J Med Biosci Vol. 3 No. 2 July - December 2021;109-117 DOI: 10.14456/J Med Biosci.2021.XX

Review article

Elizabethkingia anophelis: a real threat of serious infection from *Elizabethkingia*

Tithawan Chayananpiboon*

Department of Microbiology, King Chulalongkorn Memorial Hospital, The Thai Red Cross Society, Bangkok, Thailand

Abstract

Elizabethkingia anophelis was first discovered in midgut adult mosquitoes and become the most common species cause of serious infection in humans over the past decade after the reclassification of genus *Elizabethkingia*. This can cause a sepsis in adults and children and neonatal meningitis. Moreover, *E. anophelis* has been caused of three large-scale outbreaks, including first outbreak occurred in Singapore and two more places founded in Midwest of United States. The identification of *E. anophelis* by biochemical is challenging to be successful in species level. Several studies demonstrated that *E. anophelis* has usually been misidentified as *E. meningoceptica*. In addition, there are few studies of antimicrobial susceptibility test of *E. anophelis*. Nowadays, the new modern technology led to high accuracy identification of *E. anophelis*. Thus, a real incident of infection caused by *E. anophelis* has been revealed. This study highlights the epidemiology, transmission, and pathogenicity of *E. anophelis* that should be known and understood for monitoring and preventing of serious infection and outbreaks.

Keywords: *Elizabethkingia*, *E. anophelis*.

***Correspondence to: Tithawan Chayananpiboon,** Department of Microbiology, King Chulalongkorn Memorial Hospital, Thai Red Cross Society, Bangkok 10330, Thailand.
E-mail: wipawan_choo@hotmail.com
Received: May 4, 2021
Revised: June 22, 2021
Accepts: July 2, 2021

บทฟื้นฟูวิชาการ

Elizabethkingia anophelis: ภัยคุกคามที่แท้จริงของโรคติดเชื้อรุนแรงจากกลุ่ม *Elizabethkingia*

ฐิตาวรรณ ชยานันต์พิบูล

ฝ่ายจุลชีววิทยา โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ สภากาชาดไทย กรุงเทพมหานคร

บทคัดย่อ

จากการจัดแบ่งกลุ่มเชื้อจีนัส *Elizabethkingia* ขึ้นใหม่ในระยะเวลา 10 ปีที่ผ่านมา และมีการพบเชื้อ *Elizabethkingia anophelis* ครั้งแรกในกระเพาะอาหารของยุง จากนั้นมีรายงานต่อมาว่าเชื้อ *E. anophelis* เป็นสาเหตุสำคัญในการทำให้เกิดการติดเชื้อในกระแสเลือดทั้งในผู้ใหญ่และในเด็กและยังทำให้เกิดเยื่อหุ้มสมองอักเสบในทารกแรกเกิด นอกจากนี้พบการระบาดของเชื้อ *E. anophelis* ในวงกว้างอย่างน้อย 3 แห่ง การระบาดใหญ่แห่งแรกเกิดขึ้นที่ประเทศสิงคโปร์ และแหล่งการระบาดใหญ่อีกสองแห่งเกิดขึ้นแถบตะวันตกกลางของประเทศสหรัฐอเมริกา จากรายงานหลายการศึกษาพบว่าเชื้อ *E. anophelis* เป็นเชื้อที่พบมากที่สุดในจีนัส *Elizabethkingia* และการวินิจฉัยจนถึงระดับสปีชีส์โดยใช้สารชีวเคมีค่อนข้างขาดความแม่นยำ การใช้เทคโนโลยีสมัยใหม่ในการวินิจฉัยช่วยให้รายงานผลการวิเคราะห์เชื้อนี้ได้อย่างแม่นยำขึ้น การศึกษาความไวของเชื้อ *E. anophelis* ต่อสารต้านจุลชีพยังมีการศึกษาอยู่น้อยมาก นอกจากนี้ความรู้เกี่ยวกับระบาดวิทยา การแพร่กระจายของเชื้อตลอดจนความรู้ความเข้าใจในการก่อให้เกิดพยาธิสภาพของโรคยังมีข้อมูลที่จำกัด และมีความจำเป็นจะต้องศึกษาค้นหาข้อมูลดังกล่าวเพิ่มขึ้นเพื่อการเฝ้าระวังการติดเชื้อ *E. anophelis*

คำสำคัญ: เชื้อจีนัส *Elizabethkingia*, เชื้อ *E. anophelis*.

การจัดแบ่งกลุ่ม (taxonomy)

Elizabethkingia จัดอยู่ในกลุ่ม obligate aerobic bacteria โดยจัดอยู่ใน family *Flavobacteriaceae* และจัดอยู่ในกลุ่ม *Chryseobacterium* ในปีพ.ศ. 2548 เชื้อจีนัส *Elizabethkingia* ถูกค้นพบโดย Kim KK. และคณะ[1] ซึ่งจากการศึกษาแบบแผนทางพันธุกรรมโดยการใช้ 16S rRNA sequencing พบว่า 16S rRNA ของเชื้อ *C. menigocepticum* และเชื้อ *C. miricola* มีความคล้ายคลึงกัน กับเชื้อจีนัส *Chryseobacterium* ที่ร้อยละ 31 - 35 เท่านั้น ดังนั้นเชื้อทั้งสองชนิดนี้จึงถูกจัดจีนัสใหม่เป็นจีนัส *Elizabethkingia* ได้แก่ *E. meningoceptica* และ *E. miricola* โดยเชื้อทั้งสองชนิดเป็นเชื้อที่ก่อให้เกิดโรคในคน [2] เชื้อในจีนัส *Elizabethkingia* เป็นเชื้อกลุ่ม gram-negative bacilli, non-motile สามารถสร้างเอนไซม์ catalase และสร้าง cytochrome C จึงให้ผล oxidase เป็นบวก เชื้อในจีนัสนี้สามารถใช้กรดอะมิโน tryptophan จึงให้ผล indole เป็นบวก ต่อมาปีพ.ศ. 2554 Kämpfer P. และคณะ[3] ได้รายงานครั้งแรกถึงการค้นพบเชื้อ *E. anophelis* ซึ่งพบในกระเพาะอาหารของยุง *Anopheles gambiae* โดยพบว่า *E. anophelis* มีแบบแผนทางพันธุกรรมที่คล้ายกันกับ *E. meningoceptica* โดยมี 16S rRNA ที่มีความคล้ายคลึงกันกับ *E. meningoceptica* ถึงร้อยละ 98.2

