉพาะในเด็ก^{15,16} ในระหว่างปี ค.ศ.2006-2007 ได้พบการระบาดของ Ad14 สายพันธุ์ใหม่ในประเทศสหรัฐอเมริกา ผู้ป่วยที่ติดเชื้อนี้ประมาณร้อยละ 38 ต้องได้รับการรักษาตัวในโรงพยาบาล และมีอัตราการเสียชีวิตประมาณร้อยละ 5¹⁷

โรคติดเชื้อไวรัสอะดีโน

เชื้อก่อโรค

เชื้อไวรัสอะดีโนที่ก่อให้เกิดโรคในคนเป็น double-stranded, nonenveloped DNA virus ซึ่งจัดอยู่ใน genus Mastadenovirus, family Adenoviridae เชื้อไวรัสอะดีโนมีความคงทนต่อสภาวะแวดล้อมภายนอกสิ่งมีชีวิตพอสมควร ทำให้มีโอกาสติดต่อไปยังบุคคลอื่นเพิ่มขึ้น โดยทั่วไปเชื้อจะถูกทำลายด้วยความร้อนที่อุณหภูมิ 56°C. เป็นเวลา 30 นาที รังสีอัลตราไวโอเล็ต 0.25% sodium dodecyl sulfate คลอรีนที่ความเข้มข้น 0.5 มกค./มล. และฟอร์มาลิน แต่จะไม่ถูกทำลายด้วยอีเธอร์และคลอโรฟอร์ม เชื้อไวรัสอะดีโนจะแบ่งตัวในนิวเคลียสของเซลล์ ปัจจุบันถ้าแบ่งตาม

ซีโรทัยป์โดยใช้ antiserum จากม้า จะสามารถแบ่งได้เป็น 51 ซีโรทัยป์ และสามารถจัดกลุ่มตามลักษณะของ biochemical, biologic, immunologic และโครงสร้างได้ เป็นกลุ่มย่อยๆ A ถึง F⁴

ระบาดวิทยา

การติดต่อของไวรัสอะดีโนจะติดต่อโดยการสัมผัสโดยตรงจากคนสู่คนโดยสัมผัสกับสิ่งคัดหลั่งทางทางเดินหายใจหรืออุจจาระที่มีเชื้ออยู่ การติดต่ออาจเกิดจากการสัมผัสกับสิ่งของที่ปนเปื้อนหรือจากอวัยวะที่ได้รับการปลูกถ่ายได้

เชื้อไวรัสอะดีโนพบได้ทั่วโลกและพบได้ตลอดโดยไม่สัมพันธ์กับฤดูกาล อย่างไรก็ตามอาจมีรายงานการระบาดบ้างเป็นครั้งคราว การระบาดของไวรัสอะดีโนพบได้บ่อยในหน่วยงานฝึกทหารใหม่ นอกจากนี้พบการระบาดของโรค pharyngoconjunctival fever จากสระว่ายน้ำ การเข้าค่าย (summer camps) ศูนย์เด็กเล็ก (childcare centers) และสถานพยาบาล ในประเทศไทยพบผู้ป่วยปอดอักเสบจากการติดเชื้อไวรัสอะดีโนมากในช่วงระหว่างเดือนมิถุนายน-กันยายน¹⁸

เชื้อไวรัสอะดีโนพบได้ทุกกลุ่มอายุ แต่จะพบบ่อยในเด็กอายุระหว่าง 6 เดือนถึง 5 ปี ซีโรทัยป์ที่พบบ่อยที่สัมพันธ์กับการติดเชื้อทางเดินหายใจคือ Ad1 ถึง 7 ในหน่วยงานฝึกทหารใหม่มักพบ Ad4 และ Ad7 สำหรับโรค epidemic keratoconjunctivitis พบว่ามักเกิดจาก Ad8 และ Ad37 ซีโรทัยป์ที่ทำให้เกิดโรคอุจจาระร่วงได้แก่ Ad3, Ad7, Ad32, Ad40 และ Ad41 ผู้ป่วยที่ติดเชื้อไวรัสอะดีโนชนิดแพร่กระจาย (disseminated disease) พบว่าสัมพันธ์กับ Ad3, Ad7 และ Ad23 ซึ่งเป็นสาเหตุการเสียชีวิตที่สำคัญทั้งในเด็กที่ไม่มีโรคประจำตัวและเด็กที่ปัญหาด้านภูมิคุ้มกัน^{4,19-21}

การติดเชื้อไวรัสอะดีโนในโรงพยาบาลก็พบได้ ซึ่งพบว่าสามารถติดต่อได้หลายทางเช่น การปนเปื้อนกับมือของบุคลากรการแพทย์ หรือการปนเปื้อนกับอุปกรณ์เครื่องใช้ต่างๆ²²⁻²⁴ เนื่องจากเชื้อไวรัสอะดีโน

เป็น non-enveloped จึงไม่ถูกทำลายด้วย alcohol หรือ chlorhexidine ดังนั้นเครื่องมือต่างๆ ที่ปนเปื้อนเชื้อไวรัสอะดีโน ควรจะได้รับการฆ่าเชื้อด้วย immersion in 1% solution of sodium hypochlorite เป็นเวลา 10 นาที หรือโดยวิธี autoclaving^{25,26} เชื้อไวรัสอะดีโนยังสามารถอยู่บนมือได้หลังจากการล้างมือ ดังนั้นการใส่ถุงมือในการดูแลผู้ป่วยที่ติดเชื้อนี้จึงช่วยในการควบคุมการติดเชื้อในโรงพยาบาล^{23,24} นอกจากนั้นในการดูแลผู้ป่วยที่มีท่อหลอดลมคอ (tracheostomy tube) ก็ควรจะใส่เสื้อคลุม (gown) และหน้ากาก (mask) ด้วย²⁷

จากการตรวจแอนติบอดีจะพบว่าความชุกของโรค (prevalence) ติดเชื้อไวรัสอะดีโนสูงกว่าการตรวจด้วยวิธีอื่น เนื่องจากประมาณร้อยละ 50 ของผู้ติดเชื้อไวรัสอะดีโนอาจไม่มีอาการผิดปกติเกิดขึ้น^{28,29} ไวรัสอะดีโนกลุ่ม C (Ad1, Ad2, Ad5, Ad6) ส่วนมากจะพบเฉพาะพื้นที่ (endemic) และเด็กส่วนมากมักจะได้รับเชื้อตั้งแต่อ่อนอายุ 2 ปี เด็กในวัยเรียนส่วนมากเคยได้รับเชื้อไวรัสอะดีโนมาแล้วหลายซีโรทัยป์ การติดเชื้อ Ad4, Ad7, Ad14 และ Ad21 มักจะติดในช่วงอายุมากขึ้น ซีโรทัยป์อื่นๆ อาจพบได้เป็นพักๆ หรืออาจมีการระบาดขึ้นเป็นครั้งคราวได้ การติดเชื้อไวรัสอะดีโนกลุ่ม A และ C มักจะไม่ค่อยมีอาการ

พยาธิกำเนิด

โดยทั่วไปอาการแสดงของการติดเชื้อไวรัสอะดีโนขึ้นอยู่กับสภาพร่างกายของผู้ได้รับเชื้อและซีโรทัยป์ของเชื้อ การติดเชื้อไวรัสอะดีโนในทางเดินหายใจติดได้โดยการสูดหายใจเอาละอองน้ำมูกหรือเสมหะที่ปนเปื้อนเชื้อเข้าไปในทางเดินหายใจ สามารถแยกเชื้อไวรัสอะดีโนได้จากสิ่งคัดหลั่งจากทางเดินหายใจตั้งแต่ 2 วันก่อนมีอาการ จนถึง 8 วันหลังจากเริ่มมีอาการ ในขณะที่การติดเชื้อที่ตาหรือทางเดินอาหารมักจะติดจากการสัมผัสกับสิ่งของหรือน้ำที่ปนเปื้อนเชื้อ หรืออาจติดจากการรับประทานอาหารที่ปนเปื้อนเชื้อเข้าไป โดยสามารถแยกเชื้อไวรัสจากทางเดินอาหาร

