

## Review article

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

Tithawan Chayanapiboon\*

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 Chayanapiboon, 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*

จิตตาวรรณ ชยานันต์พิบูล

ฝ่ายจุลชีววิทยา โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ สภากาชาดไทย กรุงเทพมหานคร

## บทคัดย่อ

จากการจัดแบ่งกลุ่มเชื้อจีโนส *Elizabethkingia* ขึ้นใหม่ในระยะเวลา 10 ปีที่ผ่านมา และมีการพบเชื้อ *Elizabethkingia anophelis* ครั้งแรกในกระเพาะอาหารของยุง จากนั้นมีรายงานต่อมาว่าเชื้อ *E. anophelis* เป็นสาเหตุสำคัญในการทำให้เกิดการติดเชื้อในกระแสเลือดทั้งในผู้ใหญ่และในเด็กและยังทำให้เกิดเยื่อหุ้มสมองอักเสบในทารกแรกเกิด นอกจากนี้พบการระบาดของเชื้อ *E. anophelis* ในวงกว้างอย่างน้อย 3 แห่ง การระบาดใหญ่แห่งแรกเกิดขึ้นที่ประเทศสิงคโปร์ และแหล่งการระบาดใหญ่อีกสองแห่งเกิดขึ้นแถบตะวันตกกลางของประเทศสหรัฐอเมริกา จากรายงานหลายการศึกษาพบว่าเชื้อ *E. anophelis* เป็นเชื้อที่พบมากที่สุดในกลุ่ม *Elizabethkingia* และการวินิจฉัยจนถึงระดับปียีสต์โดยใช้สารชีวเคมีค่อนข้างขาดความแม่นยำ การใช้เทคโนโลยีสมัยใหม่ในการวินิจฉัยช่วยให้รายงานผลการวิเคราะห์เชื้อนี้ได้แม่นยำขึ้น การศึกษาความไวของเชื้อ *E. anophelis* ต่อสารต้านจุลชีพยังมีการศึกษาอยู่น้อยมาก นอกจากนี้ความรู้เกี่ยวกับระบาดวิทยา การแพร่กระจายของเชื้อตลอดจนความรู้ความเข้าใจในการก่อให้เกิดพยาธิสภาพของโรคยังมีข้อมูลที่จำกัด และมีความจำเป็นจะต้องศึกษาค้นหาข้อมูลดังกล่าวเพิ่มขึ้นเพื่อการเฝ้าระวังการติดเชื้อ *E. anophelis*

**คำสำคัญ:** เชื้อจีโนส *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<sup>(1)</sup> ซึ่งจากการศึกษาแบบแผนทางพันธุกรรมโดยการหาลำดับ 16S rRNA sequencing พบว่า 16S rRNA ของเชื้อ *C. meningosepticum* และเชื้อ *C. miricola* มีความคล้ายคลึงกัน กับเชื้อจีนัส *Chryseobacterium* ที่ร้อยละ 31 - 35 เท่านั้น ดังนั้นเชื้อทั้งสองชนิดนี้จึงถูกจัดจีนัสใหม่เป็นจีนัส *Elizabethkingia* ได้แก่ *E. meningoseptica* และ *E. miricola* โดยเชื้อทั้งสองชนิดเป็นเชื้อที่ก่อให้เกิดโรคในคน<sup>(2)</sup> 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<sup>(3)</sup> ได้รายงานครั้งแรกถึงการค้นพบเชื้อ *E. anophelis* ซึ่งพบในกระเพาะอาหารของยุง *Anopheles gambiae* โดยพบว่า *E. anophelis* มีแบบแผนทางพันธุกรรมที่คล้ายคลึงกับ *E. meningoseptica* โดยมี 16S rRNA ที่มีความคล้ายคลึงกับ *E. meningoseptica* ถึงร้อยละ 98.2

