

[総 説]

薬剤耐性淋菌

大西 真

国立感染症研究所

(令和3年4月22日受付)

薬剤耐性淋菌感染症は世界的に大きな公衆衛生上の関心事である。最近さらに修正されたが、2010年以降二剤併用療法（主にセフトリアキソン+アジスロマイシン）が推奨されてきた。二剤併用療法は理論的には治癒率が高くなることが予想され、耐性淋菌の減少に寄与する可能性があった。しかし、アジスロマイシン耐性菌は蔓延しており、セフトリアキソン耐性菌もすでに出現している。セフトリアキソン耐性菌の分離頻度はまだ低い、アジアへの渡航を中心に国際的に蔓延して始めている。さらに、2016年には二剤併用療法による治療失敗例が報告され、2018年には英国とオーストラリアでセフトリアキソン耐性と高レベルアジスロマイシン耐性をもつ、二剤耐性株が報告された。

将来的には、個々の症例に適切な治療薬を選択することが理想的である。そのためには迅速・簡便な耐性遺伝子検出技術が必要である。これを実現できれば、耐性淋菌との「イタチごっこ」に終止符を打てるかもしれない。

Key words: 淋菌感染症, 薬剤耐性, 遺伝子水平伝播, 形質転換

淋菌感染症

淋菌は生息できる環境条件は極めて制限されており、基本的にはヒト体内でのみ生存・増殖可能である。つまり、淋菌はヒトに強く依存している。淋菌感染症に関する教科書の有名な一節には、“Gonorrhoea is as old as mankind”と記されている通り、淋菌は人類と長く共に生きてきたと考えられる¹⁾。ヒト体内で増殖することで、炎症反応を引き起こし男性では特徴的な病態を呈する。一方で、女性においては炎症反応が乏しい。

淋菌が人間社会の中で性感症として長く維持されて来た事実を説明するには、以下のような条件が整っていることが必要となる。ヒト男女の各々の泌尿生殖器において感染・増殖することが必須である。少なくとも、男女のどちらかの感染のある時期において感染が自覚されない状況が存在するで伝播効率を上げる必要がある。つまり、淋菌がヒトの男女の泌尿生殖器の細胞への接着と増殖する能力を持ち、かつ女性への感染は比較的自覚症状が乏しいことによって、ヒト性感症として成功した病原細菌であると考えることが可能である。さらに、感染によって引き起こされる炎症反応が淋菌感染症の病態の主因であるが、ヒト免疫反応は淋菌を完全に排除することが出来ない。ヒト免疫抵抗性を獲得したことも、ヒト体内環境を唯一の生息場所とする生物にとっては必要なこととなる。

このように、ヒト体内で増殖可能であり、かつ一部不顕性

感染を起こし（感染源の維持）、さらに免疫からの逃避機構を持つことで、淋菌は人社会で持続的に生存してきた。つまり、効果的な抗菌薬を利用できるようになるまでは、淋菌感染症は治療困難な感染症であった。

薬剤耐性淋菌の公衆衛生的な問題点

サルファ剤、ペニシリンの開発によって淋菌感染症は「不治の病」から「治療可能な病」へと1930~40年代を境目に大きく変化した。予防のための啓発活動と抗菌薬の治療により、いずれ人類が淋菌感染症に悩まされることがない時代がやってくると信じられていた。しかしながら、現代においても淋菌感染症を排除・根絶の可能性は見出せていない。

WHOによると、全世界で8,700万人の淋菌感染症の新規患者が存在することが推定されている（2016年）。発展途上国のみならず先進国においても感染者は多数に上る。また、未治療においては女性の骨盤内炎症性疾患、子宮外妊娠など、女性の重篤な疾患の原因となる²⁾。

淋菌感染症は我が国では感染症法の五類定点把握疾患である。全国の性感症定点約1,000カ所からの報告でトレンドの把握を実施している。2002年の定点あたり報告数23.91をピークとして、2009年には9.66とピーク時の約4割まで減少した。しかしながら、その後2010年から2019年の10年間に於いて、8.21~10.70の幅で推移し、減少傾向は止まっている。2020年においても、その傾向には変化が認められなかった³⁾。

国内の薬剤耐性淋菌の現状

図1に2017~2019年3ヶ年の国内の淋菌の薬剤感受性プロファイル（解析に用いた菌株数は2017 = 969, 2018 = 1147, 2019 = 1016）を示した（図1）。