ความสำคัญทางคลินิก

ประวัติความเป็นมา

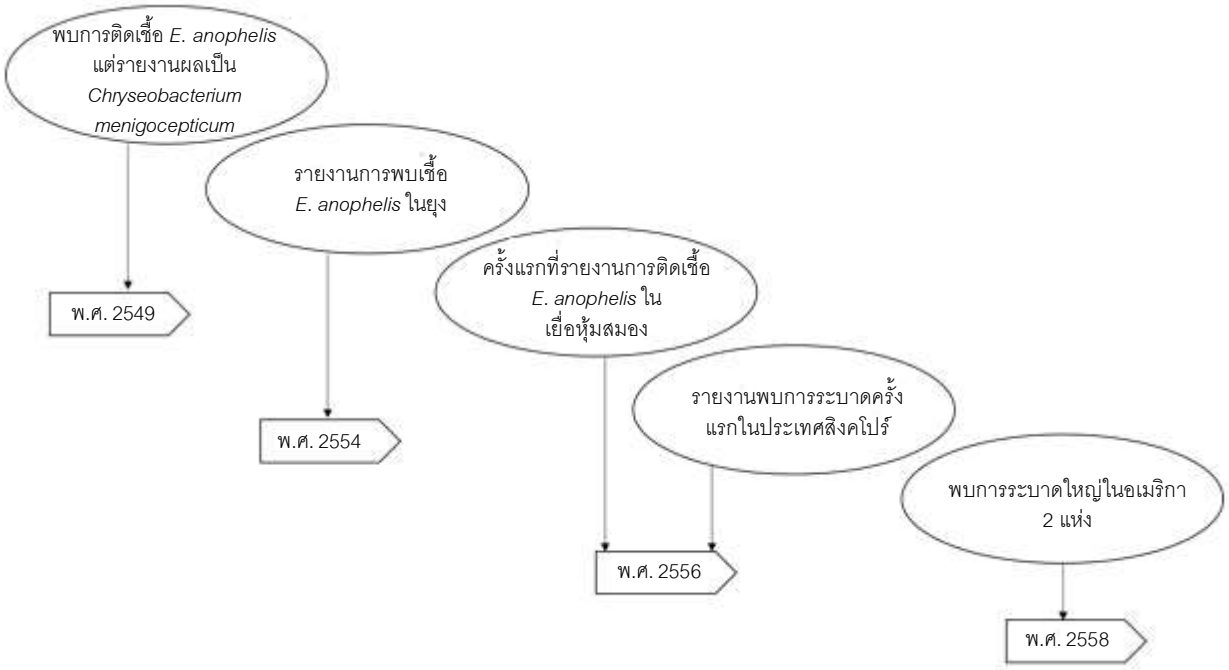
เชื้อ *E. anophelis* ถูกพบครั้งแรกในยุงตัวเต็มวัยจำนวน 40 ตัว ในปีพ.ศ. 2554 โดย Kämpfer P. และคณะ[3] ต่อมาในปีพ.ศ. 2556 ได้มีรายงานการติดเชื้อในคนเป็นครั้งแรกเกิดขึ้นโดย Frank T. และคณะ[4] ซึ่งพบในทารกแรกเกิดเพศหญิงที่มีอายุเพียง 8 วัน ในสาธารณรัฐแอฟริกากลาง โดยเชื้อดังกล่าวทำให้เกิดเยื่อหุ้มสมองอักเสบในทารกแรกเกิด และเกิดจากการติดเชื้อภายในโรงพยาบาล (nosocomial infection) อาการที่พบคือมีไข้อุณหภูมิ 38.5 ^{O} C ภายใน 3 วัน มีการใส่ท่อและใส่สายช่วยหายใจ เมื่อทำการเจาะน้ำไขสันหลัง (cerebrospinal fluid, CSF) ย้อมสีแกรมพบ gram-negative bacilli โดยทำการวินิจฉัยเชื้อในครั้งแรกโดย API 20NE ได้ผลการวินิจฉัยเชื้อเป็น *E. meningoceptica* และต่อมาได้ทำการตรวจยืนยันด้วย 16S rRNA gene sequencing ได้ผลการตรวจเป็น *E. anophelis* ในปีพ.ศ. 2549 Bobossi-Serengbe G. และคณะ[5] ได้ทำการตรวจวินิจฉัยเชื้อในผู้ป่วยโดยวิธีตรวจหาลำดับเบส (sequencing) ผลที่ *E. anophelis* เช่นกัน