### ความสำคัญทางคลินิก

#### ประวัติความเป็นมา

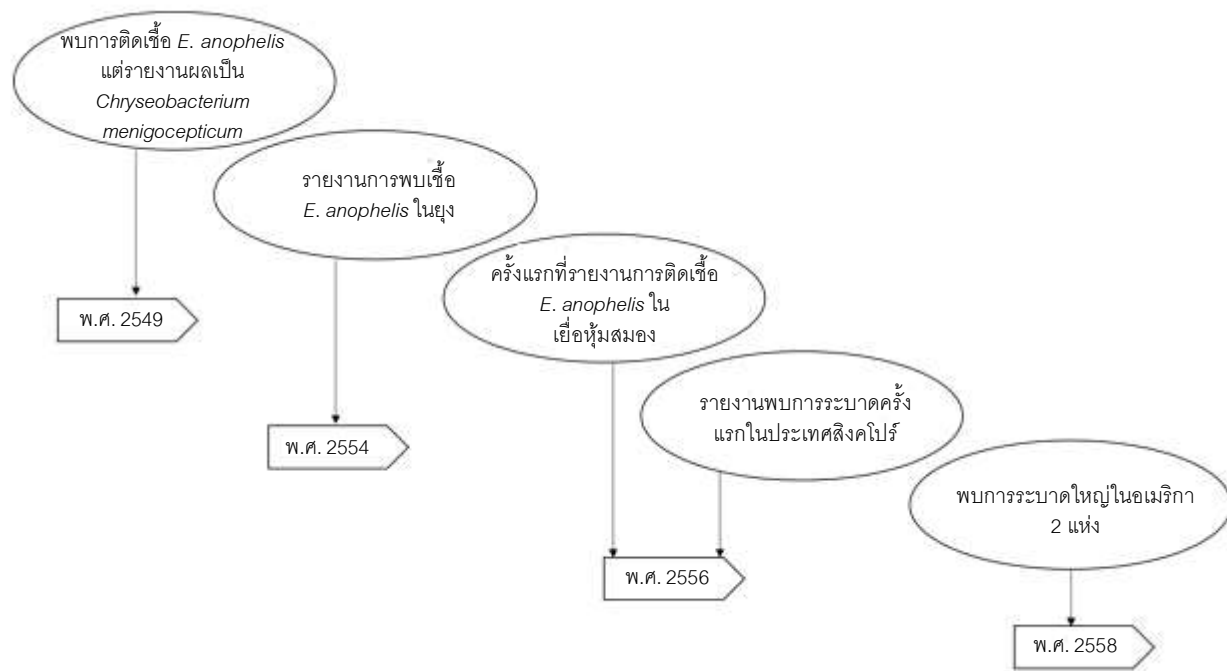
เชื้อ *E. anophelis* ถูกพบครั้งแรกในยุงตัวเต็มวัยจำนวน 40 ตัว ในปีพ.ศ. 2554 โดย Kämpfer P. และคณะ<sup>(3)</sup> ต่อมาในปีพ.ศ. 2556 ได้มีรายงานการติดเชื้อในคนเป็นครั้งแรกเกิดขึ้นโดย Frank T. และคณะ<sup>(4)</sup> ซึ่งพบในทารกแรกเกิดเพศหญิงที่มีอายุเพียง 8 วัน ในสาธารณรัฐแอฟริกากลาง โดยเชื่อดังกล่าวทำให้เกิดเยื่อหุ้มสมองอักเสบในทารกแรกเกิด และเกิดจากการติดเชื้อภายในโรงพยาบาล (nosocomial infection) อาการที่พบคือมีไข้ อุณหภูมิ 38.5 °C ภายใน 3 วัน มีการใส่ท่อและใส่สายช่วยหายใจ เมื่อทำการเจาะน้ำไขสันหลัง (cerebrospinal fluid, CSF) ย้อมสีแกรมพบ gram-negative bacilli โดยทำการวินิจฉัยเชื้อในครั้งแรกโดย API 20NE ได้ผลการวินิจฉัยเชื้อเป็น *E. meningoseptica* และต่อมาได้ทำการตรวจยืนยันด้วย 16S rRNA gene sequencing ได้ผลการตรวจเป็น *E. anophelis* ในปีพ.ศ. 2549 Bobossi-Serengbe G. และคณะ<sup>(5)</sup> ได้ทำการตรวจวินิจฉัยเชื้อในผู้ป่วยโดยวิธีตรวจหาลำดับเบส (sequencing) ผลที่ *E. anophelis* เช่นกัน