著者連絡先：(〒162-8640) 東京都新宿区戸山1-23-1
国立感染症研究所
大西 真
TEL: 03-5285-1111
E-mail: ohnishi7@niid.go.jp

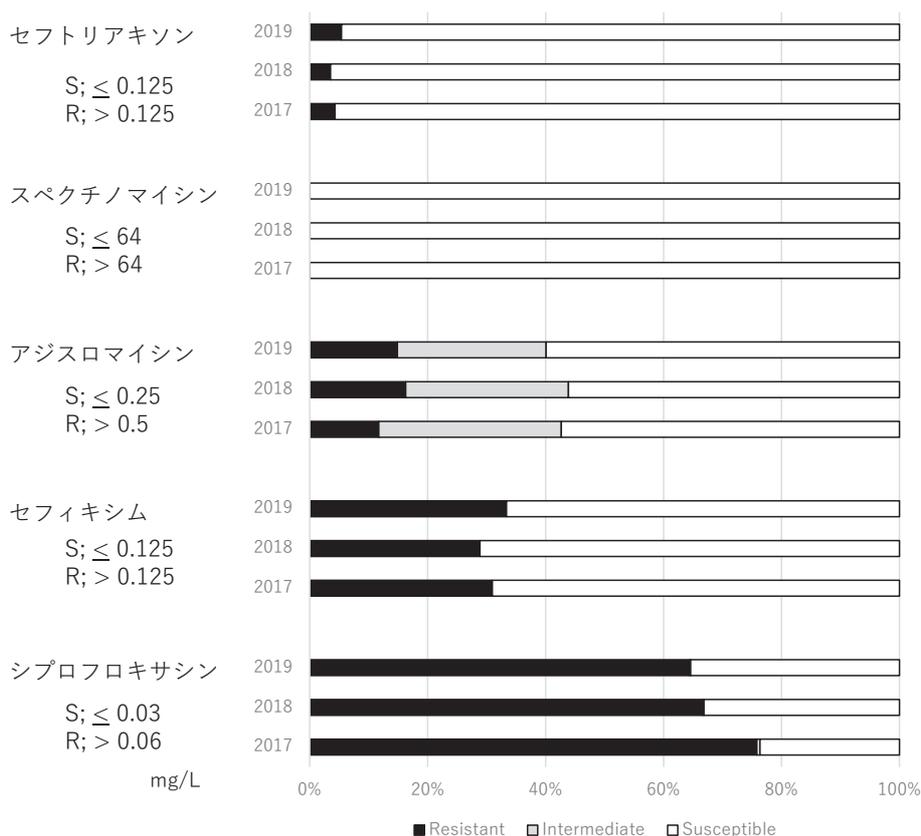


図1. 淋菌の国内分離株の薬剤感受性プロファイル

2017=2019の3ヶ年(各年約1000株)のセフトリアキソン、スペクチノマイシン、アジスロマイシン、セフィキシム、シプロフロキサシン感受性(S)および耐性(R)の割合を示した。EUCASTの基準を参考にした。アジスロマイシンのブレイクポイントは定まっていないが、Yasuda Mら(J Antimicrob Chemother 2014; 69: 3116-3118), Takahashi Sら(Antibiotics 2014; 3: 109-120)の報告を参照した。

セフトリアキソン耐性と評価される株が約5%存在し、そのうちMICが0.5 mg/L以上を示す株が、各年0.3~0.5%の頻度で分離されている。これらは大阪で分離された *Neisseria gonorrhoeae* FC428株と同一のセフトリアキソン耐性に関するモザイク型 *penA* 遺伝子 (*penA*-60.001)⁴⁾を保持する株であるが、急増は認められない。スペクチノマイシン耐性株の分離はなかった。アジスロマイシンのMICが0.5 mg/Lより高いものが約10%、セフィキシム耐性と評価される0.125 mg/Lより高い株が約30%存在する。シプロフロキサシンの耐性株が約75%存在したが、近年漸減傾向となっている。

治療法の変遷

淋菌感染症に対して、サルファ剤、ペニシリン、スペクチノマイシン、テトラサイクリン、アジスロマイシン、経口セファロsporin(セフィキシムなど)、フルオロキノロン(シプロフロキサシンなど)、セフトリアキソンが治療薬として、これまで使用されてきた。いずれの薬剤に対しても、既に耐性株が出現している¹²⁾。現在では、セフトリアキソンのみが治療薬に推奨されている(後述)。