ได้เป็นเวลานานหลังการติดเชื้อ นอกจากนี้ยังพบว่าหลังการติดเชื้อไวรัสอะดีโน ผู้ป่วยอาจมีเชื้อหลงเหลืออยู่โดยไม่ทำให้เกิดอาการใดๆ (latent state) เป็นเวลานานเป็นปีได้³⁰ และอาจมีการแบ่งตัวทำให้เกิดอาการขึ้นภายหลัง (reactivation)

การตอบสนองของระบบภูมิคุ้มกันขึ้นอยู่กับตำแหน่งของการติดเชื้อ วิธีการติดเชื้อ ซีโรทัยป์ของไวรัส ปริมาณเชื้อ และระบบภูมิคุ้มกันของตัวผู้ป่วยเอง ผู้ป่วยที่ติดเชื้อในทางเดินหายใจจะมีการสร้าง secretory IgA ขึ้นในช่วงแรก ต่อมาจะมีการสร้าง serum-neutralizing, hemagglutination-inhibiting และ complement-fixing antibodies ขึ้นในช่วงประมาณ 7 วันหลังเริ่มมีอาการ³¹ ขณะเดียวกันสิ่งคัดหลั่งในจมูกก็จะมี IgA และ IgG ที่เฉพาะเจาะจงต่อไวรัสนั้นๆ เกิดขึ้น โดยทั่วไปการตรวจหา neutralizing antibody เป็นตัวชี้วัดที่ดีที่สุดที่แสดงถึงการติดเชื้อไวรัสอะดีโน การติดเชื้อซ้ำของไวรัสอะดีโนที่มีซีโรทัยป์เดิมเกิดขึ้นได้น้อยเพราะร่างกายจะสร้างภูมิคุ้มกันที่เฉพาะต่อซีโรทัยป์นั้นๆ หลังการติดเชื้อ³²

ในสัตว์ทดลองที่ทำให้เกิดปอดอักเสบจากการติดเชื้ออะดีโนพบว่า จะมีการหลั่งของ tumor necrosis factor- α , interleukin-1 และ interleukin-6 ในช่วง 2-3 วันแรกหลังการติดเชื้อ หลังจากนั้น cytotoxic T-cells ก็จะมาบริเวณที่มีการติดเชื้อ^{33,34} ในผู้ป่วยเด็กที่ติดเชื้อไวรัสอะดีโนพบว่าผู้ป่วยที่มีอาการรุนแรงจะมีระดับของ interleukin-1 และ tumor necrosis factor- α สูงกว่าผู้ป่วยที่มีอาการไม่รุนแรง³⁵

อาการทางคลินิก

เชื้อไวรัสอะดีโนก่อให้เกิดอาการผิดปกติได้หลายแบบขึ้นอยู่กับซีโรทัยป์ของเชื้อ อายุและสภาวะของภูมิคุ้มกันของผู้ได้รับเชื้อ และตำแหน่งที่ติดเชื้อ

การติดเชื้อในระบบทางเดินหายใจ

ประมาณร้อยละ 2-5 ของการติดเชื้อในทางเดินหายใจเกิดจากการติดเชื้อไวรัสอะดีโน การติดเชื้อไวรัสอะดีโนในทางเดินหายใจอาจก่อให้เกิดอาการได้หลายแบบ

เช่น ไข้หวัด (common cold) คออักเสบ (pharyngitis) ต่อมทอนซิลอักเสบเป็นหนอง (exudative tonsillitis) ต่อม้ำเหลืองที่คอโต (cervicaladenopathy) หลอดลมอักเสบ (bronchitis) หลอดลมฝอยอักเสบ (bronchiolitis) และปอดอักเสบ (pneumonia)

เชื้อไวรัสอะดีโนที่พบว่าทำให้เกิดอาการติดเชื้อในทางเดินหายใจส่วนบนได้บ่อยคือ Ad1, Ad2, Ad3, Ad5 และ Ad7^{36,37} ส่วนเชื้อที่ทำให้เกิดอาการติดเชื้อในทางเดินหายใจส่วนล่างที่พบได้บ่อยคือ Ad3, Ad4, Ad7 และ Ad21 Ad3 และ Ad7 ทำให้เกิดการติดเชื้อทางเดินหายใจที่รุนแรงได้บ่อยกว่าซีโรทัยป์อื่น และพบว่าทำให้เกิด necrotizing pneumonia ได้³⁸⁻⁴¹ Ad7 บางสายพันธุ์ทำให้เกิดโรคที่รุนแรงมากมีอัตราการเสียชีวิตสูงโดยเฉพาะจีโนทัยป์ (genotype) 7h^{40,41}

การติดเชื้อที่ตา

Pharyngoconjunctival fever จากเชื้อไวรัสอะดีโน สัมพันธ์กับ Ad2, Ad3, Ad4, Ad7 และ Ad14 ผู้ป่วยจะมีอาการไข้ ตาแดง เป็นแบบ follicular conjunctivitis คออักเสบ ต่อม้ำเหลืองที่คอและหน้าหูโต

Epidemic keratoconjunctivitis ที่พบบ่อยเกิดจาก Ad3, Ad8, Ad19 และ Ad37 เป็นโรคติดเชื้อที่ตาที่มีอาการรุนแรง ส่วนมากพบในผู้ใหญ่ อาการจะเริ่มจากระคายเคืองตาและกลัวแสงไปจนถึงการบกร่องในการมองเห็น เยื่อบุตาและหนังตาบวม และมีเลือดออกในชั้นเยื่อบุตา (subconjunctival hemorrhage)²³ ผู้ป่วยบางรายมีคออักเสบและมีต่อม้ำเหลืองที่หน้าหูโตด้วย ผู้ป่วยที่มีอาการรุนแรงอาจมีอาการคล้ายกับ periorbital bacterial cellulitis

การติดเชื้อในทางเดินอาหาร

Ad3, Ad5, Ad7, Ad31, Ad40 และ Ad41 ทำให้เกิดโรคกระเพาะอาหารและลำไส้อักเสบ (gastroenteritis) ได้บ่อย โดยเฉพาะในเด็กอายุน้อยกว่า 2 ปี

Ad1, Ad2, Ad3, Ad5 และ Ad7 สัมพันธ์กับการเกิด mesenteric lymphadenitis ใสตั้งอักเสบ และลำไส้กลืนกัน (intussusception)^{42,43}

Ad1, Ad2, Ad3, Ad5 และ Ad7 สัมพันธ์กับการเกิดตับอักเสบ (hepatitis) ผู้ป่วยที่มีภูมิคุ้มกันบกพร่องบางรายมีอาการรุนแรง ติดเชื้อแบบแพร่กระจายได้⁴⁴⁻⁴⁷

การติดเชื้อในทางเดินปัสสาวะ

Acute hemorrhagic cystitis เป็นภาวะที่พบได้ไม่บ่อย ผู้ป่วยจะมีอาการปัสสาวะขัดและกะปริดกะปรอย ร่วมกับเลือดออกในปัสสาวะ ผู้ป่วยบางรายมีอาการไข้ ปวดท้องน้อยและกลิ่นปัสสาวะไม่ได้ พบได้ทั้งในผู้ป่วยที่ไม่มีโรคประจำตัวและผู้ป่วยที่มีภูมิคุ้มกันบกพร่อง ส่วนมากสัมพันธ์กับการติดเชื้อ Ad11 นอกจากนี้ยังพบว่า Ad7 และ Ad21 ก็ทำให้เกิดได้เช่นกัน ผู้ป่วยที่ได้รับการปลูกถ่ายไขกระดูก ภาวะ adenovirus-associated hemorrhagic cystitis อาจเป็นอยู่นาน ผู้ป่วยอาจต้องอยู่โรงพยาบาลนาน และอาจต้องได้รับเลือดทดแทนด้วย ถ้าเกิดขึ้นในช่วง 100 วันแรกหลังการปลูกถ่ายไขกระดูก อาจเกิดการติดเชื้อแบบแพร่กระจายและมีอัตราการเสียชีวิตที่สูง⁴⁸