นอกจากนี้มีรายงานการพบเชื้อ *E. anophelis* ซึ่งก่อให้เกิดการติดเชื้อในผู้ป่วยแบบ invasive case ในประเทศสิงคโปร์ ฮ่องกง ไต้หวัน และสหราชอาณาจักร พบว่าถูกวินิจฉัยเป็น *E. meningoceptica* ในช่วงแรกโดยการใช้น้ำยา commercial kit เช่น Vitek II GN และ MALDI-TOF [6 - 8] เชื้อ *E. anophelis* พบมีการระบาดครั้งแรกเกิดขึ้นในปีพ.ศ. 2555 ในประเทศสิงคโปร์โดยพบในผู้ป่วยจำนวน 5 ราย ซึ่งตรวจพบเชื้อ *E. anophelis* ในผู้ป่วยนานเกิน 3 สัปดาห์ [9] และจากการสำรวจของ ศูนย์ควบคุมและป้องกันโรค (Centers for Disease Control and Prevention, CDC) ระหว่างปีพ.ศ. 2558 - 2559 พบการระบาดของเชื้อ *E. anophelis* ในแถบรัฐวิสคอนซิน มิชิแกน และอิลลินอยส์ของประเทศสหรัฐอเมริกา[10] โดยเส้นเวลา (timeline) การอุบัติและการระบาดของเชื้อดังแสดงโดยรูปที่ 1 โดยดัดแปลงจาก Janda JM. และคณะ[11]

ความสำคัญในการก่อโรค

เชื้อ *E. anophelis* ก่อให้เกิดการติดเชื้อแบบแพร่กระจายที่รุนแรง โดยเชื้อดังกล่าวทำให้เกิดการติดเชื้อในกระแสเลือด และเยื่อหุ้มสมองอักเสบในทารกแรกเกิด นอกจากนี้ยังก่อให้เกิดการติดเชื้อในผู้ป่วยมะเร็ง เบาหวาน และ ผู้ป่วยโรคปอดอุดกั้นเรื้อรัง (chronic obstructive pulmonary disease, COPD)[4, 6, 9, 12] แม้ว่าอุบัติการณ์การติดเชื้อ *E. anophelis* พบในจำนวนที่น้อย แต่พบว่าอัตราการตายของผู้ป่วยจากการติดเชื้อดังกล่าวสูงถึงร้อยละ 24.0 - 30.0 [6, 11, 12]

จากการศึกษาของ Lau SKP. และคณะในปีพ.ศ. 2559 โดยศึกษาในเชื้อ *E. anophelis* ที่ทำให้เกิดการติดเชื้อในกระแสเลือดจากโรงพยาบาลจำนวน 5 แห่งของฮ่องกง ในปีพ.ศ. 2547 - 2556 จำนวน 17 ราย พบว่าจำนวนร้อยละ 88 ที่พบเชื้อดังกล่าวนั้นแพทย์ลงความเห็นว่ามีความสำคัญทางคลินิก โดยพบว่าผู้ป่วยร้อยละ 29 ได้รับการวินิจฉัยเป็นโรคปอดอักเสบ ซึ่งเป็นลักษณะการก่อโรคที่พบได้บ่อยที่สุด รองลงมาคือการติดเชื้อในกระแสเลือด ซึ่งเกิดจากการใส่ท่อหรือสายสวนจำนวนร้อยละ 24 และพบจำนวนร้อยละ 18 ที่ทำให้เกิดโรคเยื่อหุ้มสมองอักเสบในทารกแรกเกิด โดยกว่าร้อยละ 80 ของผู้ติดเชื้อ *E. anophelis* เกิดขึ้นในขณะพักรักษาตัวในโรงพยาบาล ขณะที่พบเพียงร้อยละ 20 เท่านั้นที่เกิดจากการติดเชื้อในชุมชน [6, 11]



รูปที่ 1. แสดงเส้นเวลา (timeline) ของการอุบัติของเชื้อและการระบาดของเชื้อ *E. anophelis*

การระบาดของเชื้อ

ในรายงานปีพ.ศ. 2556 พบการระบาดของเชื้อ *E. anophelis* ครั้งแรกในประเทศสิงคโปร์ ในผู้ป่วยวิกฤติจำนวน 5 ราย ซึ่งนอนพักรักษาตัวอยู่ในโรงพยาบาลนานเกิน 3 สัปดาห์ โดยในระยะแรกที่พบเชื้อผู้ป่วยได้รับการวินิจฉัยว่ามีเชื้ออยู่ในร่างกายแต่ไม่ปรากฏอาการ (colonization) แต่สุดท้ายพบว่าผู้ป่วยจำนวน 2 รายพบการติดเชื้อในกระแสเลือดโดยเชื้อ *E. anophelis* และเสียชีวิตในที่สุด[9, 11]

ต่อมาระหว่างปีพ.ศ. 2558 - 2559 ศูนย์ควบคุมและป้องกันโรค CDC ได้พบการระบาดของเชื้อ *E. anophelis* ในตะวันตกกลางของประเทศสหรัฐอเมริกา[10] โดยพบในผู้ป่วยทั้งหมด 65 ราย ผู้ป่วยจำนวน 63 รายพบในรัฐวิสคอนซิน ส่วนอีก 2 รายที่เหลือพบในรัฐมิชิแกนและอิลลินอยส์ พบว่าส่วนใหญ่ของเชื้อ *E. anophelis* ที่พบนั้นทำให้เกิดการติดเชื้อในกระแสเลือด โดยพบเชื้อดังกล่าวก่อโรคในระบบทางเดินหายใจหรือน้ำไขข้อได้จำนวนเล็กน้อย และมักจะเป็นผู้ป่วยที่มีอายุมากกว่า 65 ปี หรือมีโรคร้ายประจำตัวได้แก่โรค COPD โรคเบาหวาน และโรคแผลเปื่อยเรื้อรัง [11] ต่อมาในปีพ.ศ. 2559 ได้มีการศึกษาแบบแผนทางพันธุกรรมด้วยวิธี pulsed-field gel electrophoresis (PFGE) และ whole genome sequencing (WGS) เชื้อที่พบในผู้ป่วยจำนวน 9 รายที่แยกได้ในระหว่างปี 2557-2559 โดยหน่วยงานสาธารณสุขของรัฐอิลลินอยส์ [13] พบว่ามีแบบแผนทางพันธุกรรมที่สัมพันธ์กัน ล่าสุดในปีพ.ศ. 2561 มีรายงานการระบาดของเชื้อ *E. anophelis* ในหอผู้ป่วยวิกฤติเด็กของโรงพยาบาลหญิงและเด็กในประเทศสิงคโปร์โดย Yung CF. และคณะ[14] ซึ่งพบการติดเชื้อ *E. anophelis* ในผู้ป่วยเด็กจำนวน 3 ราย และในครั้งนี้ได้ทำการหาแหล่งระบาดของเชื้อซึ่งพบว่าเชื้อดังกล่าวเกิดจากการปนเปื้อนเชื้อในน้ำประปาซึ่งผู้ปฏิบัติงานใช้ในการล้างมือ