1940年代のペニシリンの利用開始後、淋菌に対するペニシリンのMICは上昇してきたが、投与量を増すことで対応した。しかしながら、1970年代にプラスミド性の高度耐性株の出現で投与量の変更では対応ができなくなった。米国

と英国で初めて分離されたプラスミド性のペニシリン耐性株が全世界に広がるとともに、染色耐性のペニシリン耐性が出現・拡散することで、淋菌感染症治療におけるペニシリンの役割は終わることになった。テトラサイクリン耐性もペニシリンと同様、染色耐性の耐性機構により徐々にMICが上昇し、さらにプラスミド性の耐性遺伝子の獲得で高度耐性株が出現し、国際的に拡散した。スペクチノマイシン耐性は、今日においても比較的稀である。しかしながら、咽頭の淋菌に対して効果がないために、公衆衛生対策的には利用されにくい薬剤である。

1980年代後半以降、フルオロキノロンが他の感染症治療同様、淋菌感染症にも多用された。淋菌のフルオロキノロン耐性株もアジア各国で1990年代後半から検出され、急速に拡散した。2000年代初頭から半ば頃までには、第一選択薬として推奨されなくなった。マクロライド系薬であるアジスロマイシンは淋菌に対する効果が期待されたが、利用され始めて間もなく、特にラテンアメリカ諸国や性器クラミジア感染症にアジスロマイシンを多用する国々で耐性株を出現した。単剤で淋菌感染症に推奨されることはないが、セフトリアキソンを含む二剤併用療法の一剤として利用が続いている。

フルオロキノロン耐性株の蔓延後は、セファロsporinの利用に期待が持たれた。しかしながら、経口セファロsporinの治療効果について丹念な調査研究が実施された日本にお

表1. 2010年以降の各国の淋菌性尿道炎および子宮頸管炎の推奨療法

日本	●単剤 ●セフトリアキソン (他にも推奨あり)	静注 1 g 単回	2006 ¹⁶⁾
英国	●併用療法 ●セフトリアキソン ●アジスロマイシン	筋注 500 mg 単回 + 経口 1 g 単回	2011 ¹⁷⁾
ヨーロッパ	●併用療法 ●セフトリアキソン ●アジスロマイシン	筋注 500 mg 単回 + 経口 2 g 単回	2012 ¹⁸⁾
米国	●併用療法 ●セフトリアキソン ●アジスロマイシン あるいは ドキシサイクリン	筋注 250 mg 単回 + 経口 1 g 単回 経口 100 mg 1日2回, 7日間	2010 ¹⁹⁾

2019年以降日本以外は改訂(表2)があった。

表2. 各国の最新の推奨療法

英国	●単剤 ●セフトリアキソン	筋注 1 g 単回	2019 ²²⁾
ヨーロッパ	●併用療法 ●セフトリアキソン ●アジスロマイシン	筋注 1 g 単回 + 経口 2 g 単回	2020 ²³⁾
米国	●単剤 ●セフトリアキソン	筋注 500 mg 単回	2020 ²⁴⁾

日本においては、セフトリアキソン 筋注 1 g 単回を基本とすることに変更はない。

いて、耐性株の出現が検知された。日本において利用可能な投与方法は、国際的に利用されていた 400 mg 単回投与と比較して低用量であったことがその原因と考えられている。そのため、国内では早期に注射剤であるセフトリアキソン 1 g 静注療法が推奨されることとなった。我が国で検知されたセフトリアキソン耐性株は、2000年代半ばから世界的に拡散した。

我が国では比較的高用量のセフトリアキソンが推奨療法とされたが、2009年に京都においてセフトリアキソン 1 g でも治療効果が望めない *N. gonorrhoeae* H041 が検出された¹³⁾。さらに、ヨーロッパにおいても耐性遺伝子の型が異なる *N. gonorrhoeae* F89 が検出された¹⁴⁾¹⁵⁾。いずれも、最初の分離以降に継続した検出はなされていない。一方で、セフトリアキソン MIC 0.5 mg/L を示す *N. gonorrhoeae* FC428 が 2015年大阪で分離され、それと同一の耐性遺伝子 (*penA*-60.001) を保持するものが日本を含む複数の国で分離されている^{5)~11)}。この株の世界的な広がりがどの程度継続するかは未知数である。ヨーロッパ、オーストラリア、カナダの症例は東南アジア渡航等の行動歴があるものが散見されており、東南アジアでのサーベイランスデータが重要となっている。新型コロナウイルス感染症パンデミックの影響で国際的な人の移動が極めて制限されている中で、各国での淋菌の薬剤耐性の進化と拡散がどのように進むかは注視しておかなければならないだろう。

