

다제내성 시대의 임균 치료

채지윤, 오미미

고려대학교 의과대학 비뇨기과학교실

Treatment of *Neisseria gonorrhoeae* in the Era of Multidrug Resistance

Ji Yun Chae, Mi Mi Oh

Department of Urology, Korea University College of Medicine, Seoul, Korea

Neisseria gonorrhoeae (NG) is becoming increasingly less susceptible to the extended spectrum cephalosporin (ESC), which has been recommended for first-line treatment, and cases of treatment failure are being reported globally. An era of untreatable gonorrhea may have started, and it calls for novel treatment strategies. Essential actions should include use of higher doses of ceftriaxone administered as part of dual therapy and further development of alternative drug combinations. This review focuses on the global spread of ESC resistant NG and potential treatment options for the future.

Received: 28 February, 2014

Revised: 18 March, 2014

Accepted: 25 March, 2014

Keywords: *Neisseria gonorrhoeae*; Drug resistance; Cephalosporins

Copyright © 2015, Korean Association of Urogenital Tract Infection and Inflammation. All rights reserved.



This is an open access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0>) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

Correspondence to: Mi Mi Oh

<http://orcid.org/0000-0002-1232-2598>

Department of Urology, Korea University Guro Hospital, 148 Gurodong-ro, Guro-gu, Seoul 152-703, Korea

Tel: +82-2-2626-3203, Fax: +82-2-2626-1321

E-mail: mamah@hanmail.net

서론

임균은 두 번째로 흔한 박테리아성 성매개감염병인 임질의 원인균으로 대개 성적 접촉을 통해 감염되어 남성에서는 요도염을, 여성에서는 자궁경내막염을 유발한다. 임질을 제대로 치료하지 않는 경우 여성의 골반염, 불임, 자궁외 임신, 남성의 부고환/고환염 및 human immunodeficiency virus 감염 등의 합병증이 발생할 수 있다.^{1,2} 가장 최근 발표된 World Health Organization의 통계에 따르면 임질의 유병률은 빠르게 증가하고 있으며 2008년 집계 당시 그 해 새로 감염된 환자 수가 전세계적으로 1억 6천만 명에 이르는 것으로 나타났다.³

한편, 지난 30년 동안 임균은 임질의 치료제로 쓰였던 penicillin, tetracyclines, fluoroquinolones 등에 내성을 획득하였으며, 이에 1990년대부터는 3세대 extended-spectrum cephalosporins (ESCs)가 임질의 일차 치료제로 권장되어 사

용되어 왔다.⁴ 그러나 최근 다양한 3세대 cephalosporin 제제들의 치료 실패 사례들이 보고되면서 임질의 치료는 새로운 국면을 맞이하게 되었다.^{5,8} 세계 각국에서 ESCs에 대한 임균의 내성 보고가 잇따름에 따라 2012년 8월, 미국 질병예방통제센터(Centers for Disease Control and Prevention, CDC)는 세계 동향과 미국 내 임균분리감시체계(Gonococcal Isolate Surveillance Project) 결과에 따라 임질 치료 지침을 개정 발표하였다. 2013년 8월 국내에서 또한 임균감염 치료에 대한 부분개정안을 마련하여, 기존 단일 제제로 투여되던 cefixime 혹은 ceftriaxone의 사용 대신 ceftriaxone 및 azithromycin 혹은 doxycycline의 병합요법을 권장하고 있다. 이에 저자들은 변경된 임질의 치료 지침에 맞추어 다제내성 임균의 출현과 현황, 이의 새로운 치료 지침 및 항생제 내성시대의 임질의 치료 방안에 대하여 알아보려고 하였다.