นอกจากนี้ มีรายงานการพบเชื้อ *E. anophelis* ซึ่งก่อให้เกิดการติดเชื้อในผู้ป่วยแบบ invasive case ในประเทศสิงคโปร์ ฮองกง ไต้หวัน และสหราชอาณาจักร พบว่าถูกวินิจฉัยเป็น *E. meningoseptica* ในช่วงแรก โดยการใช้ชุด commercial kit เช่น Vitek II GN และ MALDI-TOF<sup>(6-8)</sup> เชื้อ *E. anophelis* พบมีการระบาดครั้งแรกเกิดขึ้นในปีพ.ศ. 2555 ในประเทศสิงคโปร์โดยพบในผู้ป่วยจำนวน 5 ราย ซึ่งตรวจพบเชื้อ *E. anophelis* ในผู้ป่วยนานเกิน 3 สัปดาห์<sup>(9)</sup> และจากการสำรวจของ ศูนย์ควบคุมและป้องกันโรค (Centers for Disease Control and Prevention, CDC) ระหว่างปีพ.ศ. 2558 - 2559 พบการระบาดของเชื้อ *E. anophelis* ในแถบรัฐวิสคอนซิน มิชิแกน และอิลลินอยส์ ของประเทศสหรัฐอเมริกา<sup>(10)</sup> โดยเส้นเวลา (timeline) การอุบัติและการระบาดของเชื่อดังแสดงโดยรูปที่ 1 โดยดัดแปลงจาก Janda JM. และคณะ<sup>(11)</sup>

### ความสำคัญในการก่อโรค

เชื้อ *E. anophelis* ก่อให้เกิดการติดเชื้อแบบแพร่กระจายที่รุนแรง โดยเชื่อดังกล่าวทำให้เกิดการติดเชื้อในกระแสเลือด และเยื่อหุ้มสมองอักเสบในทารกแรกเกิด นอกจากนี้ยังก่อให้เกิดการติดเชื้อในผู้ป่วยมะเร็ง เบาหวาน และ ผู้ป่วยโรคปอดอุดกั้นเรื้อรัง (chronic obstructive pulmonary disease, COPD)<sup>(4, 6, 9, 12)</sup> แม้ว่าอุบัติการณ์การติดเชื้อ *E. anophelis* พบในจำนวนที่น้อย แต่พบว่าอัตราการตายของผู้ป่วยจากการติดเชื่อดังกล่าวสูงถึงร้อยละ 24.0 - 30.0<sup>(6, 11, 12)</sup>

จากการศึกษาของ Lau SKP. และคณะในปีพ.ศ. 2559 โดยศึกษาในเชื้อ *E. anophelis* ที่ทำให้เกิดการติดเชื้อในกระแสเลือดจากโรงพยาบาลจำนวน 5 แห่งของฮ่องกง ในปีพ.ศ. 2547 - 2556 จำนวน 17 ราย พบว่าจำนวนร้อยละ 88 ที่พบเชื่อดังกล่าวนั้นแพทย์ลงความเห็นว่ามีความสำคัญทางคลินิก โดยพบว่าผู้ป่วยร้อยละ 29 ได้รับการวินิจฉัยเป็นโรคปอดอักเสบ ซึ่งเป็นลักษณะการก่อโรคที่พบได้บ่อยที่สุด รองลงมาคือการติดเชื้อในกระแสเลือด ซึ่งเกิดจากการใส่ท่อหรือสายสวนจำนวนร้อยละ 24 และพบจำนวนร้อยละ 18 ที่ทำให้เกิดโรคเยื่อหุ้มสมองอักเสบในทารกแรกเกิด โดยกว่าร้อยละ 80 ของผู้ติดเชื้อ *E. anophelis* เกิดขึ้นในขณะที่พักรักษาตัวในโรงพยาบาล ขณะที่พบเพียงร้อยละ 20 เท่านั้นที่เกิดจากการติดเชื้อในชุมชน<sup>(6, 11)</sup>



รูปที่ 1. เส้นเวลา (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<sup>(9, 11)</sup>