国内で利用されているセフトリアキソン 1 g 静注療法は、MIC 0.5 mg/L の耐性株には引き続き有効であると推定され変更は必要ないと考えられる。しかしながら、1 g 静注療法を用いることが困難な諸外国では、250 mg あるいは 500 mg のセフトリアキソン筋注にアジスロマイシン 1 g あるいは 2 g を併用する治療法の推奨を行った(表1)。

欧米の最新の推奨療法

2019年以降、英国、ヨーロッパ、米国において表2に示す通りガイドラインの修正が行われた(表2)。その背景を説明するために、ここでは重要な2つの症例報告の概略を示す²⁰⁾²¹⁾。

症例 1

2014年、英国、男性(日本から帰国。日本人女性パートナーが陽性)

診断：尿、咽頭、核酸検査陽性。尿道スワブ、分離陽性。

治療：セフトリアキソン 筋注 500 mg 単回 + アジスロマイシン 経口 1 g 単回

治療効果判定(15日後)：尿、核酸検査陰性。咽頭、核酸検査陽性。(治療期間の性的接触はないと本人からの申告)

治療効果判定2回目：(受診が途絶えたため、初回治療から79日後再診)咽頭、核酸検査陽性。

治療(2回目)(98日後)：咽頭、核酸検査陽性。培養陽性。セフトリアキソン 筋注 1 g 単回 + アジスロマイシン 経口 2 g 単回

治療効果判定3回目(112日後)：咽頭、核酸検査陰性。

本症例の分離株は、セフトリアキソン MIC 0.25 mg/L、アジスロマイシン MIC 1 mg/L であった。

症例 2

2018年、英国、男性、尿-淋菌核酸検査陽性、尿道分泌物から淋菌培養陽性。

治療：セフトリアキソン 1 g 単回 + ドキシサイクリン 100 mg 2回7日間

治療効果判定(15日後)：尿-淋菌核酸検査陰性、分離株の感受性プロファイルにより治療が十分ではない可能性が示唆されたので、スペクチノマイシン治療追加

治療開始 20日後：尿、淋菌核酸検査陰性、咽頭培養検査淋菌陽性

Ertapenem (1 g) 3日の治療後、その21日後に陰性確認。

本症例の分離株は、アジスロマイシン高度耐性(>256 mg/L)、セフトリアキソン耐性(0.5 mg/L)、テトラサイクリンタイセイ(32 mg/L)、シプロフロキサシン耐性(>32 mg/L)であった。この分離株は、アジスロマイシン高度耐性でありかつセフトリアキソン耐性を示すことから、大きな注目