본 론

1. Penicillin, Tetracycline 및 Fluoroquinolone에의 내성

1940년대 penicillin의 도입 이후 이는 사실상 임질의 첫 번째 주 치료제가 되었으며 이후 40년 이상 효과적인 치료제로 사용되었다. 하지만 50년대부터 penicillin의 최소억제농도(minimum inhibitory concentration, MIC)가 꾸준히 증가함에 따라 penicillin의 임질 치료 용량은 지속적으로 상승하였다. 여러 유전자의 변이로 인한 염색체 매개 penicillin 내성에서부터 시작하여 1970년대에는 플라스미드 매개로 penicillinase를 분비하는 임균 균주가 발견되면서 penicillin 내성이 점차 확산되어 갔고, 따라서 1970년대 말에는 더 이상 penicillin을 임질 치료제로 쓸 수 없게 되었다.⁹ 거의 비슷한 시기에 tetracycline의 경우도 마찬가지로 임균의 유전자 변이로 인한 저항성 획득으로 tetracycline에의 감수성이 점차 감소하기 시작했다. 1980년대에는 플라스미드 매개 tetracycline resistance protein(TetM) 결정인자의 발현으로 tetracycline에 높은 저항성을 갖는 임균이 발견되었으며 이들은 빠른 속도로 전세계적으로 확산되었다. 이들 TetM을 암호화하는 플라스미드는 penicillinase를 분비하는 임균 균주에서 흔히 발견되는 것으로 나타났다.¹⁰

1980년대 들어서 fluoroquinolone은 부작용이 거의 없으면서 단기 투여로 치료 가능한 임균의 치료제로 부상하였고, 1980년대 말에는 3세대 cephalosporin과 함께 임균의 일차 치료제로 권장되었다. 그러나 1990년대 초반 fluoroquinolone에의 내성을 결정짓는 유전자인 *gyrA*와 *parC*의 변이가 발생하면서 치료 실패 사례들이 보고되기 시작했으며, 1990년대 아시아 태평양 지대를 시작으로 유럽과 북미, 다음 아프리카와 남미 순서로 전세계적으로 확산되었다.⁹ 이에 2000년대 중반 이후부터 fluoroquinolone은 임질의 권장치료제에서 제외되었다.

2. Extended-Spectrum Cephalosporins에의 내성

이렇듯 임균은 지난 70-80년간 penicillins, tetracyclines, spectinomycin, macrolides, fluoroquinolones 등 모든 가능한 임균의 치료 항생제에 내성을 획득해왔으며 따라서 현재는 ESCs인 주사용 ceftriaxone, 경구용 cefixime만이 유일한 단일 치료제로 선택 가능하게 되었다. 하지만 대부분의 국가에서 3세대 ESCs를 임질의 일차 치료제로 사용하기 시작하면서 여러 경구용 ESCs가 낮은 용량으로 사용되었고, 이에 따라 억제농도보다는 낮은 ESCs가 지속적으로 축적되면서 ESCs 내성 균주들 출현에 기여하였을 것으로 생각된다.¹¹ 특히 경구용 ESCs 중 가장 강력한 cefixime만이 인도 임질을 효과적으로 치료할 수 있는 것으로 알려지면서 cefixime (400 mg)은 전세계적으로 임질의 주된 치료제로서 사용되어왔지만,¹⁰ 2001년 일본을 시작으로 한 아시아에서 경구용 ESCs에의 감수성이

떨어지는 임균 균주들이 출현하면서 치료 실패로 이어졌다. 1999년과 2002년 사이 일본 중심부의 6개 병원 통계에 따르면 cefixime과 ceftriaxone에 저하된 감수성(MIC \geq 0.5 μ g/ml)을 갖는 임균의 비율이 각각 0%에서 30.2%로, 0%에서 0.9%로 증가한 것으로 나타났다.¹² 경구용 ESCs에의 감수성이 떨어지는 임균 균주들은 대개 penicillin 결합 단백질인 penicillin-binding protein 2를 인코딩하는 *penA* 유전자의 변이를 나타냈으며 이들과 구강인두에 흔히 존재하는 공생 *Neisseria* 종들의 *penA* 유전자간의 수평적 유전자 이동으로 인해 구강인두 내 저항성 임균 감염이 호발하는 것으로 생각된다. 초반의 내성 균주들은 일반적으로 penicillin과 fluoroquinolone에는 저항성을 보였고, ceftriaxone의 MIC가 상승되어 있었지만 경구용 ceftriaxone에는 감수성을 갖는 것으로 나타났다.¹²

일본을 시작으로 하여 2000년대 후반 호주, 중국, 홍콩, 대만, 미국, 캐나다 등 전세계적으로 3세대 ESCs에 내성을 갖는 임균 균주들이 확산되었다.¹³⁻²⁰ 2009년부터 2010년까지 European Union/European Economic Area에서 발견된 cefixime에의 감수성 저하 혹은 내성을 보이는 임균 균주들의 비율이 4%에서 9%로 상승하였으며, 이 내성을 갖는 표현형은 총 17개 국가에서 발견되었다.²¹