การติดเชื้อไวรัสอะดีโนยังสัมพันธ์กับการเกิด nephritis, orchitis, และ hemolytic uremic syndrome ได้

การติดเชื้อที่หัวใจ

เชื้อไวรัสอะดีโนทำให้เกิดกล้ามเนื้อหัวใจอักเสบ (myocarditis) และเยื่อหุ้มหัวใจอักเสบ (pericarditis) ได้ โดยมากสัมพันธ์กับการเกิดปอดอักเสบที่รุนแรงด้วย ซีโรทัยพ์ที่พบคือ Ad7 และ Ad21^{49,50}

การติดเชื้อที่ระบบประสาท

การติดเชื้อไวรัสอะดีโนในระบบประสาทพบได้ไม่บ่อย โรคที่พบได้แก่ เยื่อหุ้มสมองอักเสบ (meningitis) สมองอักเสบ (encephalitis) และไขสันหลังอักเสบ (transverse myelitis)⁵¹ ซีโรทัยพ์ 7 มีรายงานการเกิดบ่อยกว่าซีโรทัยพ์อื่น

การติดเชื้อในผู้ป่วยที่มีภูมิคุ้มกันบกพร่อง

การติดเชื้อไวรัสอะดีโนในผู้ป่วยที่มีภูมิคุ้มกันบกพร่องโดยเฉพาะผู้ป่วยที่รับการปลูกถ่ายอวัยวะพบได้มากขึ้นในปัจจุบัน และมีอัตราการเสียชีวิตที่สูง^{4,21,52} ซีโรทัยพ์ที่พบบ่อยคือ 1, 2, 4, 5, 6, 7, 11, 29, 31, 32, 34

และ 35 การติดเชื้อส่วนมากเกิดภายใน 1 เดือนแรกหลังได้รับการปลูกถ่ายอวัยวะ อาการที่พบได้บ่อยคือ ไข้ ปอดอักเสบ ตับอักเสบ เลือดออกในกระเพาะปัสสาวะ กระเพาะอาหารและลำไส้อักเสบ ลำไส้ใหญ่อักเสบ (colitis)

การวินิจฉัย

การวินิจฉัยการติดเชื้อไวรัสอะดีโนทำได้หลายวิธี เช่น การเพาะแยกเชื้อจากโพรงจมูก คอ ปัสสาวะ และอุจจาระ นอกจากนั้นหากแยกเชื้อได้จากในเลือด น้ำเยื่อหุ้มปอด น้ำเยื่อหุ้มหัวใจ น้ำไขสันหลัง หรือชิ้นเนื้อ ยิ่งช่วยในการยืนยันว่ามีการติดเชื้อเกิดขึ้นจริง ลักษณะของ cytopathic effect ที่พบใน cell culture จะเห็นลักษณะที่เรียกว่า “cluster of grapes” ส่วนมากจะเห็นภายใน 3-5 วัน การดูซีโรทัยพ์จะต้องอาศัยการตรวจวิธี neutralization หรือ hemagglutination-inhibition นอกจากนั้นอาจตรวจหาแอนติเจนของเชื้อจากสิ่งส่งตรวจจากทางเดินหายใจด้วยวิธี direct fluorescence assay (DFA) ซึ่งจะให้ผลการตรวจที่เร็วกว่าการเพาะแยกเชื้อ ในปัจจุบันการตรวจด้วยวิธี PCR นิยมทำกันมากขึ้น มีความไวและความจำเพาะที่สูงและได้ผลเร็ว

การตรวจทางน้ำเหลือง (serology) อาจช่วยในการวินิจฉัยการติดเชื้อไวรัสอะดีโนได้ โดยเปรียบเทียบ acute และ convalescent serum วิธีการตรวจที่ใช้บ่อยคือ complement fixation และ enzyme immunoassay แต่ความไวค่อนข้างต่ำ อาจจะต่ำถึงร้อยละ 50 ได้ และถ้าใช้ตรวจในผู้ป่วยที่มีภูมิคุ้มกันบกพร่องความไวอาจจะยิ่งน้อยลงไปอีก⁵³

การรักษา

โรคติดเชื้อไวรัสอะดีโนส่วนใหญ่ โดยเฉพาะในผู้ป่วยที่ไม่มีโรคประจำตัวอยู่ก่อนมักจะหายเอง โดยไม่ต้องได้รับยาต้านไวรัส อย่างไรก็ตามในผู้ป่วยที่มีภูมิคุ้มกันบกพร่องอาจพิจารณาใช้ยาต้านไวรัสร่วมกับการลดยากดภูมิคุ้มกัน

ยาที่มีผลต่อเชื้อไวรัสอะดีโนได้แก่ trifluridine, ribavirin และ cidofovir⁵⁴⁻⁵⁶ อย่างไรก็ตามในปัจจุบันยัง

ไม่สามารถสรุปได้ว่าการรักษาโรคติดเชื้อไวรัสอะดีโน ควรจะใช้ยาอย่างไร ผลของการใช้ยา ribavirin ให้ทางเส้นเลือดในผู้ป่วยที่ได้รับการปลูกถ่ายอวัยวะที่ติดเชื้อไวรัสอะดีโนพบว่าได้ผลไม่แน่นอน ขึ้นอยู่กับตำแหน่ง ความรุนแรงของการติดเชื้อ และความสามารถในการสร้างภูมิคุ้มกันของผู้ที่ติดเชื้อ^{20,47,55,57} ยา cidofovir ขนาด 5 มก./กก. ให้ทางเส้นเลือดสัปดาห์ละหนึ่งครั้ง หรือขนาด 1-1.5 มก./กก. ให้ทางเส้นเลือด 3 ครั้งต่อสัปดาห์ ร่วมกับ probenecid โดยการรับประทาน เพื่อลดผลข้างเคียงต่อไตในผู้ป่วยที่มีภูมิคุ้มกันบกพร่องและมีการติดเชื้อไวรัสอะดีโนที่รุนแรง พบว่าช่วยลดความรุนแรงของโรคและลดปริมาณของไวรัสอะดีโนได้ในผู้ป่วยบางราย⁵⁸⁻⁶² มีการใช้ Intravenous Immunoglobulin (IVIG) ในการรักษาผู้ป่วยที่ติดเชื้อไวรัสอะดีโนที่เป็นโรคกล้ามเนื้อหัวใจอักเสบ ผู้ป่วยที่มีภูมิคุ้มกันบกพร่องและมีปอดอักเสบหรือการติดเชื้อแบบแพร่กระจาย⁶⁰⁻⁶⁴

Passive immunization

ปัจจุบันยังไม่มีข้อมูลที่จะสนับสนุนการใช้ immunoglobulin ในการป้องกันผู้ป่วยจากการติดเชื้อไวรัสอะดีโน

วัคซีนป้องกันโรคติดเชื้อไวรัสอะดีโน

ประวัติความเป็นมาของการพัฒนาวัคซีน

วัคซีนป้องกันโรคติดเชื้อไวรัสอะดีโนที่ใช้ครั้งแรกประกอบด้วย Ad4 และ Ad7 เพาะเลี้ยงโดยใช้เซลล์ของไตลิง และถูกทำให้หมดฤทธิ์ (inactivated) โดยฟอร์มาลิน ได้เริ่มมีการใช้ตั้งแต่ปี ค.ศ.1957 พบว่ามีประสิทธิภาพดีในการป้องกันและลดอัตราการนอนโรงพยาบาลจากการติดเชื้อไวรัสอะดีโนได้มากกว่าร้อยละ 90 ในหน่วยงานฝึกทหารใหม่^{11,65} วัคซีนป้องกันโรคติดเชื้อไวรัสอะดีโนชนิด 3 สายพันธุ์ ซึ่งมี Ad3 เพิ่มขึ้น ได้มีการนำมาใช้ แต่พบว่าสามารถลดอัตราการนอนโรงพยาบาลจากการติดเชื้อ