ระบาดวิทยา

การติดต่อหรือการแพร่กระจายของเชื้อ *E. anophelis* พบว่ามีข้อมูลน้อยมาก การระบาดครั้งแรกของเชื้อ *E. anophelis* พบในประเทศสิงคโปร์ ซึ่งเป็นการระบาดในวงแคบและการระบาดในแถบตะวันตกกลางของสหรัฐอเมริกาก็ไม่ได้ให้ข้อมูลการเกี่ยวกับแพร่กระจาย และการติดต่อของเชื้อไว้[11] อย่างไรก็ตามความจริงที่ปรากฏเกี่ยวกับเชื้อ *E. anophelis* คือ เป็นเชื้อที่พบในกระเพาะอาหารของยุง *Anopheles* และสามารถพบการติดเชื้อในเยื่อหุ้มสมองของทารกแรกเกิดในประเทศสาธารณรัฐแอฟริกา จึงมีความเป็นไปได้ว่าเชื้อดังกล่าวสามารถติดต่อโดยมียุงเป็นพาหะ[6, 11, 15] และนอกจากนี้มีผู้ป่วยเด็ก 1 รายที่ติดเชื้อในเยื่อหุ้มสมองโดยพบว่าได้รับเชื้อดังกล่าวจากแม่ ซึ่งเกิดการติดเชื้อดังกล่าวในถุงน้ำคร่ำ[7] และในปีพ.ศ. 2561 พบรายงานการระบาดของเชื้อ *E. anophelis* อีกครั้ง โดยครั้งนี้

พบว่าการแพร่กระจายและการติดต่อของเชื้อเกิดจากเชื้อปนเปื้อนในน้ำประปาที่ผู้ปฏิบัติงานใช้ล้างมือ และเชื้อแพร่กระจายโดยมือของผู้ปฏิบัติงาน [14]

จุลชีววิทยา

อุบัติการณ์ความชุกของเชื้อ *E. anophelis*

จากการศึกษาเชื้อจีนัส *Elizabethkingia* ซึ่งเคยวินิจฉัยว่าเป็นเชื้อ *E. meningoceptica* ของผู้ป่วยที่ติดเชื้อในกระแสเลือดในระหว่างปีพ.ศ. 2547 - 2556 จำนวน 21 ราย โดยการใช้ 16S rRNA พบว่าเป็นเชื้อ *E. anophelis* จำนวน 17 สายพันธุ์คิดเป็นร้อยละ 81[6] เช่นเดียวกันกับการศึกษาของ Han MS. และคณะ[16] ซึ่งทำการศึกษาเชื้อ *Elizabethkingia* spp. จากสิ่งส่งตรวจต่าง ๆ ของผู้ป่วยระหว่างปีพ.ศ. 2552 - 2558 จำนวน 86 สายพันธุ์ พบว่าเป็นเชื้อ *E. anophelis* 51 สายพันธุ์คิดเป็นร้อยละ 59.0 นอกจากนี้หน่วยงานสาธารณสุขของรัฐอิลลินอยส์ได้ทำการนำเชื้อจากสิ่งแวดล้อมระหว่างปีพ.ศ. 2555 - 2556 ที่มีรายงานการระบาดและเดิมวินิจฉัยเชื้อได้เป็น *E. meningoceptica* นำกลับมาทำการวินิจฉัยซ้ำพบว่าเป็นเชื้อ *E. anophelis* [11, 13] และล่าสุด Lee YL. และคณะ [17] ได้นำเชื้อของผู้ป่วยที่รายงานโดยห้องปฏิบัติการว่า *Elizabethkingia* spp. ตั้งแต่ปีพ.ศ. 2558 - 2562 จำนวน 59 สายพันธุ์ มาทำการศึกษาโดย 16S rRNA พบเป็นเชื้อ *E. anophelis* จำนวน 39 สายพันธุ์ คิดเป็นร้อยละ 66.1 จากข้อมูลศึกษาข้างต้นพบเชื้อ *E. anophelis* มีอุบัติการณ์ความชุกสูงที่สุดของเชื้อกลุ่ม *Elizabethkingia*

คุณลักษณะของเชื้อ *E. anophelis* ทางห้องปฏิบัติการ

การใช้สารชีวเคมีเพื่อวินิจฉัยเชื้อ *E. anophelis* ออกจาก *Elizabethkingia* spp. พบว่าค่อนข้างยากและยังไม่แพร่หลาย [11, 18] โดยทั่วไปเชื้อ *E. anophelis* เป็นเชื้อกลุ่ม non-fermenting bacilli ให้ผลบวกกับการทดสอบ oxidase, catalase, indole และ ONPG [1] มีรายงานการแยกวินิจฉัยเชื้อ *E. anophelis* และ *E. meningoceptica* โดยทดสอบการสร้างกรดในน้ำตาล cellobiose [19] แต่จากการศึกษาต่อมาพบว่าสายพันธุ์ของเชื้อ *E. anophelis* ส่วนใหญ่ที่พบไม่มีการสร้างกรดจากน้ำตาล cellobiose [7] ดังนั้นการศึกษาเพิ่มเติมจึงมีความจำเป็นอย่างยิ่งในการที่จะแยกวินิจฉัยคุณลักษณะของเชื้อโดยสารชีวเคมี