ต่อมาระหว่างปีพ.ศ. 2558 - 2559 ศูนย์ควบคุมและป้องกันโรค CDC ได้พบการระบาดของเชื้อ *E. anophelis* ในตะวันตกกลางของประเทศสหรัฐอเมริกา<sup>(10)</sup> โดยพบในผู้ป่วยทั้งหมด 65 ราย ผู้ป่วยจำนวน 63 รายพบในรัฐวิสคอนซิน ส่วนอีก 2 รายที่เหลือพบในรัฐมิชิแกนและอิลลินอยส์ พบว่าส่วนใหญ่ของเชื้อ *E. anophelis* ที่พบนั้นทำให้เกิดการติดเชื้อในกระแสเลือด โดยพบเชื้อดังกล่าวก่อโรคในระบบทางเดินหายใจหรือน้ำไขข้อได้จำนวนเล็กน้อย และมักจะเป็นผู้ป่วยที่มีอายุมากกว่า 65 ปี หรือมีโรคเรื้อรังประจำตัวได้แก่โรค COPD โรคเบาหวาน และโรคแผลเปื่อยเรื้อรัง<sup>(11)</sup> ต่อมาในปีพ.ศ. 2559 ได้มีการศึกษาแบบแผนทางพันธุกรรมด้วยวิธี pulsed-field gel electrophoresis (PFGE) และ whole genome sequencing (WGS) เชื้อที่พบในผู้ป่วยจำนวน 9 รายที่แยกได้ในระหว่างปี 2557-2559 โดยหน่วยงานสาธารณสุขของรัฐอิลลินอยส์<sup>(13)</sup> พบว่ามีแบบแผนทาง

พันธุกรรมที่สัมพันธ์กัน ล่าสุดในปีพ.ศ. 2561 มีรายงานการระบาดของเชื้อ *E. anophelis* ในหอผู้ป่วยวิกฤติเด็กของโรงพยาบาลหญิงและเด็กในประเทศสิงคโปร์โดย Yung CF. และคณะ<sup>(14)</sup> ซึ่งพบการติดเชื้อ *E. anophelis* ในผู้ป่วยเด็กจำนวน 3 ราย และในครั้งนี้ได้ทำการหาแหล่งระบาดของเชื้อซึ่งพบว่าเชืวดังกล่าวเกิดจากการปนเปื้อนเชื้อในน้ำประปาซึ่งผู้ปฏิบัติงานใช้ในการล้างมือ

### ระบาดวิทยา

การติดต่อหรือการแพร่กระจายของเชื้อ *E. anophelis* พบว่ามีข้อมูลน้อยมาก การระบาดครั้งแรกของเชื้อ *E. anophelis* พบในประเทศสิงคโปร์ ซึ่งเป็นการระบาดในวงแคบและการระบาดในแถบตะวันตกกลางของสหรัฐอเมริกาก็ไม่ได้ให้ข้อมูลการเกี่ยวกับแพร่กระจาย และการติดต่อของเชื้อไว้<sup>(11)</sup> อย่างไรก็ตามความจริงที่ปรากฏเกี่ยวกับเชื้อ *E. anophelis* คือ เป็นเชื้อที่พบในกระเพาะอาหารของยุง *Anopheles* และสามารถพบการติดเชื้อในเยื่อหุ้มสมองของทารกแรกเกิดในประเทศสาธารณรัฐแอฟริกา จึงมีความเป็นไปได้ว่าเชืวดังกล่าวสามารถติดต่อโดยมียุงเป็นพาหะ<sup>(6, 11, 15)</sup> และนอกจากนี้ผู้ป่วยเด็ก 1 รายที่ติดเชื้อในเยื่อหุ้มสมองโดยพบว่าได้รับเชืวดังกล่าวจากแม่ ซึ่งเกิดการติดเชื้อดังกล่าวในถุงน้ำคร่ำ<sup>(7)</sup> และในปีพ.ศ. 2561 พบรายงานการระบาดของเชื้อ *E. anophelis* อีกครั้ง โดยครั้งนี้

พบว่าการแพร่กระจายและการติดต่อของเชื้อเกิดจากเชื้อปนเปื้อนในน้ำประปาที่ผู้ปฏิบัติงานใช้ล้างมือ และเชื้อแพร่กระจายโดยมือของผู้ปฏิบัติงาน<sup>(14)</sup>