ไวรัสอะดีโนได้เพียงร้อยละ 52⁶⁶ ต่อมาพบว่าวัคซีนป้องกันโรคติดเชื้อไวรัสอะดีโนมีการปนเปื้อนของ SV-40 ซึ่งเป็นไวรัสที่ก่อมะเร็งได้ วัคซีนนี้จึงถูกเพิกถอนไป⁶⁷

ในปี ค.ศ.1960 มีรายงานการใช้วัคซีนป้องกันโรคติดเชื้อไวรัสอะดีโนชนิดเชื้อเป็น แบบรับประทาน เพื่อใช้ในการป้องกันโรคติดเชื้อทางเดินหายใจจาก Ad7 พบว่าสามารถกระตุ้นให้เกิดการสร้างแอนติบอดีในระดับที่สูง⁶⁸ นอกจากนี้มีการใช้ไวรัสอะดีโนที่สามารถติดเชื้อในทางเดินอาหารแต่ไม่ทำให้เกิดโรคมะเร็งในแคปซูลเพื่อทำเป็นวัคซีนในการป้องกันการติดเชื้อ Ad4 และ Ad7 พบว่าสามารถกระตุ้นให้ร่างกายสร้างภูมิคุ้มกันได้โดยไม่มีอาการผิดปกติเกิดขึ้น^{69,70} นอกจากนี้มีรายงานการใช้วัคซีนป้องกัน Ad4 พบว่าสามารถป้องกันและลดอัตราการเป็นโรคติดเชื้อทางเดินหายใจได้ถึงร้อยละ 50^{71,72}

หลังจากมีการใช้วัคซีนป้องกัน Ad4 พบว่ามีการติดเชื้อ Ad7 ในทางเดินหายใจเพิ่มขึ้น จึงมีการศึกษาวัคซีนป้องกัน Ad7 พบว่ามีความปลอดภัยและสามารถกระตุ้นให้เกิดการสร้างภูมิคุ้มกันได้คล้ายกับวัคซีนป้องกัน Ad4⁷³ และพบว่าการให้วัคซีนที่ป้องกันทั้ง Ad4 และ Ad7 ร่วมกัน ไม่เกิดปัญหาการบวมการสร้างภูมิคุ้มกัน และสามารถลดอัตราการเกิดโรคที่เกิดจาก Ad7 ได้ถึงร้อยละ 95⁷³⁻⁷⁵ นอกจากนี้ได้มีการศึกษาถึงความปลอดภัยและความสามารถในการกระตุ้นภูมิคุ้มกันของวัคซีนป้องกัน Ad21 เนื่องจากพบการระบาดของโรคติดเชื้อ Ad21 ในทหารที่ประเทศสหรัฐอเมริกาและในยุโรป⁷⁶⁻⁷⁹ แต่เนื่องจากการระบาดของ Ad21 ไม่ได้เกิดขึ้นต่อเนื่องเป็นเวลานาน วัคซีนนี้ไม่มีการศึกษาถึงประสิทธิภาพในการป้องกันโรคและไม่เคยได้รับการจดทะเบียนเพื่อใช้¹¹

ในช่วงระหว่างปี ค.ศ.1971-1996 บริษัทไวเอท จำกัด (Wyeth Laboratories Incorporated) ได้ผลิตวัคซีนป้องกันโรคติดเชื้อไวรัสอะดีโนชนิดเชื้อเป็น แบบรับประทาน เม็ดเคลือบ (enteric-coated) มี 2 ชนิด คือ Ad4 (เม็ดสีขาว) และ Ad7 (เม็ดสีเหลือง) แต่ละเม็ดประกอบด้วยเชื้อไวรัสอะดีโนไม่น้อยกว่า 104.5 TCID₅₀ เพาะเลี้ยงโดยใช้ human-diploid fibroblast cells (สายพันธุ์

WI-38) เลี้ยงใน Minimal Essential Medium, Eagle's solution, ยาต้านจุลชีพ (neomycin sulfate, gentamicin sulfate และ amphotericin B), fetal bovine serum และ sodium bicarbonate นอกจากนี้ในเม็ดวัคซีนยังมีส่วนประกอบของ cellulose acetate, phthalate, alcohol, acetone, castor oil, magnesium stearate และ amberlite วัคซีนทั้ง Ad4 และ Ad7 สามารถรับประทานพร้อมกันได้ โดยการกลืน ห้ามเคี้ยว มีข้อบ่งชี้สำหรับหน่วยงานทหารที่มีความเสี่ยงต่อการเป็นโรคทางเดินหายใจเฉียบพลันจากการติดเชื้อไวรัสอะดีโนทั้ง 2 ชนิด

บริษัทไวเอท จำกัด ได้หยุดการผลิตวัคซีนในปี ค.ศ.1996 และหลังจากปี ค.ศ.1999 ก็ไม่มีการจำหน่ายวัคซีนป้องกันไวรัสอะดีโนที่ผลิตโดยบริษัทไวเอท จำกัดอีก

รายละเอียด และส่วนประกอบของวัคซีน

วันที่ 25 กันยายน ค.ศ. 2001 บริษัท Barr Laboratories, Incorporated of Pomona ในรัฐนิวยอร์กได้เซ็นสัญญาในการผลิตวัคซีนป้องกัน Ad4 และ Ad7 จากนั้นบริษัทจึงได้รับเทคโนโลยีการผลิตวัคซีนจากบริษัทไวเอท จำกัด และได้ดำเนินการพัฒนาวัคซีนอย่างต่อเนื่อง

วันที่ 16 มีนาคม ค.ศ. 2011 บริษัท Barr Laboratories ได้รับการอนุมัติให้ผลิตวัคซีนป้องกัน Ad4 และ Ad7 เพื่อใช้ในผู้ที่ปฏิบัติงานในหน่วยงานทหาร วัคซีนนี้ใช้ไวรัสต้นแบบเหมือนกับของบริษัทไวเอท และใช้เซลล์เพาะเลี้ยงชนิดเดียวกัน (WI-38) บริษัทมีการเปลี่ยนแปลงขั้นตอนการผลิตบ้างเล็กน้อย ไม่มีการใช้ยาต้านจุลชีพในระหว่างการขยายพันธุ์ไวรัส นอกจากนี้ในวัคซีนป้องกัน Ad7 ยังได้เปลี่ยนจาก FD&C yellow dye #5 (tartrazine) เป็น FD&C yellow dye #6 เพื่อลดความเสี่ยงที่จะเกิดการแพ้ได้ ลักษณะของวัคซีนยังคงเป็นแบบเม็ดเคลือบ

วิธีเก็บ

วัคซีนควรเก็บรักษาในที่ที่อุณหภูมิระหว่าง 2-8 °ซ. ไม่ควรแช่แข็ง และมีอายุประมาณ 2 ปี หลังจากผลิต

ขนาดและวิธีใช้

โดยการรับประทานจำนวน 2 เม็ด โดยเป็นวัคซีนป้องกัน Ad4 จำนวน 1 เม็ด และวัคซีนป้องกัน Ad7 จำนวน 1 เม็ด แนะนำให้กลืนวัคซีนทั้งเม็ด ไม่ควรเคี้ยวหรือบด เพื่อหลีกเลี่ยงโอกาสที่ไวรัสอะดีโนจะเข้าไปในระบบทางเดินหายใจ