การวินิจฉัยในระดับสปีชีส์

การใช้ commercial kit ซึ่งได้แก่ Vitek II GN, API 20E และ API 20NE ในการแยกวินิจฉัยเชื้อ *E. anophelis* พบว่าส่วนใหญ่จะให้ผลการตรวจวินิจฉัยเป็น *E. meningoceptica* [6, 7, 15, 16] โดยจะให้ความแม่นยำแค่ในระดับจีนัสเท่านั้น

นอกจากนี้การวินิจฉัยโดยใช้เครื่อง Matrix-assisted laser desorption/ionization time-of-flight mass spectrometer (MALDI-TOF MS) ซึ่งเป็นเครื่องวิเคราะห์อัตโนมัติ พบว่าสามารถให้การวินิจฉัยเชื้อ *E. anophelis* ด้วยความเชื่อมั่นที่สูง ในปีพ.ศ. 2560 มีรายงานบางเครื่องตรวจวิเคราะห์ดังกล่าวก็ยังขาดฐานข้อมูลของเชื้อจีนัส *Elizabethkingia* spp.[2] อย่างไรก็ตามเครื่องตรวจวิเคราะห์อัตโนมัติ MALDI-TOF MS ที่ใช้อย่างแพร่หลายในท้องตลาด เช่น MS Vitek และ MALDI Biotyper® ณ ปัจจุบันมีฐานข้อมูลของเชื้อ *E. anophelis* อยู่ในระบบ การวิเคราะห์ทำให้สามารถวินิจฉัยเชื้อดังกล่าวได้

แบบแผนทางพันธุกรรม

การศึกษาแบบแผนทางพันธุกรรมมีความสำคัญที่ทำให้สามารถเข้าใจถึงความหลากหลายทางพันธุกรรมของเชื้อ *E. anophelis* และยังสามารถใช้ในการเฝ้าติดตามการระบาดของเชื้อ เทคนิคที่ใช้ในการศึกษาแบบแผนทางพันธุกรรมได้แก่ เทคนิค PFGE, multilocus sequence typing (MLST) และ WGS เทคนิค PFGE ด้วยการใช้ DNA restriction endonuclease *Xba*I ถูกนำมาใช้ศึกษาแบบแผนทางพันธุกรรมของเชื้อ *E. anophelis* [6] เทคนิค PFGE ยังถูกนำมาใช้ในการแยกความแตกต่างทางพันธุกรรมของเชื้อ *E. anophelis* ที่มีกลุ่มการระบาดในรัฐวิสคอนซินและรัฐอิลลินอยส์[6]

นอกเหนือจากเทคนิค PFGE แล้ว Breurec S. และคณะได้นำเทคนิค high-resolution core genome (cgMLST) มาวิเคราะห์การระบาดและระบุการติดต่อของเชื้อจากแม่สู่ลูก[20] ต่อมาเทคนิค WGS ได้ถูกนำมาใช้เพื่อเปรียบเทียบจำนวน single nucleotide polymorphisms (SNPs) ระหว่างเชื้อที่มีแบบแผนทางพันธุกรรมที่สัมพันธ์กันหรือไม่สัมพันธ์กัน [8] การระบาดของเชื้อที่มีแบบแผนทางพันธุกรรมที่สัมพันธ์กันจะพบความต่างของ SNPs เพียงเล็กน้อยถึงปานกลาง (30 - 200) แต่หากเชื้อมีแบบแผนทางพันธุกรรมที่ไม่สัมพันธ์กันก็จะพบความแตกต่างของ SNPs

เป็นจำนวนมาก (> 8,000) การใช้เทคนิค WGS ร่วมกับเทคนิค PFGE ในกลุ่มเชื้อที่ระบาดของรัฐวิสคอนซินและรัฐอิลลินอยส์ทำให้พบว่ามีการติดเชื้อดังกล่าวเป็นครั้งคราวมากกว่าเป็นแหล่งการระบาด[11, 13]