## จุลชีววิทยา

### อุบัติการณ์ความชุกของเชื้อ *E. anophelis*

จากการศึกษาเชื้อจิ้น *Elizabethkingia* ซึ่งเคยวินิจฉัยว่าเป็นเชื้อ *E. meningoseptica* ของผู้ป่วยที่ติดเชื้อมีในกระแสเลือดในระหว่างปีพ.ศ. 2547 - 2556 จำนวน 21 ราย โดยการใช้ 16S rRNA พบว่าเป็นเชื้อ *E. anophelis* จำนวน 17 สายพันธุ์คิดเป็นร้อยละ 81<sup>(6)</sup> เช่นเดียวกันกับการศึกษาของ Han MS. และคณะ<sup>(16)</sup> 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. meningoseptica* นำกลับมาทำการวินิจฉัยซ้ำพบว่าเชื้อเป็น *E. anophelis*<sup>(11, 13)</sup> และล่าสุด Lee YL. และคณะ<sup>(17)</sup> ได้นำเชื้อของผู้ป่วยที่รายงานโดยห้องปฏิบัติการว่า *Elizabethkingia* spp. ตั้งแต่ปีพ.ศ. 2558 - 2562 จำนวน 59 สายพันธุ์ มาทำการศึกษาโดย 16S rRNA พบเป็นเชื้อ *E. anophelis* จำนวน 39 สายพันธุ์คิดเป็นร้อยละ 66.1 จากข้อมูลศึกษาข้างต้นพบเชื้อ *E. anophelis* มีอุบัติการณ์ความชุกสูงที่สุดของเชื้อในกลุ่ม *Elizabethkingia*

### คุณลักษณะของเชื้อ *E. anophelis* ทางห้องปฏิบัติการ

การใช้สารชีวเคมีเพื่อวินิจฉัยเชื้อ *E. anophelis* ออกจาก *Elizabethkingia* spp. พบว่าค่อนข้างยากและยังไม่แพร่หลาย<sup>(11, 18)</sup> โดยทั่วไปเชื้อ *E. anophelis* เป็นเชื้อกลุ่ม non-fermenting bacilli ให้ผลบวกกับการทดสอบ oxidase, catalase, indole และ ONPG<sup>(1)</sup> มีรายงานการแยกวินิจฉัยเชื้อ *E. anophelis* และ *E. meningoseptica* โดยทดสอบการสร้างกรดในน้ำตาล cellobiose<sup>(19)</sup> แต่จากการศึกษาต่อมาพบว่าสายพันธุ์ของเชื้อ *E. anophelis* ส่วนใหญ่ที่พบไม่มีการสร้างกรดจากน้ำตาล cellobiose<sup>(7)</sup> ดังนั้นการศึกษาเพิ่มเติมจึงมีความจำเป็นอย่างยิ่งในการที่จะแยกวินิจฉัยคุณลักษณะของเชื้อโดยสารชีวเคมี

## การวินิจฉัยในระดับสปีชีส์

การใช้ commercial kit ซึ่งได้แก่ Vitek II GN, API 20E และ API 20NE ในการแยกวินิจฉัยเชื้อ *E. anophelis* พบว่าส่วนใหญ่จะให้ผลการตรวจวินิจฉัยเป็น *E. meningoseptica*<sup>(6, 7, 15, 16)</sup> โดยจะให้ความแม่นยำแค่ในระดับจิ้นเท่านั้น

นอกจากนี้การวินิจฉัยโดยใช้เครื่อง Matrix-assisted laser desorption/ionization time-of-flight mass spectrometer (MALDI-TOF MS) ซึ่งเป็นเครื่องมือวิเคราะห์อัตโนมัติ พบว่าสามารถให้การวินิจฉัยเชื้อ *E. anophelis* ด้วยความเชื่อมั่นที่สูง ในปีพ.ศ. 2560 มีรายงานบางเครื่องตรวจวิเคราะห์ดังกล่าวก็ยังขาดฐานข้อมูลของเชื้อจิ้น *Elizabethkingia* spp.<sup>(2)</sup> อย่างไรก็ตามเครื่องตรวจวิเคราะห์อัตโนมัติ MALDI-TOF MS ที่ใช้อย่างแพร่หลายในห้องทดลอง 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 XbaI ถูกนำมาใช้ศึกษาแบบแผนทางพันธุกรรมของเชื้อ *E. anophelis*<sup>(6)</sup> เทคนิค PFGE ยังถูกนำมาใช้ในการแยกความแตกต่างทางพันธุกรรมของเชื้อ *E. anophelis* ที่มีกลุ่มการระบาดในรัฐวิสคอนซินและรัฐอิลลินอยส์<sup>(6)</sup>