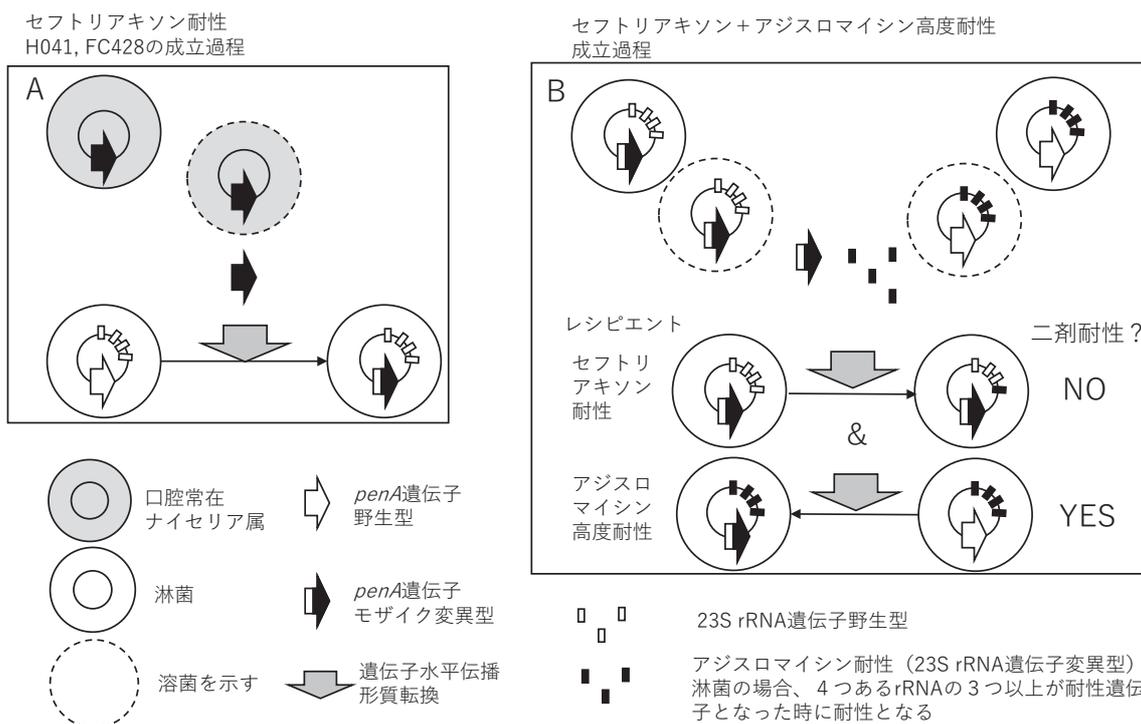


図2. 淋菌の形質転換による薬剤耐性獲得機構

(A) 淋菌のセフトリアキソン耐性の成立過程として、形質転換によりセフトリアキシンの標的酵素である細胞壁合成酵素であるペニシリン結合タンパク質をコードする遺伝子 (*penA*) の耐性に関与する領域を口腔常在ナイセリア属菌から形質転換により獲得したことが推定されている。モザイク変異と呼ばれている。

(B) アジスロマイシン高度耐性株は23S rRNA 遺伝子の点変異によってもたらされるが、染色体にある4つの遺伝子のうち3つ以上が変異型になることで耐性を示すことになる。セフトリアキソン耐性およびアジスロマイシン高度耐性株の成立過程は、単独耐性株が共存した環境（症例）で形質転換により耐性遺伝子が伝播したことが推定される。理論的には遺伝子伝播は両方向で可能だが、23S rRNA 遺伝子が複数同時に伝播する可能性は低いこと、さらにゲノム解析および実験的な再現実験でアジスロマイシン高度耐性株が、セフトリアキソン耐性遺伝子を獲得したことが示唆されている。

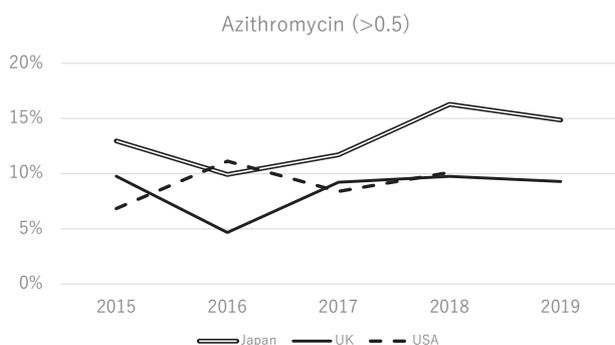


図3. アジスロマイシン耐性株の各国の分離率

データは以下を参照して作成した。Japan：AMED 研究班（代表大西真），UK：Antimicrobial resistance in *Neisseria gonorrhoeae* in England and Wales (GRASP) 2019，USA：The Gonococcal Isolate Surveillance Project (GISP) 2018

を集めた。その成立過程のシナリオを図2に示す。アジスロマイシン高度耐性が、FC428様の株から *penA*-60.001 を獲得したことが推測されており、実験室内でも容易に再現することができることがわかってきている（図2, Nakayama S, et al. 投稿準備中）。

セフトリキソンの MIC 0.5 mg/L の株に対して、セフトリ

キソン 500 mg の単回治療は十分ではないと考えられている。また、0.25 mg/L の株であっても咽頭に存在する淋菌に効果を示すには十分ではないこと、さらにアジスロマイシン耐性 (MIC >0.5 mg/L) に1g 単回投与では十分ではないと考えられることが、症例1を含む知見から認識されてきた。またアジスロマイシン耐性 (MIC >0.5 mg/L) 株の増加が顕著である（図3）。これらのことが推奨治療法の修正の背景にある。2019年1月から英国のガイドラインが併用療法から、セフトリアキソン単剤療法へ推奨を変更した。また、2020年のヨーロッパのガイドラインでは、セフトリアキソン1g 筋注にアジスロマイシン2g を併用するか、あるいはセフトリアキソン1g 筋注の単剤療法が推奨された（表2）。また、米国 CDC においても二剤併用療法は推奨されず、セフトリアキソン 500 mg 筋注が推奨された。