ประสิทธิภาพ

ผู้ที่ได้รับวัคซีนป้องกันโรคติดเชื้อไวรัสอะดีโนชนิดรับประทานสามารถตรวจพบเชื้อไวรัสอะดีโนในอุจจาระได้ประมาณ 4 วันหลังจากได้รับวัคซีน ผู้ที่ได้รับวัคซีนจะสร้าง neutralizing humoral antibody (IgG, IgM และ IgA)⁷⁸ วัคซีนชนิดรับประทานไม่สามารถกระตุ้นการสร้าง secretory IgA ได้ ดังนั้นหลังจากได้รับวัคซีน ผู้รับวัคซีนอาจจะติดเชื้อไวรัสอะดีโนในทางเดินหายใจได้ แต่มักจะไม่มีอาการหรือมีอาการเพียงเล็กน้อย⁸⁰

การใช้วัคซีนในหน่วยงานฝึกทหารใหม่สามารถลดอัตราการเกิดโรคติดเชื้อในทางเดินหายใจเฉียบพลันได้ร้อยละ 50 และลดอัตราการติดเชื้อไวรัสอะดีโนในหน่วยงานได้มากกว่าร้อยละ 90⁸¹ วัคซีนป้องกันทั้ง Ad4 และ Ad7 สามารถให้พร้อมกันได้โดยไม่รบกวนการสร้างภูมิต้านทาน^{74,75,82}

การศึกษาถึงประสิทธิภาพของวัคซีนป้องกันไวรัสอะดีโนจากหลายโรงพยาบาล (multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled study) ในผู้ที่เข้ารับการฝึกทหารใหม่จำนวน 4,040 ราย พบว่าวัคซีนป้องกัน Ad4 มีประสิทธิภาพในการป้องกันโรคติดเชื้อ Ad4 ได้ดี โดยมีประสิทธิภาพ (vaccine efficacy) ประมาณร้อยละ 99.3 ขณะที่ไม่สามารถประเมินประสิทธิภาพของวัคซีนป้องกัน Ad7 ได้ เนื่องจากไม่มีผู้ที่เข้ารับการศึกษาดูแล Ad7 เลยทั้งในกลุ่มที่ได้รับวัคซีนและกลุ่มที่ยาหลอก อย่างไรก็ตามผู้ที่รับวัคซีน Ad7 พบว่าประมาณร้อยละ 93.8 สามารถสร้าง neutralizing antibody ในระดับที่ไม่น้อยกว่า 1:8 ซึ่งถือว่าเป็นระดับที่สามารถป้องกันโรคได้ ขณะที่ผู้ที่รับยาหลอกสามารถสร้าง neutralizing

antibody ในระดับที่ไม่น้อยกว่า 1:8 ได้เพียงร้อยละ 5.3

การสร้างภูมิคุ้มกันต่อ Ad4 ในผู้ที่ติดเชื้อเอชไอวีหลังได้รับวัคซีนต่ำกว่าผู้ที่ไม่ติดเชื้อเอชไอวี⁸³ ส่วนภูมิคุ้มกันต่อ Ad7 ยังไม่มีข้อมูลที่สามารถเปรียบเทียบประสิทธิภาพของวัคซีนได้ระหว่างผู้ติดเชื้อเอชไอวีและผู้ที่ไม่ติดเชื้อเอชไอวี

ปฏิกิริยา

มีการศึกษาถึงความปลอดภัยของวัคซีนป้องกัน Ad4 และ Ad7 เป็นการศึกษาแบบสุ่มโดยใช้ยาหลอกเป็นตัวเปรียบเทียบ (double-blind, randomized, placebo-controlled study) โดยมีผู้รับวัคซีนจำนวน 3,031 ราย และผู้ที่ยาหลอกจำนวน 1,009 ราย ในจำนวนทั้งหมดนี้เป็นเพศชายร้อยละ 63 เพศหญิงร้อยละ 37 ผู้ที่เข้าร่วมการศึกษาทั้งหมดได้เข้าฝึกปฏิบัติขั้นพื้นฐานในหน่วยงานของทหารบกและทหารเรือ มีอายุระหว่าง 17-42 ปี อายุเฉลี่ย 21 ปี ผู้เข้าร่วมในการศึกษานี้ได้รับวัคซีนอื่นร่วมด้วย ทั้งนี้ขึ้นอยู่กับประวัติการได้รับวัคซีนในอดีต

ผู้ที่ได้รับวัคซีนจำนวน 35 ราย (ร้อยละ 1.2) มีปฏิกิริยาไม่พึงประสงค์ที่รุนแรง ซึ่งส่วนมากเกิดภายใน 56 วันหลังได้รับวัคซีน ได้แก่ ปัสสาวะมีเลือดปน (hematuria) ลำไส้อักเสบ (gastroenteritis) ปอดอักเสบหรืออุจจาระมีเลือดปน ขณะที่ผู้ที่ยาหลอกจำนวน 12 ราย (ร้อยละ 1.2) ก็มีปฏิกิริยาไม่พึงประสงค์ที่รุนแรงอย่างน้อย 1 อย่างเช่นกัน ซึ่งส่วนมากเกิดภายใน 56 วันหลังได้รับยาหลอก

วัคซีนป้องกันโรคติดเชื้อไวรัสอะดีโนมีความปลอดภัยมาก ปฏิกิริยาไม่พึงประสงค์ที่ไม่รุนแรง ซึ่งได้แก่ ปวดศีรษะ คัดจมูก เจ็บคอ ไอ ปวดข้อ คลื่นไส้ อาเจียน ท้องเสีย พบได้ทั้งในผู้ที่รับวัคซีนและผู้ที่ยาหลอกในอัตราที่ไม่แตกต่างกัน นอกจากนี้ยังตรวจไม่พบเชื้อไวรัสอะดีโนในอุจจาระของผู้ที่ได้รับวัคซีนหลังจากรับวัคซีนเป็นเวลา 28 วัน

ปัจจุบันยังไม่มีรายงานปฏิกิริยาไม่พึงประสงค์ในผู้ติดเชื้อเอชไอวีที่ได้รับวัคซีนนี้

ข้อบ่งชี้

แนะนำให้ให้วัคซีนป้องกันโรคติดเชื้อไวรัสอะดีโนสำหรับผู้ปฏิบัติงานในหน่วยงานทหารที่มีความเสี่ยงต่อการติดเชื้อและเป็นโรคที่เกิดจากเชื้อไวรัสอะดีโนที่มีอายุระหว่าง 17-50 ปี ในปี ค.ศ.1971 มีการให้วัคซีนแก่ผู้ชายที่เข้ามาฝึกทหารใหม่ในช่วงฤดูหนาว⁶⁷ หลังจากนั้นยังมีการพบการระบาดของโรคติดเชื้อไวรัสอะดีโนในช่วงปลายของฤดูใบไม้ผลิและตอนเริ่มเข้าฤดูใบไม้ร่วง ในปี ค.ศ.1983 กองทัพบกและกองทัพเรือของประเทศสหรัฐอเมริกาจึงมีคำแนะนำให้ใช้วัคซีนนี้ตลอดทั้งปี¹¹ ต่อมาจึงมีคำแนะนำให้ในผู้หญิงที่รับเข้าฝึกใหม่ในหน่วยงานทหารด้วย แต่แนะนำให้หลีกเลี่ยงในหญิงตั้งครรภ์หรือมีโอกาสตั้งครรภ์ในอีก 6 สัปดาห์หลังจากรับวัคซีน

ข้อห้ามและข้อควรระวัง

ผู้ที่มีประวัติแพ้ยา gentamicin sulfate, neomycin sulfate และ amphotericin B นอกจากนั้นสาร FD&C Yellow 5 (tartrazine) ซึ่งเป็นส่วนประกอบในวัคซีนป้องกัน Ad7 ชนิดรับประทานอาจทำให้เกิด bronchial asthma หรือปฏิกิริยาภูมิแพ้ในผู้ที่แพ้สารนี้ นอกจากนั้นยังพบอาการปฏิกิริยาภูมิแพ้ในผู้ป่วยที่มีประวัติแพ้ยาแอสไพริน