3. Multidrug Resistant *Neisseria gonorrhoeae* 및 Extensively Drug Resistant *N. gonorrhoeae*

임균에 대한 ESCs의 MIC 상승과 함께 감수성이 저하된 임균이 지역과 집단을 초월하여 전세계적으로 높은 비율로 보고되고 있으며 이는 해마다 증가하고 있다. 이들은 fluoroquinolone 등 다른 항생제들에도 저항성을 보이는데, 가장 문제가 되는 것은 성매매업 종사자와 동성애자들에서 발견되고 있는 extensively drug resistant (XDR) 임균들로, 높은 ceftriaxone의 MIC를 갖는 것이 특징이다.^{7,22,23} Ceftriaxone의 치료에 내성을 보인 첫 균주는 2009년 일본 교토의 성매매업 종사 여성의 인두에서 발견된 H041로, 이는 사실상 임균으로써의 첫 superbug로 생각되며, ceftriaxone MIC가 2-4 mg/L, cefixime MIC가 8 mg/L로 나타났다.²³ 다음으로 프랑스의 남성 동성애자의 요도에서 높은 ceftriaxone MIC (2 mg/L)를 갖는 2번째 superbug 임균 균주 F89가 발견되었으며,⁷ 스페인의 동성 파트너인 두 남성의 요도와 직장에서 MIC 1.5 mg/L를 갖는 임균 균주가 이어서 발견되었다.²² H041의 출현 후 일본에서는 XDR-임균 균주의 감시를 강화하여 확산 범위 파악에 힘썼으나, 아직까지 H041 균주는 처음 출현한 지역 외에서는 발견되지 않았다. 하지만 이후 세 유럽인에서 분리된 균주들은 같은 임균 multiantigen sequence typing인 sequence type (ST) 1407을 공유하고 있는 것으로 밝혀졌고 이는 현재 전세계적으로 발견되고 있는 ST 1901에 속한다.^{16,18,24} 따라서 프랑스의 F89의 경우 스페인의 동성애자인 두 남성에게 전파되었던

것으로 생각되며, 이는 ceftriaxone에 높은 내성을 갖는 임균의 첫 국제적 전파라 할 수 있다.

한편, ceftriaxone을 투여한 구강인두 임질의 치료 실패 사례들이 다수 보고되고 있으며 이들에 대한 ceftriaxone의 MIC는 상대적으로 낮은 편이다.^{25,27} MIC가 낮은 균주들에서는 약물역동학적인 요인들이 치료 실패에 주요하게 작용하였을 것으로 보이며, ceftriaxone의 임질 치료 실패는 구강인두 임질의 치료에서 처음 시작된 것으로 생각된다.

4. 현재 임질의 치료 지침

현재 미국 CDC 및 변경된 국내 임질 치료 지침에 따르면 모든 단순 임질의 경우 ceftriaxone 250 mg의 단회 근육주사와 함께 경구 azithromycin 1 g 단회 경구투여 혹은 doxycycline 100 mg 1일 2회씩 7일 경구투여를 일차적으로 권장하고 있다.²⁸⁻³⁰ Ceftriaxone을 사용할 수 없는 경우, 대체요법으로 spectinomycin 2 g 근육주사 단회요법(인두 임균감염은 제외), 또는 cefixime 400 mg 단회 경구투여 및 azithromycin 1 g 단회 경구투여(7일내 검사), 또는 cefixime 400 mg 단회 경구투여 및 doxycycline 100 mg 1일 2회 7일 경구투여(7일내 검사)를 권장하고 있으며 알레르기성 cephalosporin계 항생제를 사용할 수 없는 경우에는 spectinomycin 2 g 근육주사 단회요법(인두 임균감염은 제외) 또는 azithromycin 2 g 단회 경구투여(7일내 검사)를 권장하고 있다(Table 1).³⁰

2012년부터 cefixime 400 mg의 단회 경구 투여와 azithromycin 혹은 doxycycline의 병합요법은 일차가 아닌 대체 치료법으로 권장되고 있는데, 이는 cefixime의 높은 MIC 농도와 치료 실패율, 또한 흔히 놓치기 쉬운 인두 임질의 치료에 cefixime이 부적합하다고 판단되었기 때문이다.²⁸ 이렇듯 임