耐性菌出現頻度を抑制する治療戦略

各国での分離株の感受性プロファイルをもとに、95%以上の症例で効果が認められる推奨療法で治療を行うエンピリカル治療戦略をとってきた。核酸検査技術の進展による診断の精度を高めるとともに、確実なサーベインランスの実施を各国で推し進めてきたが、耐性菌の出現を抑制することには繋がっていない。先に述べたように、推奨療法も改善してき

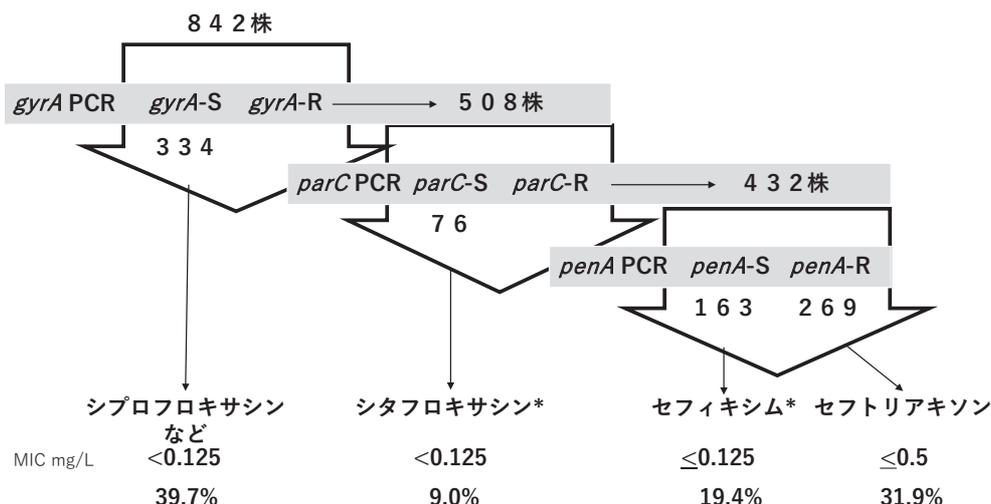


図4. 薬剤耐性遺伝子検出系の開発によって可能となる新しい治療法選択戦略提案

2019年の国内分離株の薬剤感受性プロファイルから想定した戦略。耐性（感受性）遺伝子の検出系の開発、現実の診療現場で利用可能なハードウェアの開発、シタフロキサシン、セフィキシムに関しては臨床利用に関する課題などを全て解決できることを前提としての一案に過ぎないことに留意すべきである。

たが、今後も新規の耐性株の出現を抑制できないと推測されている。また、新規薬剤の開発へのテコ入れも進んでいるが²⁵⁾、新規薬剤を導入しても耐性問題からは避けられない。

そこで、耐性菌の出現頻度と抑制するために提唱されているコンセプトは、効果のある薬剤をそれぞれの症例において正しく選択して処方する、究極のスケジュールシップを可能とすることである。この考え方を突き詰めていくと耐性菌の広がりを抑制可能であることがシミュレーションからは予測されている²⁶⁾²⁷⁾。

2019年に国内で分離されシプロフロキサシン、シタフロキサシン、セフィキシム、セフトリアキシンのMICが測定された842株も関して、4剤の治療効果が期待される株数をカウントした(図4)。その結果、シプロフロキサシンのMICが0.125 mg/L未満を示す株は334株(39.7%)存在した。シプロフロキサシンMICが0.125 mg/L以上を示す株のうち、シタフロキサシンMICが0.125 mg/L未満を示すものが76株(9.0%)存在した。シタフロキサシンMICが0.125 mg/L以上で、セフィキシムMICが0.125 mg/L以下のものが163株(19.4%)存在した。残る269株はセフトリアキソンMICが0.5 mg/Lであった。つまり、迅速な核酸検査法によって上記に述べたMICを予測することが可能であれば、これまで推奨療法から除外されたシプロフロキサシン、セフィキシム(用量が国際的な400 mgの投与が可能となることが前提であるが)を再度利用可能となる。また、シタフロキサシンを利用可能となれば、セフトリアキシンの利用は約70%減少させることができることになる。