วัคซีนนี้มีข้อห้ามใช้ในหญิงตั้งครรภ์ ในระหว่างการศึกษาวิจัยมีหญิงตั้งครรภ์จำนวน 4 รายที่ได้รับวัคซีน แต่ไม่มีรายงานความผิดปกติของทารกในหญิงตั้งครรภ์เหล่านี้ และหญิงตั้งครรภ์ทุกรายให้กำเนิดทารกที่อายุครรภ์ระหว่าง 36-40 สัปดาห์

วัคซีนนี้ยังไม่ได้รับการประเมินถึงประสิทธิภาพและความปลอดภัยในผู้ที่มีปัญหาภูมิคุ้มกันบกพร่อง ผู้ที่ได้รับวัคซีนป้องกันไวรัสอะดีโนอาจมีเชื้อไวรัสออกมาในอุจจาระและสามารถแพร่เชื้อต่อให้ผู้อื่นได้ ดังนั้นผู้ที่ได้รับวัคซีนควรต้องระวังหากสัมผัสใกล้ชิดกับเด็กที่อายุน้อยกว่า 7 ปี หรือผู้ที่มีปัญหาภูมิคุ้มกันบกพร่อง ได้แก่ ผู้ติดเชื้อเอชไอวี ผู้ป่วยโรคมะเร็ง หรือผู้ที่ได้รับยากดภูมิคุ้มกันในช่วง 28 วันหลังได้รับวัคซีน นอกจากนั้นผู้ที่ได้รับวัคซีน

ควรต้องระวังหากสัมผัสใกล้ชิดกับหญิงตั้งครรภ์ในช่วง 28 วันหลังได้รับวัคซีน เนื่องจากอาจเป็นอันตรายต่อทารกในครรภ์หากหญิงตั้งครรภ์ติดเชื้อไวรัสอะดีโน

ข้อพิจารณาด้านการสาธารณสุข

หลังจากมีการใช้วัคซีนป้องกัน Ad4 และ Ad7 ในปี ค.ศ.1971 พบว่าวัคซีนมีประสิทธิภาพดี ได้ประโยชน์ และช่วยลดค่าใช้จ่ายที่ต้องเสียไปกับการรักษาผู้ป่วยจากโรคติดเชื้อไวรัสอะดีโนไปได้อีก^{11,84-86} ในประเทศไทย ยังไม่มีข้อมูลการติดเชื้อไวรัสอะดีโนในหน่วยงานทหาร จึงไม่สามารถพิจารณาถึงความคุ้มค่าของการใช้วัคซีนได้ ข้อมูลทางระบาดวิทยามีความจำเป็นสำหรับการพิจารณาใช้วัคซีนในอนาคต

วัคซีนในอนาคต

Subunit vaccine

ในปี ค.ศ.1963 พบว่า subunit vaccine มีประสิทธิภาพดีในการกระตุ้นภูมิคุ้มกันในสัตว์ทดลอง⁸⁷ มีการทดลองใช้ crystalline hexon และ fiber antigens จากเชื้อ Ad5 ในอาสาสมัคร พบว่าสามารถกระตุ้น neutralizing antibody ได้ดี⁸⁸ หลังจากนั้นยังไม่มีการพัฒนาและวิจัยเพิ่มเติมเกี่ยวกับ subunit vaccine อีก

Recombinant vaccines

ปัจจุบันมีการพัฒนาวัคซีนหลายชนิดโดยอาศัยความก้าวหน้าของชีวโมเลกุล เชื้อไวรัสอะดีโนได้ถูกนำมาดัดต่อทางพันธุกรรมโดยใส่ยีนของเชื้ออื่นๆ เข้าไป ตัวอย่างเช่น วัคซีนป้องกันไวรัสไข้หวัดใหญ่ H5N1 ซึ่งเป็น chimeric วัคซีน⁸⁹

เอกสารอ้างอิง

1. Rowe WP, Huebner RJ, Gilmore LK, Parrott RH, Ward TG. Isolation of a cytopathogenic agent from human adenoids undergoing spontaneous degeneration in tissue culture. *Proc Soc Exp Biol Med.* 1953;84:570-3.
2. Hilleman MR, Werner JH. Recovery of new agent from patients with acute respiratory illness. *Proc Soc Exp Biol Med.* 1954;85:183-8.
3. Johansson ME, Brown M, Hierholzer JC, Thorner A, Ushijima H, Wadell G. Genome analysis of adenovirus type 31 strains from immunocompromised and immunocompetent patients. *J Infect Dis.* 1991;163:293-9.
4. Hierholzer JC. Adenoviruses in the immunocompromised host. *Clin Microbiol Rev.* 1992;5:262-74.
5. Stalder H, Hierholzer JC, Oxman MN. New human adenovirus (candidate adenovirus type 35) causing fatal disseminated infection in a renal transplant recipient. *J Clin Microbiol.* 1977;6:257-65.
6. Hierholzer JC, Wigand R, Anderson LJ, Adrian T, Gold JW. Adenoviruses from patients with AIDS: a plethora of serotypes and a description of five new serotypes of subgenus D (types 43-47). *J Infect Dis.* 1988;158:804-13.
7. Ambinder RF, Burns W, Forman M, Charache P, Arthur R, Beschoner W, et al. Hemorrhagic cystitis associated with adenovirus infection in bone marrow transplantation. *Arch Intern Med.* 1986;146:1400-1.
8. Chany C, Lepine P, Lelong M, Le TV, Satge P, Virat J. Severe and fatal pneumonia in infants and young children associated with adenovirus infections. *Am J Hyg.* 1958;67:367-78.
9. Pingleton SK, Pingleton WW, Hill RH, Dixon

- A, Sobonya RE, Gertzen J. Type 3 adenoviral pneumonia occurring in a respiratory intensive care unit. *Chest*. 1978;73:554-5.
10. Albert MJ. Enteric adenoviruses. Brief review. *Arch Virol*. 1986;88:1-17.
 11. Gaydos CA, Gaydos JC. Adenovirus vaccines in the U.S. military. *Mil Med*. 1995;160:300-4.
 12. Ryan MA, Gray GC, Smith B, McKeehan JA, Hawksworth AW, Malasig MD. Large epidemic of respiratory illness due to adenovirus types 7 and 3 in healthy young adults. *Clin Infect Dis*. 2002;34:577-82.
 13. Barraza EM, Ludwig SL, Gaydos JC, Brundage JF. Reemergence of adenovirus type 4 acute respiratory disease in military trainees: report of an outbreak during a lapse in vaccination. *J Infect Dis*. 1999;17:1531-3.
 14. Hendrix RM, Lindner JL, Benton FR, Monteith SC, Tuchscherer MA, Gray GC, et al. Large, persistent epidemic of adenovirus type 4-associated acute respiratory disease in U.S. army trainees. *Emerg Infect Dis*. 1999;5:798-801.
 15. Erdman DD, Xu W, Gerber SI, Gray GC, Schnurr D, Kajon AE, et al. Molecular epidemiology of adenovirus type 7 in the United States, 1966-2000. *Emerg Infect Dis*. 2002;8:269-77.
 16. Hashido M, Mukoyama A, Sakae K, Tsuzuki H, Yamashita T, Inada T, et al. Molecular and serological characterization of adenovirus genome type 7h isolated in Japan. *Epidemiol Infect*. 1999;122:281-6.
 17. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Acute respiratory disease associated with adenovirus serotype 14--four states, 2006-2007. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2007;56:1181-4.
 18. Olsen SJ, Thamthitawat S, Chantira S, Chitaganpitch M, Fry AM, Simmerman JM, et al. Incidence of respiratory pathogens in persons hospitalized with pneumonia in two provinces in Thailand. *Epidemiol Infect*. 2010;138:1811-22.
 19. Huebner RJ. Clinical importance of new respiratory viruses. *Postgrad Med*. 1958;23:356-9.
 20. Munoz FM, Piedra PA, Demmler GJ. Disseminated adenovirus disease in immunocompromised and immunocompetent children. *Clin Infect Dis*. 1998;27:1194-200.
 21. Leen AM, Rooney CM. Adenovirus as an emerging pathogen in immunocompromised patients. *Br J Haematol*. 2005;128:135-44.
 22. Wesley AG, Pather M, Tait D. Nosocomial adenovirus infection in a paediatric respiratory unit. *J Hosp Infect*. 1993;25:183-90.
 23. Warren D, Nelson KE, Farrar JA, Hurwitz E, Hierholzer J, Ford E, et al. A large outbreak of epidemic keratoconjunctivitis: problems in controlling nosocomial spread. *J Infect Dis*. 1989;160:938-43.
 24. Jernigan JA, Lowry BS, Hayden FG, Kyger SA, Conway BP, Groschel DH, et al. Adenovirus type 8 epidemic keratoconjunctivitis in an eye clinic: risk factors and control. *J Infect Dis*. 1993;167:1307-13.
 25. Hutchinson AK, Coats DK, Langdale LM, Steed LL, Demmler G, Saunders RA. Disinfection of eyelid specula with chlorhexidine gluconate (Hibiclens) after examinations for retinopathy of prematurity. *Arch Ophthalmol*. 2000;118:786-9.
 26. Valenti WM, Hruska JF, Menegus MA, Freeburn MJ. Nosocomial viral infections: III. Guidelines for prevention and control of exanthematous viruses, gastroenteritis viruses, picornaviruses, and uncommonly seen viruses. *Infect Control*. 1981;2:38-49.