การรักษาการติดเชื้อ *E. anophelis*

จากรายงานการระบาดของเชื้อ *E. anophelis* ปีพ.ศ. 2556 ในหอผู้ป่วยวิกฤติ ประเทศสิงคโปร์ ยาที่ใช้รักษาผู้ป่วยที่ติดเชื้อ *E. anophelis* ได้แก่ ยา piperacillin/tazobactam, cotrimoxazole หรือ levofloxacin ซึ่งมีทั้งการใช้ยาชนิดเดียวและใช้ยาเหล่านี้ร่วมกัน โดยการฉีดเข้าเส้นเลือดดำของผู้ป่วย[9] และจากรายงานปีเดียวกันการรักษาผู้ป่วยทารกแรกเกิดอายุ 8 วัน ที่ติดเชื้อในเยื่อหุ้มสมองในประเทศสาธารณรัฐแอฟริกากลาง มีการรักษาด้วยยา ceftriaxone ร่วมกับยา gentamicin โดยการฉีดเข้าเส้นเลือดดำเช่นกัน แต่หลังจากทราบผลการวินิจฉัย และการทดสอบความไวต่อยาต้านจุลชีพของเชื้อโดยพบว่าเป็นเชื้อ *E. meningoceptica* ซึ่งวินิจฉัยยืนยันภายหลังว่าเป็นเชื้อ *E. anophelis* เชื้อดังกล่าวดื้อต่อยากลุ่มกลุ่ม β-lactams ทุกตัว จึงได้เปลี่ยนยาที่ใช้ในการรักษาใหม่เป็น ampicillin และ gentamicin ผู้ป่วยสามารถกลับไปพักรักษาตัวที่บ้านได้หลังจากที่พักรักษาภายในโรงพยาบาลนาน 11 วัน แต่ใน 1 เดือนต่อมาผู้ป่วยก็เสียโดยไม่ทราบสาเหตุที่แน่ชัด[4] รายงานปีพ.ศ. 2563 ประเทศอินเดีย พบผู้ป่วยทารกแรกเกิดแรกเกิดอายุ 11 วัน มีอาการติดเชื้อในกระแสเลือดและเยื่อหุ้มสมองอักเสบ แพทย์ทำการรักษาโดยการให้ยา gentamicin 16 mg ทางเส้นเลือดดำทุกวันร่วมกับการให้ยา ampicillin 300 mg ทางเส้นเลือดทุก 8 ชั่วโมง แต่หลังจากทราบผลการวินิจฉัยเชื้อและการทดสอบความไวต่อยาต้านจุลชีพของเชื้อ ซึ่งวิเคราะห์โดยเครื่องอัตโนมัติ BD Phoenix ผลวินิจฉัยเชื้อเป็น *E. meningoceptica* แต่เมื่อตรวจยืนยันด้วย 16S rRNA แล้วได้ผลเป็น *E. anophelis* พบว่าเชื้อดื้อต่อยา gentamicin และ ยา ampicillin ซึ่งกำลังใช้รักษากับผู้ป่วยอยู่ในขณะนั้น แต่เชื้อไวต่อยา ciprofloxacin และ levofloxacin แพทย์จึงได้เปลี่ยนยาที่รักษาเป็น ciprofloxacin ร่วมกับยา piperacillin/tazobactam หลังจากนั้น 25 วัน ผู้ป่วยอาการดีขึ้นและสามารถจำหน่ายผู้ป่วยออกจากโรงพยาบาลได้[21]

จากรายงานข้างต้นสรุปได้ว่านอกเหนือจากการวินิจฉัยเชื้อที่ถูกต้องแม่นยำแล้ว ผลการทดสอบความไวต่อยาต้านจุลชีพของเชื้อมีความสำคัญอย่างยิ่ง ซึ่งแพทย์ใช้เป็นแนวทางการรักษาผู้ป่วยที่ติดเชื้อ *E. anophelis* ได้อย่างถูกต้องและเกิดประสิทธิภาพสูงสุดกับผู้ป่วย

การทดสอบความไวของเชื้อต่อยาต้านจุลชีพ

ตั้งแต่ปีพ.ศ. 2554 ถึงปีปัจจุบัน การศึกษาเกี่ยวกับความไวต่อยาต้านจุลชีพของเชื้อ *E. anophelis* มีข้อมูลค่อนข้างน้อยมาก มีรายงานครั้งแรกในปีพ.ศ. 2556 โดย Frank T. และคณะ ซึ่งได้นำเชื้อ *E. anophelis* ที่ก่อให้เกิดเยื่อหุ้มสมองอักเสบในทารกแรกเกิดมาศึกษาความไวต่อยาต้านจุลชีพ พบว่าเชื้อดื้อต่อยากลุ่ม β-lactams ซึ่งได้แก่ amoxycillin, cefotaxime, ceftazidime, cefepime และเชื้อมีความไวต่อยากลุ่ม aminoglycoside (amikacin, tobramycinและ gentamicin), piperacillin, chloramphenicol, co-trimoxazole, ciprofloxacin, Fosfomycin, rifampicin, moxifloxacin และ linezolid [4] จากรายงานของ Lau SK. และคณะในปีพ.ศ. 2558 พบว่าผลความไวของเชื้อ *E. anophelis* ต่อยากลุ่ม β-lactams, ยา ciprofloxacin, moxifloxacin, rifampicin และ co-trimoxazole สอดคล้องกับที่เคยรายงานมาในปีพ.ศ. 2556 แต่สำหรับยากลุ่ม aminoglycoside และ chloramphenicol พบว่าเชื้อ *E. anophelis* ดื้อต่อยาดังกล่าว[7] ซึ่งผลที่ได้แตกต่างจากที่เคยมีรายงานในปีพ.ศ. 2556 ที่เชื้อ *E. anophelis* ไวต่อยากลุ่ม aminoglycoside (amikacin, tobramycinและ gentamicin) และ chloramphenicol ในปีพ.ศ. 2560 มีรายงานผลความไวต่อยาต้านจุลชีพของเชื้อโดย Han MS. และคณะ พบว่าเชื้อ *E. meningoceptica* และ *E. anophelis* จำนวนมากกว่า ร้อยละ 90 มีความไวต่อยา piperacillin/tazobactam และ rifampicin[16] อย่างไรก็ตามในปีพ.ศ. 2561 Lin JN. และคณะได้รายงานผลความไวของเชื้อ *E. anophelis* พบว่าเชื้อไวต่อยา piperacillin/tazobactam เพียงร้อยละ 30.6 ซึ่งแตกต่างจากรายงานปีพ.ศ. 2559 ค่อนข้างมาก แต่พบว่าเชื้อยังคงไวต่อยา minocycline ร้อยละ 100 [22] ซึ่งสอดคล้องกับรายงานในปี พ.ศ. 2563 โดย Wang L. และคณะ[23] จากทั้ง 5 รายงานดังกล่าวจะพบว่ามีความหลากหลายของผลการทดสอบความไวต่อยาต้านจุลชีพของเชื้อ *E. anophelis* ซึ่งอาจจะเกิดจากข้อจำกัดจากจำนวนของเชื้อที่ทำการทดสอบหรืออาจเป็นเพราะความแตกต่างของเชื้อที่พบในแต่ละภูมิภาค รายงานความไวต่อยาต้านจุลชีพของเชื้อ *E. anophelis* ซึ่งศึกษาในปีพ.ศ. 2559 ถึงปี 2563 สรุปได้ดังตารางที่ 1