질의 일차 치료약제를 cefixime에서 고용량의 주사용 ceftriaxone으로 교체함으로써 경구용 ESCs에 내성을 갖거나 감수성이 저하된 임균의 전파 속도를 늦추는 효과를 기대하고 있다. 또한, 임질에 대한 보다 적극적인 치료가 필요하게 되면서, 각 나라의 임질 치료 실패율이 5%를 상회하기 전에 권장 일차 치료제를 빠르게 변화시킬 것을 요구하고 있다.³¹

5. 새로운 치료법

다제내성 임균 및 XDR 임균의 효과적인 치료를 위해서는 기존과는 다른 새로운 치료 전략이 필요하다. 이로는 ESCs의 투여 용량 및 기간 증가, 이차 치료제의 병합 투여, 오래된 항생제들의 재사용, 대체 치료약제 개발 등을 들 수 있다.

1) 고용량의 Extended-Spectrum Cephalosporins

기존 사용되던 ESCs, 특히 ceftriaxone의 용량을 증가해서 투여하는 치료는 대개의 나라에서 시행되고 있다.^{11,32,33} 일본과 중국에서는 1 g ceftriaxone의 단회 투여가 권장되고 있으며 지역사회 획득 폐렴의 치료에 사용되는 용량에 근거하여 ceftriaxone 2 g 단회 투여도 안전한 것으로 보고있다.^{32,34-36} 그러나 증량된 ceftriaxone의 투여는 단기적인 해결책일 뿐이다. 현재 존재하는 다른 어떤 경구 혹은 주사용 cephalosporine 제제도 ceftriaxone이나 cefixime을 능가하는 약동학/약물역동학적인 효과를 나타낼 수 없으며, 더구나 인두 임질에서의 효과는 말할 것도 없다.^{37,38}

2) 병합요법

영국에서는 2011년부터 단순 항문직장 임질에서 ceftriaxone 500 mg 단회 근육 투여 및 azithromycin 1 g 단회 경구 투여를

Table 1. Revised regimens of treatment in gonococcal infection

Classification	Recommended regimens	Alternative regimens
Uncomplicated gonococcal infections of the cervix, urethra and rectum	Ceftriaxone 250 mg IM in a single dose+azithromycin 1 g PO in a single dose or Ceftriaxone 250 mg IM in a single dose+doxycycline 100 mg PO twice a day for 7 days	<In case that Ceftriaxone cannot be used> - Spectinomycin 2 g IM in a single dose or - Cefixime 400 mg PO in a single dose + azithromycin 1 g PO in a single dose (in 1 week) or - Cefixime 400 mg PO in a single dose + Doxycycline 100 mg PO twice a day for 7 days (in 1 week) <In case of showing allergy to cephalosporins> - Spectinomycin 2 g IM in a single dose or - Azithromycin 2 g PO in a single dose (in 1 week)
Uncomplicated gonococcal infections of the pharynx	Ceftriaxone 250 mg IM in a single dose+azithromycin 1 g PO in a single dose or Ceftriaxone 250 mg IM in a single dose+doxycycline 100 mg PO twice a day for 7 days	<In case that Ceftriaxone cannot be used> - Cefixime 400 mg PO in a single dose+azithromycin 1 g PO in a single dose (in 1 week) or - Cefixime 400 mg PO in a single dose +doxycycline 100 mg PO twice a day for 7 days (in 1 week) <In case of showing allergy to cephalosporins> - Azithromycin 2 g PO in a single dose (in 1 week)

IM: intramuscular, PO: per os. Ceftriaxone (Hoffmann-La Roche, Basel, Switzerland).

권장하고 있으며,³⁸ 미국의 경우 ceftriaxone 250 mg 단회 근육 투여 및 azithromycin 1 g 단회 경구 투여 혹은 doxycycline 100 mg 하루 2회 7일간 경구 투여하는 것을 권장하고 있다.^{23,39} 이렇듯 ESCs와 azithromycin을 병합하여 투여하는 것은, 인두 임질의 치료에 상승 효과가 있으며, *Chlamydia trachomatis* 감염의 동시 치료가 가능하고, 나아가서 임균의 다제 내성 획득을 예방할 수 있을 것으로 생각된다. 실제 임질과 함께 *Chlamydia trachomatis* 동시감염이 있는 경우가 흔하기 때문에, 이들 병합요법은 여러 곳에서 보편적으로 시행되어 왔고, 따라서 임균의 ceftriaxone에의 감수성이 저하, doxycycline 및 azithromycin에의 내성 출현이 문제가 되고 있다. 최근 23S rRNA gene의 변이로 azithromycin에 고도의 내성을 보이는 (MIC \geq 256 μ g/ml) 임균 균주들이 몇몇 나라에서 보고되고 있다.⁴⁰⁻⁴²