นอกเหนือจากเทคนิค PFGE แล้ว Breurec S. และคณะได้นำเทคนิค high-resolution core genome (cgMLST) มาวิเคราะห์การระบาดและระบุการติดต่อของเชื้อจากแม่สู่ลูก<sup>(20)</sup> ต่อมาเทคนิค WGS ได้ถูกนำมาใช้เพื่อเปรียบเทียบจำนวน single nucleotide polymorphisms (SNPs) ระหว่างเชื้อที่มีแบบแผนทางพันธุกรรมที่สัมพันธ์กันหรือไม่สัมพันธ์กัน<sup>(8)</sup> การระบาดของเชื้อที่มีแบบแผนทางพันธุกรรมที่สัมพันธ์กันจะพบความแตกต่างของ SNPs เพียงเล็กน้อยถึงปานกลาง (30 - 200) แต่หากเชื้อมีแบบแผนทางพันธุกรรมที่ไม่สัมพันธ์กันก็จะพบความแตกต่างของ SNPs

เป็นจำนวนมาก (> 8,000) การใช้เทคนิค WGS ร่วมกับเทคนิค PFGE ในกลุ่มเชื้อที่ระบาดของรัฐวิสคอนซินและรัฐอิลลินอยส์ทำให้พบว่ามีการติดเชื้อดังกล่าวเป็นครั้งคราวมากกว่าเป็นแหล่งการระบาด<sup>(11, 13)</sup>

### การรักษาการติดเชื้อ *E. anophelis*

จากรายงานการระบาดของเชื้อ *E. anophelis* ปีพ.ศ. 2556 ในหอผู้ป่วยวิกฤติ ประเทศสิงคโปร์ ยาที่ใช้รักษาผู้ป่วยที่ติดเชื้อ *E. anophelis* ได้แก่ ยา piperacillin/tazobactam, cotrimoxazole หรือ levofloxacin ซึ่งมีทั้งการใช้ยาชนิดเดี่ยวและใช้ยาเหล่านี้ร่วมกัน โดยการฉีดเข้าเส้นเลือดดำของผู้ป่วย<sup>(9)</sup> และจากรายงานปีเดียวกันการรักษาผู้ป่วยทารกแรกเกิดอายุ 8 วัน ที่ติดเชื้อในเยื่อหุ้มสมองในประเทศสาธารณรัฐแอฟริกากลาง มีการรักษาด้วยยา ceftriaxone ร่วมกับยา gentamicin โดยการฉีดเข้าเส้นเลือดดำเช่นกัน แต่หลังจากทราบผลการวินิจฉัย และการทดสอบความไวต่อยาต้านจุลชีพของเชื้อโดยพบว่าเป็นเชื้อ *E. meningoseptica* ซึ่งวินิจฉัยยืนยันภายหลังว่าเป็นเชื้อ *E. anophelis* เชื้อดังกล่าวดื้อต่อยากลุ่มกลุ่ม  $\beta$ -lactams ทุกตัว จึงได้เปลี่ยนยาที่ใช้ในการรักษาใหม่เป็น ampicillin และ gentamicin ผู้ป่วยสามารถกลับไปพักรักษาตัวที่บ้านได้หลังจากที่พักรักษาภายในโรงพยาบาลนาน 11 วัน แต่ใน 1 เดือนต่อมาผู้ป่วยก็เสียชีวิตโดยไม่ทราบสาเหตุที่แน่ชัด<sup>(4)</sup> 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. meningoseptica* แต่เมื่อตรวจยืนยันด้วย 16S rRNA แล้วได้ผลเป็น *E. anophelis* พบว่าเชื้อดื้อต่อยา gentamicin และ ยา ampicillin ซึ่งกำลังใช้รักษาผู้ป่วยอยู่ในขณะนั้น แต่เชื้อไวต่อยา ciprofloxacin และ levofloxacin แพทย์จึงได้เปลี่ยนยาที่รักษาเป็น ciprofloxacin ร่วมกับยา piperacillin/tazobactam หลังจากนั้น 25 วัน ผู้ป่วยอาการดีขึ้นและสามารถจำหน่ายผู้ป่วยออกจากโรงพยาบาลได้<sup>(21)</sup>

จากรายงานข้างต้นสรุปได้ว่านอกเหนือจากการวินิจฉัยเชื้อที่ถูกต้องแม่นยำแล้ว ผลการทดสอบความไวต่อยาต้านจุลชีพของเชื้อมีความสำคัญอย่างยิ่ง ซึ่งแพทย์ใช้เป็น

แนวทางการรักษาผู้ป่วยที่ติดเชื้อ *E. anophelis* ได้อย่างถูกต้องและเกิดประสิทธิภาพสูงสุดกับผู้ป่วย