利用可能な薬剤はこれら以外にも存在するであろうし、アルゴリズムの工夫が必要であつが、一例として示させていただいた。*gyrA*, *parC*, *penA*の3つの遺伝子の各薬剤の耐性・感受性を見分ける核酸検査法が開発されることで、4剤を適正に利用できることに繋がる。核酸検査法のための遺伝子ターゲット部位の特定には、これまで蓄積されてきたゲノム情報を利用することで実現可能であろう。迅速(30分程

度)、コンパクト(外来診療で利用可能)、核酸抽出ステップが別途必要のないall-in oneタイプの機器の開発が今後の課題である。しかしながら、新型コロナ感染症の猛威にさらされた中で核酸検査技術の進化が目覚ましい。全ての感染症の診断技術が一気に進化することを期待している。

謝辞: 本稿は日本医療研究開発機構(AMED)の新興・再興感染症に対する革新的医薬品等開発推進研究事業「薬剤耐性淋菌感染症の対策に資する研究(代表 大西真)によって得られた結果の一部を使用した(20fk0108062j0003)。分担、協力研究者の先生がた、特に国立大学法人東海国立大学機構岐阜大学 安田満先生に深謝いたします。

利益相反: 該当しない

文 献

- 1) Luys, G. 1913. A Textbook on Gonorrhoea and its Complications. William Wood, New York.
- 2) Weström, L. 1980. Incidence, prevalence, and trends of acute pelvic inflammatory disease and its consequences in industrialized countries. *Am J Obstet Gynecol.* 138 (7 Pt 2): 880-892.
- 3) 国立感染症研究所. 感染症週報 Vol 23, No. 2, 2021. <https://www.niid.go.jp/niid/images/idsc/idwr/IDWR2021/idwr2021-02.pdf>
- 4) Nakayama, S, K Shimuta, K Furubayashi, et al. 2016. New ceftriaxone- and multidrug-resistant *Neisseria gonorrhoeae* strain with a novel mosaic *penA* gene isolated in Japan. *Antimicrob Agents Chemother* 60: 4339-4341.
- 5) Terkelsen, D, J Tolstrup, CH Johnsen, et al. 2017. Multidrug-resistant *Neisseria gonorrhoeae* infection with ceftriaxone resistance and intermediate resistance to azithromycin, Denmark, 2017. *Euro Surveill* 22: pii=17-00659.