Gemifloxacin은 ciprofloxacin에 내성을 갖는 임질에서 그 효과가 있는 것으로 알려져 있으며 임상 연구 결과 경구용 gemifloxacin 320 mg와 경구용 azithromycin 2 g을 병합하여 투여한 것과 경구용 azithromycin 2 g과 gentamicin 240 mg을 근육하여 투여한 것을 비교하였을 때 양 쪽 모두에서 치료율이 99.5%, 98.5%로 높게 보고되었다.⁴³

3) 대체 치료제

임질의 대체 단일 치료제로는 spectinomycin, gentamicin, azithromycin, ertapenem, tigecycline 등이 고려되고 있으나 이들 각각에는 제한점이 있다. 먼저 spectinomycin (2 g, 근육)의 경우 이에 대한 내성은 전세계적으로 드물지만, 고가의 비용 문제가 있다. 또한 유전자의 단일 염기 다형성 등의 기전으로 인해 spectinomycin에 대한 저항성이 빠르게 증가하는 것 또한 문제가 된다. 그 예로 1980년대 주한 미군들에서 spectinomycin이 임질의 일차 치료제로 널리 사용되었을 때 이에 높은 내성을 갖는 임균 균주들이 빠르게 출현했다는 보고가 있다.⁴⁴ 이는 16S rRNA 유전자에 위치한 C1192T의 단일 염기 다형성 때문인 것으로 밝혀졌다.⁴⁵ 더불어 spectinomycin은 구강인두 임질에 낮은 치료 효과를 보여 성매매업 종사자나 동성애자의 치료에 제한이 있는 것으로 밝혀졌으며, 아직 몇몇 나라에는 도입이 되지 않아 일차 치료제로 사용되기에는 어려움이 있다.

Gentamicin의 경우 현재 몇몇 나라에서 임질의 치료제로 고려되고 있다. Gentamicin 240 mg 단회 근육 투여는 Malawi에서 1993년부터 20년 넘게 성기 분비물 등 증상이 있는 임질의 의심 환자의 일차 치료로 사용되어 왔으며, 아직까지 특별한 내성 균주의 보고가 없었다. 그러나 국제적인 감수성 보고 결과가 부족한 상태로, 임질의 단일치료제로서의 gentamicin의 안전성과 효과에 관해서는 추가 임상 연구가 필요한 실정이다. 최근 시행된 1,300명의 유럽 임질 환자를 대상으로 한

연구 결과상 gentamicin에의 감수성이 높은 것으로 나타났으나,⁴⁶ 또 다른 메타 분석 결과는 임질 환자에서 gentamicin 일회 투여의 치료율이 낮은 것(91.5%)으로 보고하였다.⁴⁷ 이는 현재 권장되고 있는 효과적인 임질 치료율인 95%에 못 미치는 것으로, 무엇보다 구강인두 및 항문직장 임질의 치료에 있어서 gentamicin의 효과에 대한 추가 연구가 필요하다.⁴⁸

경구용 azithromycin 일회 투여는 여러 임상연구를 통해 ESCs에 감수성이 있는 지역에서 임질의 치료에 효과가 있는 것으로 밝혀졌으며,⁴⁹ ESCs에 내성을 갖는 임균은 azithromycin에도 감수성이 저하되거나 내성을 갖기 쉬운 것으로 나타났다. Azithromycin에 내성을 갖는 임균 균주에 대해서도 이미 수많은 연구결과가 보고되었다.⁴⁰⁻⁴²

Ertapenem은 in vitro 연구 결과 ESCs에 내성을 갖는 임균의 치료에 효과가 있는 것으로 나타났으며, 안전하고, 요로감염의 치료에도 효과적인 장점이 있다.⁵⁰ 그러나 ceftriaxone에 내성을 갖는 균주들이 상대적으로 낮은 ertapenem의 MIC를 가짐에도 불구하고 ESCs 내성과 관련한 변이가 있는 경우 ertapenem의 MIC가 증가하는 것으로 밝혀졌다.⁵⁰ 이는 *penA* 유전자에 추가 변이가 발생하는 경우 ertapenem의 치료효과가 없을 수 있음을 암시한다. Ertapenem은 또한 carbapenemase, TEM-1 β -lactamase의 획득으로 인해 그 감수성이 저하될 가능성이 있어, 미래 임질의 일차 치료제로 적절하지 않을 것으로 생각된다.