### การทดสอบความไวของเชื้อต่อยาต้านจุลชีพ

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

ตารางที่ 1. แสดงผลการทดสอบความไวต่อยาต้านจุลชีพของเชื้อ *E. anophelis* จากรายงานการศึกษาต่าง ๆ

| ยาต้านจุลชีพ                  | ร้อยละที่เชื้อไวต่อยาต้านจุลชีพโดยคณะผู้ศึกษา |                       |                       |
|-------------------------------|-----------------------------------------------|-----------------------|-----------------------|
|                               | Han และคณะ                                    | Lin และคณะ            | Wang และคณะ           |
|                               | พ.ศ. 2559<br>(n = 51)                         | พ.ศ. 2561<br>(n = 72) | พ.ศ. 2563<br>(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  $\beta$ -lactamases, metallo- $\beta$ -lactamases, efflux pumps, aminoglycoside 6-adenylyltransferase และ chloramphenicol acetyltransferase; 2) capsular polysaccharide clusters; 3) secretion systems; และ 4) iron และ heme homologs<sup>(7, 8, 11, 20)</sup>

## สรุป

จากการค้นพบเชื้อแบคทีเรีย *E. anophelis* ในกระเพาะอาหารของยุงในปีพ.ศ. 2554 และมีรายงานการทำให้เกิดโรคในคนมากที่สุดของจีนัส *Elizabethkingia* และมีการจัดกลุ่มของเชื้อจีนัสนี้ขึ้นใหม่ในปีพ.ศ. 2558 ในปีพ.ศ. 2559 พบการระบาดของเชื้อ *E. anophelis* 4 แห่ง แต่การระบาดใหญ่พบที่แถบตะวันตกกลางของประเทศสหรัฐอเมริกาโดยทำให้เกิดอัตราการตายร้อยละ 30 โดยประมาณ มีรายงานการติดเชื้อ *E. anophelis* ในเยื่อหุ้มสมองและการติดเชื้อในกระแสเลือด แต่ไม่บ่อยนัก ก่อนหน้าปีพ.ศ. 2559 เชื้อ *E. anophelis* ถูกวินิจฉัยว่าเป็นเชื้อ *E. meningoseptica* แต่เมื่อมีการนำวิธีการทางอนุชีววิทยา (16S rRNA) และเทคนิคที่ทันสมัยมาใช้ในการวินิจฉัย (MALDI-TOF, WGS) จึงพบว่ามีการวินิจฉัยเชื้อในระดับสปีชีส์ที่ผิดพลาด

ปัจจุบันพบว่าห้องปฏิบัติการหลายแห่งมีการรายงานเชื้อ *E. anophelis* โดยใช้เครื่องมือที่ทันสมัยซึ่งมีส่วนช่วยให้มีความกระจ่างในการก่อโรคของเชื้อและช่วยให้เราทราบปัจจัยเสี่ยงในการติดเชื้อมากยิ่งขึ้น และเพื่อช่วยให้มีการจัดหาสารชีวเคมีเพื่อวินิจฉัยเชื้อมากขึ้น และสามารถวางแผนหรือจัดสรรการทดสอบความไวของเชื้อ *E. anophelis* ต่อยาต้านจุลชีพได้อย่างเหมาะสม รายงานการศึกษาเชื้อ *E. anophelis* ที่มากขึ้นจะช่วยให้แพทย์ผู้ทำการรักษาเข้าใจถึงเชื้อดังกล่าวในการก่อโรคเพื่อเป็นแนวทางในการป้องกันและรักษาให้เกิดประสิทธิภาพแก่ผู้ป่วยมากที่สุด และสุดท้ายเพื่อให้มีการป้องกันไม่ให้เกิดการระบาดของเชื้อซึ่งนำมาสู่การติดเชื้อที่ร้ายแรง

## เอกสารอ้างอิง

- 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.
- Eriksen HB, Gumpert H, Faurholt CH, Westh H. Determination of *Elizabethkingia* Diversity by MALDI-TOF Mass Spectrometry and whole-genome sequencing. Emerg Infect Dis 2017;23:320-3.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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>.
- Janda JM, Lopez DL. Mini review: New pathogen profiles: *Elizabethkingia anophelis*. Diagn Microbiol Infect Dis 2017;88:201-5.
- 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.
- 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.