- 6) Lahra, MM, I Martin, W Demczuk, et al. 2018. Cooperative recognition of internationally disseminated ceftriaxone-resistant *Neisseria gonorrhoeae* strain. *Emerg Infect Dis* 24: 735-740.
- 7) Lefebvre, B, I Martin, W Demczuk, et al. 2018. Ceftriaxone-resistant *Neisseria gonorrhoeae*, Canada, 2017. *Emerg Infect Dis* 24: 381-383.
- 8) Poncin, T, S Fouere, A Braille, et al. 2018. Multidrug-resistant *Neisseria gonorrhoeae* failing treatment with ceftriaxone and doxycycline in France, November 2017. *Euro Surveill* 23 (21).
- 9) Ko, KKK, MTW Chio, SS Goh, et al. 2019. First case of ceftriaxone-resistant multidrug-resistant *Neisseria gonorrhoeae* in Singapore. *Antimicrob Agents Chemother* 63: e02624-18.
- 10) Eyre, DW, K Town, T Street, et al. 2019. Detection in the United Kingdom of the *Neisseria gonorrhoeae* FC428 clone, with ceftriaxone resistance and intermediate resistance to azithromycin, October to December 2018. *Euro Surveill* 24: pii=1900147.
- 11) Chen, SC, LF Yuan, XY Zhu, et al. 2020. Sustained transmission of the ceftriaxone-resistant *Neisseria gonorrhoeae* FC428 clone in China. *J Antimicrob Chemother.* 75 (9): 2499-2502.
- 12) Unemo, M, WM Shafer. 2014. Antimicrobial Resistance in *Neisseria gonorrhoeae* in the 21st Century: Past, Evolution, and Future. *Clinical Microbiol Rev.* 27: 587-613.
- 13) Ohnishi, M, D Golparian, K Shimuta, et al. 2011. Is *Neisseria gonorrhoeae* initiating a future era of untreatable gonorrhea? Detailed characterization of the first strain with high-level resistance to ceftriaxone. *Antimicrob Agents Chemother* 55: 3538-3545.
- 14) Unemo, M, D Golparian, R Nicholas, et al. 2012. High-level cefixime- and ceftriaxone-resistant *N. gonorrhoeae* in France: novel penA mosaic allele in a successful international clone causes treatment failure. *Antimicrob Agents Chemother* 56: 1273-1280.
- 15) Cámara, J, J Serra, J Ayats, et al. 2012. Molecular characterization of two high-level ceftriaxone-resistant *Neisseria gonorrhoeae* isolates detected in Catalonia, Spain. *J Antimicrob Chemother* 67: 1858-1860.
- 16) 性感染症 診断・治療ガイドライン 2006. 日本性感染症学会誌 17 (Supplement 1).
- 17) Bignell, C, M Fitzgerald. 2011. UK national guideline for the management of gonorrhoea in adults, 2011. *Int. J. STD AIDS* 22: 541-547.
- 18) Bignell, C, M Unemo. 2013. 2012 European guideline on the diagnosis and treatment of gonorrhoea in adults. *Int. J. STD AIDS* 24: 85-92.
- 19) Centers for Disease Control and Prevention (CDC). 2012. Update to CDC's sexually transmitted diseases treatment guidelines 2010: oral cephalosporins no longer a recommended treatment for gonococcal infections. *MMWR Morb. Mortal. Wkly. Rep.* 61: 590-594.
- 20) Fifer, H, U Natarajan, L Jones, et al. 2016. Failure of dual antimicrobial therapy in treatment of gonorrhoea. *New Engl J Med* 374: 2504-2506.
- 21) Eyre, DW, ND Sanderson, E Lord, et al. 2018. Gonorrhoea treatment failure caused by a *Neisseria gonorrhoeae* strain with combined ceftriaxone and high-level azithromycin resistance, England, February 2018. *Euro Surveill* 23 (27).
- 22) Fifer, H, J Saunders, S Soni, et al. 2020. 2018 UK national guideline for the management of infection with *Neisseria gonorrhoeae*. *Int J STD AIDS.* 31: 4-15.
- 23) Unemo, M, JDC Ross, AB Serwin, et al. 2020. 2020 European guideline for the diagnosis and treatment of gonorrhoea in adults. *Int J STD AIDS* doi: 10.1177/0956462420949126
- 24) St Cyr, S, L Barbee, KA Workowski, et al. 2020. Update to CDC's Treatment Guidelines for Gonococcal Infection, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 69: 1911-1916.
- 25) World Health Organization (WHO). 2017. Global priority list of antibiotic-resistant bacteria to guide research, discovery, and development of new antibiotics. Geneva: WHO. <https://www.who.int/medicines/publications/global-priority-list-antibiotic-resistant-bacteria/en/> (2021/04/22)
- 26) Fingerhuth, SM, N Low, S Bonhoeffer, et al. 2017. Detection of antibiotic resistance is essential for gonorrhoea point-of-care testing: a mathematical modelling study. *BMC Med.* 15 (1): 142.
- 27) Tuite, AR, TL Gift, HW Chesson, et al. 2017. Impact of Rapid Susceptibility Testing and Antibiotic Selection Strategy on the Emergence and Spread of Antibiotic Resistance in Gonorrhea. *J Infect Dis.* 216 (9): 1141-1149.

Antimicrobial resistance in *Neisseria gonorrhoeae*

Makoto Ohnishi

National Institute of Infectious Diseases

Gonorrhea and antimicrobial resistance (AMR) in *Neisseria gonorrhoeae* are major public health concerns globally. Dual antimicrobial therapy (ceftriaxone plus azithromycin) was recommended in many countries, although recently revised. Theoretically, the therapy has high cure rate, and it may have been involved in decreasing the level of resistance. However, azithromycin-resistant strains are spreading, and ceftriaxone-resistant strains are already emerging. Ceftriaxone-resistant strains have been still occasionally isolated, but are currently spreading internationally, predominately associated with travel to Asia. Furthermore, the first treatment failure with recommended dual therapy was reported in 2016 and the first isolates with combined ceftriaxone resistance and high-level azithromycin resistance were reported in 2018 in the UK and Australia.

In the future treatment individually-tailored management will ideally be needed, for this approach we need genetic point of care AMR tests. This will improve the management and public health control of antimicrobial-resistant *N. gonorrhoeae* infections.