ตารางที่ 1. แสดงผลการทดสอบความไวต่อยาต้านจุลชีพของเชื้อ *E. anophelis* จากรายงานการศึกษาต่าง ๆ

ยาต้านจุลชีพ	ร้อยละที่เชื้อไวต่อยาต้านจุลชีพโดยคณะผู้ศึกษา		
	Han และคณะ พ.ศ 2559 (n = 51)	Lin และคณะ พ.ศ. 2561 (n = 72)	Wang และคณะ พ.ศ. 2563 (n = 52)
Amoxycillin	-	-	-
Piperacillin	82	19.4	46.2
Piperacillin-tazobactam	92	30.6	86.5
Cefoperzone	-	-	5.8
Cefoperzone-sulbactam	-	-	88.5
Cefotaxime	-	-	-
Ceftazidime	0.0	0.0	0.0
Ceftriaxone	-	0.0	-
Cefepime	-	2.8	0.0
Aztreonam	-	0.0	0.0
Imipenem	0.0	0.0	0.0
Meropenem	-	-	0.0
Colistin	-	-	0.0
Ciprofloxacin	22	58.3	50
Lavofloxacin	29	12.5	71.2
Moxifloxacin	41	-	-
Gatifloxacin	33		-
Trimethoprim-sulfamethoxazole	22	12.5	36.5
Tigecyclin	-	26.4	78.8
Doxycyclin	-	-	96.2
Minocycline	-	100	100
Vancomycin	0.0	-	0.0
Linezolid	-	-	3.8
Amikacin	-	0.0	7.7
Gentamicin	22	0.0	1.9
Tobramycin	-	0.0	-
Rifampicin	96	-	76.9

- หมายถึง ไม่มีข้อมูลการทดสอบ

พยาธิสภาพการก่อโรค

ตลอดเกือบ 10 ปีที่พบเชื้อ *E. anophelis* มีรายงานเกี่ยวกับปัจจัยที่ทำให้เกิดความรุนแรงของโรคน้อยมาก อย่างไรก็ตามมีรายงานถึงปัจจัยที่ทำให้เชื้อกลุ่มนี้ก่อให้เกิดพยาธิสภาพที่รุนแรงได้แก่: 1) ยีนดื้อยาของเชื้อซึ่งได้แก่ ยีน β-lactamases, metallo-β-lactamases, efflux pumps, aminoglycoside 6- adenylyltrasferase และ chloramphenicol acetyltransferase; 2) capsular polysaccharide clusters; 3) secretion systems; และ 4) iron และ heme homologs [7, 8, 11, 20]

สรุป

จากการค้นพบเชื้อแบคทีเรีย *E. anophelis* ในกระเพาะอาหารของยุงในปี พ.ศ. 2554 และมีรายงานการทำให้เกิดโรคในคนมากที่สุดของจีนัส *Elizabethkingia* และมีการจัดกลุ่มของเชื้อจีนัสนี้ขึ้นใหม่ในปีพ.ศ. 2558 ในปี พ.ศ. 2559 พบการระบาดของเชื้อ *E. anophelis* 4 แห่ง แต่การระบาดใหญ่พบที่แถบตะวันตกกลางของประเทศสหรัฐอเมริกาโดยทำให้เกิดอัตราการตายร้อยละ 30 โดยประมาณ มีรายงานการติดเชื้อ *E. anophelis* ในเยื่อหุ้มสมองและการติดเชื้อในกระแสเลือด แต่ไม่บ่อยนัก ก่อนหน้าปี พ.ศ. 2559 เชื้อ *E. anophelis* ถูกวินิจฉัยว่าเป็นเชื้อ *E. meningoceptica* แต่เมื่อมีการนำวิธีการทางอณูชีววิทยา (16S rRNA) และเทคนิคที่ทันสมัยมาใช้ในการวินิจฉัย (MALDI-TOF, WGS) จึงพบว่ามีการวินิจฉัยเชื้อในระดับสปีชีส์ที่ผิดพลาด

ปัจจุบันพบว่าห้องปฏิบัติการหลายแห่งมีการรายงานเชื้อ *E. anophelis* โดยใช้เครื่องมือที่ทันสมัย ซึ่งมีส่วนช่วยให้มีความกระจ่างในการก่อโรคของเชื้อและช่วยให้เราทราบปัจจัยเสี่ยงในการติดเชื้อมากยิ่งขึ้น และเพื่อช่วยให้มีการจัดหาสารชีวเคมีเพื่อวินิจฉัยเชื้อดังกล่าวได้แม่นยำขึ้น และสามารถวางแผนหรือจัดสรรการทดสอบความไวของเชื้อ *E. anophelis* ต่อยาต้านจุลชีพได้อย่างเหมาะสม รายงานการศึกษาเชื้อ *E. anophelis* ที่มากขึ้นจะช่วยให้แพทย์ผู้ทำการรักษาเข้าใจถึงเชื้อดังกล่าวในการก่อโรค เพื่อเป็นแนวทางในการป้องกันและรักษาให้เกิดประสิทธิภาพแก่ผู้ป่วยมากที่สุด และสุดท้ายเพื่อให้มีการป้องกันไม่ให้มีการระบาดของเชื้อซึ่งนำมาสู่การติดเชื้อที่ร้ายแรง