27. Singh-Naz N, Brown M, Ganeshanathan M. Nosocomial adenovirus infection: molecular epidemiology of an outbreak. *Pediatr Infect Dis J*. 1993;12:922-5.
28. Fox JP, Brandt CD, Wassermann FE, Hall CE, Spigland I, Kogon A, et al. The virus watch program: a continuing surveillance of viral infections in metropolitan New York families. VI. Observations of adenovirus infections: virus excretion patterns, antibody response, efficiency of surveillance, patterns of infections, and relation to illness. *Am J Epidemiol*. 1969;89:25-50.
29. Cooney MK, Hall CE, Fox JP. The Seattle virus watch. 3. Evaluation of isolation methods and summary of infections detected by virus isolations. *Am J Epidemiol*. 1972;96:286-305.
30. Evans AS. Latent adenovirus infections of the human respiratory tract. *Am J Hyg*. 1958;67:256-66.
31. Lehrich JR, Kasel JA, Rossen RD. Immunoglobulin classes of neutralizing antibody formed after human inoculation with soluble adenoviral antigens. *J Immunol*. 1966;97:654-62.
32. Bell JA, Huebner RJ, Paffenbarger RS, Jr., Rowe WP, Suskind RG, Ward TG. Studies of adenoviruses (APC) in volunteers. *Am J Public Health Nations Health*. 1956;46:1130-46.
33. Ginsberg HS, Moldawer LL, Sehgal PB, Redington M, Kilian PL, Chanock RM, et al. A mouse model for investigating the molecular pathogenesis of adenovirus pneumonia. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1991;88:1651-5.
34. Ginsberg HS, Prince GA. The molecular basis of adenovirus pathogenesis. *Infect Agents Dis*. 1994;3:1-8.
35. Mistchenko AS, Diez RA, Mariani AL, Robaldo J, Maffey AF, Bayley-Bustamante G, et al. Cytokines in adenoviral disease in children: association of interleukin-6, interleukin-8, and tumor necrosis factor alpha levels with clinical outcome. *J Pediatr*. 1994;124:714-20.
36. Huebner RJ, Rowe WP, Chanock RM. Newly recognized respiratory tract viruses. *Annu Rev Microbiol*. 1958;12:49-76.
37. Moffet HL, Siegel AC, Doyle HK. Nonstreptococcal pharyngitis. *J Pediatr*. 1968;73:51-60.
38. Gold R, Wilt JC, Adhikari PK, Macpherson RI. Adenoviral pneumonia and its complications in infancy and childhood. *J Can Assoc Radiol*. 1969;20:218-24.
39. Simila S, Ylikorkala O, Wasz-Hockert O. Type 7 adenovirus pneumonia. *J Pediatr*. 1971;79:605-11.
40. Murtagh P, Cerqueiro C, Halac A, Avila M, Kajon A. Adenovirus type 7h respiratory infections: a report of 29 cases of acute lower respiratory disease. *Acta Paediatr*. 1993;82:557-61.
41. Kajon AE, Larranaga C, Suarez M, Wadell G, Avendano LF. Genome type analysis of Chilean adenovirus strains isolated in a children's hospital between 1988 and 1990. *J Med Virol*. 1994;42:16-21.
42. Bell TM, Steyn JH. Viruses in lymph nodes of children with mesenteric adenitis and intussusception. *Br Med J*. 1962;2:700-2.
43. Bonard EC, Paccaud MF. Abdominal adenovirus and appendicitis. *Helv Med Acta*. 1966;33:164-71.
44. Carmichael GP, Jr., Zahradnik JM, Moyer GH, Porter DD. Adenovirus hepatitis in an immunosup-

pressed adult patient. *Am J Clin Pathol.* 1979;7:352-5.

45. Zahradnik JM, Spencer MJ, Porter DD. Adenovirus infection in the immunocompromised patient. *Am J Med.* 1980;68:725-32.

46. Somervaille TC, Kirk S, Dogan A, Landon GV, Mackinnon S. Fulminant hepatic failure caused by adenovirus infection following bone marrow transplantation for Hodgkin's disease. *Bone Marrow Transplant.* 1999;24:99-101.

47. Chakrabarti S, Collingham KE, Fegan CD, Milligan DW. Fulminant adenovirus hepatitis following unrelated bone marrow transplantation: failure of intravenous ribavirin therapy. *Bone Marrow Transplant.* 1999;23:1209-11.

48. Gorczynska E, Turkiewicz D, Rybka K, Toporski J, Kalwak K, Dyla A, et al. Incidence, clinical outcome, and management of virus-induced hemorrhagic cystitis in children and adolescents after allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2005;11:797-804.

49. Lozinski GM, Davis GG, Krous HF, Billman GF, Shimizu H, Burns JC. Adenovirus myocarditis: retrospective diagnosis by gene amplification from formalin-fixed, paraffin-embedded tissues. *Hum Pathol.* 1994;25:831-4.

50. Henson D, Mufson MA. Myocarditis and pneumonitis with type 21 adenovirus infection. Association with fatal myocarditis and pneumonitis. *Am J Dis Child.* 1971;121:334-6.

51. Kelsey DS. Adenovirus meningoencephalitis. *Pediatrics.* 1978;61:291-3.

52. Carrigan DR. Adenovirus infections in immunocompromised patients. *Am J Med.* 1997 Mar ;102:71-4.

53. Meurman O, Ruuskanen O, Sarkkinen H.

Immunoassay diagnosis of adenovirus infections in children. *J Clin Microbiol.* 1983;18:1190-5.

54. Lennette DA, Eiferman RA. Inhibition of adenovirus replication in vitro by trifluridine. *Arch Ophthalmol.* 1978;96:1662-3.

55. Gavin PJ, Katz BZ. Intravenous ribavirin treatment for severe adenovirus disease in immunocompromised children. *Pediatrics.* 2002;110:e9.

56. Ljungman P. Treatment of adenovirus infections in the immunocompromised host. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2004;23:583-8.

57. Murphy GF, Wood DP, Jr., McRoberts JW, Henslee-Downey PJ. Adenovirus-associated hemorrhagic cystitis treated with intravenous ribavirin. *J Urol.* 1993;149:565-6.