한편 tigecycline은 광범위 주사용 glycycline으로, in vitro 연구상 tetracycline에 내성을 갖는 임균에서도 높은 효과를 갖는 것이 밝혀졌다. 하지만 다제내성 임균에 대한 연구나 생체 내 연구는 미미한 실정이며, 간으로 배설되기 때문에 소변으로의 배출량이 적어, 요로감염에의 효과에 대한 부분은 명백히 밝혀진 바가 없다.

4) 새로운 치료제

현재 cephalosporin에 저항성을 갖는 임질의 치료로 임상단계까지 들어간 항생제는 solithromycin 하나로 macrolide 형태의 하나인 경구용 fluoroketolide이다. Solithromycin은 azithromycin에 비해서 적게는 4배, 많게는 32배 이상 효과가 강력한 것으로 드러났으며, 다른 여러 항생제들보다 우월한 것으로 알려져 있다.⁵¹ 이는 여타 macrolides와는 달리 박테리아 리보솜의 세 결합부위에 결합하기 때문으로 생각되며 따라서 내성의 획득도 더딜 것으로 기대할 수 있다.^{52,53} In vitro 실험 결과 solithromycin은 cephalosporin에 내성을 갖는 임균의 치료에 효과가 있는 것으로 밝혀졌으며 몇몇의 낮은 azithromycin 내성을 갖는 임균의 치료에도 효과가 있었다. Solithromycin은 또한 *Chlamydia trachomatis*와 *Mycoplasma genitalium*에도 치료효과를 보이는 것으로 나타나, 성매매감염병의 치료에도 적용 가능한 것이 장점이다.

결론

임질은 지역과 인구집단을 막론하고 만연한 성매개전염성 질환이며, 임균의 지속적인 항생제 내성 획득과 이에 대한 적절한 치료의 실패로 다제내성 임균의 감염은 전세계적으로 심각한 공중보건문제로 대두되고 있다. 항생제 내성 시대의 임균 치료 전략은 높은 용량의 ceftriaxone과 효과적인 이차 치료제를 병합하여 투여하는 것과 함께, 요로계 및 구강인두 임질 모두에 적용할 수 있는 새로운 대체 치료약제를 개발하는 것이 병행되어야 한다. 이에 더하여, 적절하고 시기적인 임질 환자 및 파트너의 치료, 항생제 내성에 대한 적극적 감시 체계의 구축 및 궁극적으로는 임균 백신 개발을 위한 꾸준한 노력이 필요할 것으로 생각된다.

CONFLICT OF INTEREST

No potential conflict of interest relevant to this article was reported.