เอกสารอ้างอิง

1. Kim KK, Kim MK, Lim JH, Park HY, Lee ST. Transfer of *Chryseobacterium meningosepticum* and *Chryseobacterium miricola* to *Elizabethkingia* gen. nov. as *Elizabethkingia meningoseptica* comb. nov. and *Elizabethkingia miricola* comb. nov. Int J Syst Evol Microbiol 2005;55:1287-93.
2. Eriksen HB, Gumpert H, Faurholt CH, Westh H. Determination of *Elizabethkingia* Diversity by MALDI-TOF Mass Spectrometry and whole-genome sequencing. Emerg Infect 2017;23:320-3.
3. Kämpfer P, Matthews H, Glaeser SP, Martin K, Lodders N, Faye I. *Elizabethkingia anophelis* sp. nov., isolated from the midgut of the mosquito *Anopheles gambiae*. Int J Syst Evol Microbiol 2011; 61:2670-5.
4. Frank T, Gody JC, Nguyen LBL, Berthet N, Fleche-Mateos AL, Bata P, et al. First case of *Elizabethkingia anophelis* meningitis in the Central African Republic. Lancet 2013;381:1876.
5. Bobossi-Serengbe G, Gody JC, Beyam NE, Bercion R. First documented case of *Chryseobacterium meningosepticum* meningitis in Central African Republic. Med Trop 2006;66:182-4.
6. Lau SKP, Chow W-N, Foo C-H, Curreem SOT, Lo GC-S, Teng JLL, et al. *Elizabethkingia anophelis* bacteremia is associated with clinically significant infections and high mortality. Sci Rep 2016;6: 26045.
7. Lau SK, Wu AK, Teng JL, Tse H, Curreem SO, Tsui SK, et al. Evidence for *Elizabethkingia anophelis* transmission from mother to infant, Hong Kong. Emerg Infect Dis 2015;21:232-41.
8. Teo J, Tan SY, Liu Y, Tay M, Ding Y, Li Y, et al. Comparative genomic analysis of malaria mosquito vector-associated novel pathogen *Elizabethkingia anophelis*. Genome Biol Evol 2014;6:1158-65.
9. Teo J, Tan SY-Y, Tay M, Ding Y, Kjelleberg S, Givskov M, et al. First case of *E. anophelis* outbreak in an intensive-care unit. Lancet 2013;382:855-6.
10. Center for Disease Control and Prevention. *Elizabethkingia*: recent outbreak [Internet]. 2016 [Cited 2021 Apr 21]. Available from: https://www.cdc.gov/elizabethkingia/outbreaks/index.html.
11. Janda JM, Lopez DL. Mini review: New pathogen profiles: *Elizabethkingia anophelis*. Diagn Microbiol Infect Dis 2017;88:201-5.
12. Lin JN, Yang CH, Lai CH, Huang YH, Lin HH. Draft genome sequence of *Elizabethkingia anophelis* strain EM361-97 isolated from the blood of a cancer patient. Genome Announc 2016;27:e01215-6.
13. Navon L, Clegg WJ, Morgan J, Austin C, McQuiston

JR, Blaney DD, et al. Notes from the field: Investigation of *Elizabethkingia anophelis* Cluster-Illinois, 2014-2016. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2016;65: 1380-1.

14. Yung CF, Maiwald M, Loo LH, Soong HY, Tan CB, Lim PK, et al. *Elizabethkingia anophelis* and association with tap water and handwashing, Singapore. Emerg Infect Dis 2018;24:1730-3.
15. Chen S, Bagdasarian M, Walker ED. *Elizabethkingia anophelis*: molecular manipulation and interactions with mosquito hosts. Appl Environ Microbiol 2015; 81:2233-43.
16. Han MS, Kim H, Lee Y, Kim M, Ku NS, Choi JY, et al. Relative prevalence and antimicrobial susceptibility of clinical isolates of *Elizabethkingia* Species Based on 16S rRNA Gene Sequencing. J Clin Microbiol 2017;55:274-80.
17. Lee YL, Liu KM, Chang HL, Lin JS, Kung FY, Ho CM, et al. A dominant strain of *Elizabethkingia anophelis* emerged from a hospital water system to cause a three-year outbreak in a respiratory care center. J Hos Infect 2021;108:43-51.
18. Nicholson AC, Whitney AM, Emery BD, Bell ME, Gartin JT, Humrighouse BW, et al. Complete Genome Sequences of Four Strains from the 2015-2016 *Elizabethkingia anophelis* Outbreak. Genome Announc 2016;4:00563.
19. Kämpfer P, Busse HJ, McInroy JA, Glaeser SP. *Elizabethkingia endophytica* sp. nov., isolated from Zea mays and emended description of *Elizabethkingia anophelis* Kämpfer et al. 2011. Int J Syst Evol Microbiol 2015;65:2187-93.
20. Breurec S, Criscuolo A, Diancourt L, Rendueles O, Vandenbogaert M, Passet V, et al. Genomic epidemiology and global diversity of the emerging bacterial pathogen *Elizabethkingia anophelis*. Sci Rep 2016;6:30379.
21. Baruah FK, Borkakoty B, Ahmed A, Bora P. Neonatal meningitis and septicemia caused by multidrug-resistant *Elizabethkingia anophelis* identified by 16s Ribosomal RNA: An emerging threat. J Glob Infect Dis 2020;12:225-7.
22. Lin JN, Lai CH, Yang CH, Huang YH. Comparison of clinical manifestations, antimicrobial susceptibility patterns, and mutations of fluoroquinolone target genes between *Elizabethkingia meningoseptica* and *Elizabethkingia anophelis* isolated in Taiwan. J Clin Med 2018;7:538.
23. Wang L, Zhang X, Li D, Hu F, Wang M, Guo Q, et al. Molecular characteristics and antimicrobial susceptibility profiles of *Elizabethkingia* clinical isolates in Shanghai, China Infect Drug Resist 2020; 13:247-56.