58. Carter BA, Karpen SJ, Quiros-Tejeira RE, Chang IF, Clark BS, Demmler GJ, et al. Intravenous Cidofovir therapy for disseminated adenovirus in a pediatric liver transplant recipient. *Transplantation.* 2002;74:1050-2.

59. Yusuf U, Hale GA, Carr J, Gu Z, Benaim E, Woodard P, et al. Cidofovir for the treatment of adenoviral infection in pediatric hematopoietic stem cell transplant patients. *Transplantation.* 2006;81:1398-404.

60. Doan ML, Mallory GB, Kaplan SL, Dishop MK, Schechter MG, McKenzie ED, et al. Treatment of adenovirus pneumonia with cidofovir in pediatric lung transplant recipients. *J Heart Lung Transplant.* 2007;26:883-9.

61. Neofytos D, Ojha A, Mookerjee B, Wagner J, Filicko J, Ferber A, et al. Treatment of adenovirus disease in stem cell transplant recipients with cidofovir. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2007;13:74-81.

62. Saquib R, Melton LB, Chandrakantan A, Rice KM, Spak CW, Saad RD, et al. Disseminated

adenovirus infection in renal transplant recipients: the role of cidofovir and intravenous immunoglobulin. *Transpl Infect Dis.* 2010;12:77-83.

63. Dagan R, Schwartz RH, Insel RA, Menegus MA. Severe diffuse adenovirus 7a pneumonia in a child with combined immunodeficiency: possible therapeutic effect of human immune serum globulin containing specific neutralizing antibody. *Pediatr Infect Dis.* 1984;3:246-51.

64. Briassoulis G, Papadopoulos G, Zavras N, Pailopoulos V, Hatzis T, Thanopoulos V. Cardiac troponin I in fulminant adenovirus myocarditis treated with a 24-hour infusion of high-dose intravenous immunoglobulin. *Pediatr Cardiol.* 2000;21:391-4.

65. Hilleman MR, Greenberg JH, Warfield MS, Anderson SA, Glabere RR. Second field evaluation of bivalent Types 4 and 7 adenovirus vaccine. *AMA Arch Intern Med.* 1958;102:428-36.

66. Sherwood RW, Buescher EL, Nitz RE, Cooch JW. Effects of adenovirus vaccine on acute respiratory disease in U.S. Army recruits. *JAMA.* 1961;178:1125-7.

67. Top FH, Jr. Control of adenovirus acute respiratory disease in U.S. Army trainees. *Yale J Biol Med.* 1975;48:185-95.

68. Hitchcock G, Tyrrell DA, Bynoe ML. Vaccination of man with attenuated live adenovirus. *J Hyg (Lond).* 1960;58:277-82.

69. Couch RB, Chanock RM, Cate TR, Lang DJ, Knight V, Huebner RJ. Immunization with Types 4 and 7 Adenovirus by Selective Infection of the Intestinal Tract. *Am Rev Respir Dis.* 1963;88(Suppl):394-403.

70. Chanock RM, Ludwig W, Heubner RJ, Cate TR, Chu LW. Immunization by selective infection with type 4 adenovirus grown in human diploid tissue

cultures. I. Safety and lack of oncogenicity and tests for potency in volunteers. *JAMA.* 1966;195:445-52.

71. Edmondson WP, Purcell RH, Gundelfinger BF, Love JW, Ludwig W, Chanock RM. Immunization by selective infection with type 4 adenovirus grown in human diploid tissue culture. II. specific protective effect against epidemic disease. *JAMA.* 1966; 195:453-9.

72. Pierce WE, Rosenbaum MJ, Edwards EA, Peckinpaugh RO, Jackson GG. Live and inactivated adenovirus vaccines for the prevention of acute respiratory illness in naval recruits. *Am J Epidemiol.* 1968;87:237-46.

73. Top FH, Jr., Grossman RA, Bartelloni PJ, Segal HE, Dudding BA, Russell PK, et al. Immunization with live types 7 and 4 adenovirus vaccines. I. Safety, infectivity, antigenicity, and potency of adenovirus type 7 vaccine in humans. *J Infect Dis.* 1971;124:148-54.

74. Top FH, Jr., Buescher EL, Bancroft WH, Russell PK. Immunization with live types 7 and 4 adenovirus vaccines. II. Antibody response and protective effect against acute respiratory disease due to adenovirus type 7. *J Infect Dis.* 1971;124:155-60.

75. Top FH, Jr., Dudding BA, Russell PK, Buescher EL. Control of respiratory disease in recruits with types 4 and 7 adenovirus vaccines. *Am J Epidemiol.* 1971;94:142-6.

76. Van Der Veen J, Dijkman JH. Association of type 21 adenovirus with acute respiratory illness in military recruits. *Am J Hyg.* 1962;76:149-59.

77. Dudding BA, Bartelloni PJ, Scott RM, Top FH, Jr., Russell PK, Buescher EL. Enteric immunization with live adenovirus type 21 vaccine. I. Tests for safety, infectivity, immunogenicity, and potency in volunteers. *Infect Immun.* 1972;5:295-9.

78. Scott RM, Dudding BA, Romano SV, Russell PK. Enteric immunization with live adenovirus type 21 vaccine. II. Systemic and local immune responses following immunization. *Infect Immun.* 1972;5:300-4.
79. Takafuji ET, Gaydos JC, Allen RG, Top FH, Jr. Simultaneous administration of live, enteric-coated adenovirus types 4, 7 and 21 vaccines: safety and immunogenicity. *J Infect Dis.* 1979;140:48-53.
80. Smith TJ, Buescher EL, Top FH, Jr., Altemeier WA, McCown JM. Experimental respiratory infection with type 4 adenovirus vaccine in volunteers: clinical and immunological responses. *J Infect Dis.* 1970;122:239-48.
81. Peckinpugh RO, Pierce WE, Rosenbaum MJ, Edwards EA, Jackson GG. Mass enteric live adenovirus vaccination during epidemic ARD. *JAMA.* 1968;205:75-80.
82. Gooch WM, 3rd, Mogabgab WJ. Simultaneous oral administration of live adenovirus types 4 and 7 vaccines. Protection and lack of emergence of other types. *Arch Environ Health.* 1972;25:388-94.
83. Rhoads JL, Bix DL, Wright DC, Brundage JF, Brandt BL, Redfield RR, et al. Safety and immunogenicity of multiple conventional immunizations administered during early HIV infection. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 1991;4:724-31.
84. Collis PB, Dudding BA, Winter PE, Russell PK, Buescher EL. Adenovirus vaccines in military recruit populations: a cost-benefit analysis. *J Infect Dis.* 1973;128:745-52.
85. Howell MR, Nang RN, Gaydos CA, Gaydos JC. Prevention of adenoviral acute respiratory disease in Army recruits: cost-effectiveness of a military vaccination policy. *Am J Prev Med.* 1998;14:168-75.
86. Hyer RN, Howell MR, Ryan MA, Gaydos JC. Cost-effectiveness analysis of reacquiring and using adenovirus types 4 and 7 vaccines in naval recruits. *Am J Trop Med Hyg.* 2000;62:613-8.
87. Wilcox WC, Ginsberg HS. Production of Specific Neutralizing Antibody with Soluble Antigens of Type 5 Adenovirus. *Proc Soc Exp Biol Med.* 1963;114:37-42.
88. Couch RB, Kasel JA, Perreira HG, Haase AT, Knight V. Induction of immunity in man by crystalline adenovirus type 5 capsid antigens. *Proc Soc Exp Biol Med.* 1973;143:905-10.
89. Gao W, Soloff AC, Lu X, Montecalvo A, Nguyen DC, Matsuoka Y, et al. Protection of mice and poultry from lethal H5N1 avian influenza virus through adenovirus-based immunization. *J Virol.* 2006;80:1959-64.