REFERENCES

- Marrazzo JM, Handsfield H, Sparling F. *Neisseria gonorrhoeae*. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, eds. *Mandell, Douglas and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases*. 7th ed. Philadelphia: Elsevier, 2010.
- Fleming DT, Wasserheit JN. From epidemiological synergy to public health policy and practice: the contribution of other sexually transmitted diseases to sexual transmission of HIV infection. *Sex Transm Infect* 1999;75:3-17.
- World Health Organization. Global incidence and prevalence of selectable curable sexually transmitted infections: 2008. Geneva, Switzerland: WHO, 2012.
- Unemo M, Shafer WM. Antibiotic resistance in *Neisseria gonorrhoeae*: origin, evolution, and lessons learned for the future. *Ann N Y Acad Sci* 2011;1230:E19-28.
- Yokoi S, Deguchi T, Ozawa T, Yasuda M, Ito S, Kubota Y, et al. Threat to cefixime treatment for gonorrhea. *Emerg Infect Dis* 2007;13:1275-7.
- Lo JY, Ho KM, Leung AO, Tiu FS, Tsang GK, Lo AC, et al. Cefibuten resistance and treatment failure of *Neisseria gonorrhoeae* infection. *Antimicrob Agents Chemother* 2008;52:3564-7.
- Unemo M, Golparian D, Nicholas R, Ohnishi M, Gallay A, Sednaoui P. High-level cefixime- and ceftriaxone-resistant *Neisseria gonorrhoeae* in France: novel *penA* mosaic allele in a successful international clone causes treatment failure. *Antimicrob Agents Chemother* 2012;56:1273-80.
- Allen VG, Mitterni L, Seah C, Rebbapragada A, Martin IE, Lee C, et al. *Neisseria gonorrhoeae* treatment failure and susceptibility to cefixime in Toronto, Canada. *JAMA* 2013;309:163-70.
- Lewis DA. Global resistance of *Neisseria gonorrhoeae*: when theory becomes reality. *Curr Opin Infect Dis* 2014;27:62-7.
- Lewis DA. The *Gonococcus* fights back: is this time a knock out? *Sex Transm Infect* 2010;86:415-21.
- Deguchi T, Yasuda M, Yokoi S, Ishida K, Ito M, Ishihara S, et al. Treatment of uncomplicated gonococcal urethritis by double-dosing of 200 mg cefixime at a 6-h interval. *J Infect Chemother* 2003;9:35-9.
- Ito M, Yasuda M, Yokoi S, Ito S, Takahashi Y, Ishihara S, et al. Remarkable increase in central Japan in 2001-2002 of *Neisseria gonorrhoeae* isolates with decreased susceptibility to penicillin, tetracycline, oral cephalosporins, and fluoroquinolones. *Antimicrob Agents Chemother* 2004;48:3185-7.
- Barry PM, Klausner JD. The use of cephalosporins for gonorrhea: the impending problem of resistance. *Expert Opin Pharmacother* 2009;10:555-77.
- Bolan GA, Sparling PF, Wasserheit JN. The emerging threat of untreatable gonococcal infection. *N Engl J Med* 2012;366:485-7.
- Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Cephalosporin susceptibility among *Neisseria gonorrhoeae* isolates--United States, 2000-2010. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2011;60:873-7.
- Chisholm SA, Alexander S, Desouza-Thomas L, Maclure-Webster E, Anderson J, Nichols T, et al; GRASP Collaborative Group. Emergence of a *Neisseria gonorrhoeae* clone showing decreased susceptibility to cefixime in England and Wales. *J Antimicrob Chemother* 2011;66:2509-12.
- Cole MJ, Unemo M, Hoffmann S, Chisholm SA, Ison CA, van de Laar MJ. The European gonococcal antimicrobial surveillance programme, 2009. *Euro Surveill* 2011;16.
- Golparian D, Hellmark B, Fredlund H, Unemo M. Emergence, spread and characteristics of *Neisseria gonorrhoeae* isolates with in vitro decreased susceptibility and resistance to extended-spectrum cephalosporins in Sweden. *Sex Transm Infect* 2010;86:454-60.
- Kirkcaldy RD, Ballard RC, Dowell D. Gonococcal resistance: are cephalosporins next? *Curr Infect Dis Rep* 2011;13:196-204.
- Kubanova A, Frigo N, Kubanov A, Sidorenko S, Lesnaya I, Polevshikova S, et al. The Russian gonococcal antimicrobial susceptibility programme (RU-GASP)--national resistance prevalence in 2007 and 2008, and trends during 2005-2008. *Euro Surveill* 2010;15.
- European Centre for Disease Prevention and Control. Gonococcal antimicrobial susceptibility surveillance in Europe-2010. London, United Kingdom: European Centre for Disease Prevention and Control, 2012.
- Cámara J, Serra J, Ayats J, Bastida T, Camicer-Pont D, Andreu A, et al. Molecular characterization of two high-level ceftriaxone-resistant *Neisseria gonorrhoeae* isolates detected in Catalonia, Spain. *J Antimicrob Chemother* 2012;67:1858-60.

23. Tapsall JW, Ndowa F, Lewis DA, Unemo M. Meeting the public health challenge of multidrug- and extensively drug-resistant *Neisseria gonorrhoeae*. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2009; 7:821-34.
24. Pandori M, Barry PM, Wu A, Ren A, Whittington WL, Liska S, et al. Mosaic penicillin-binding protein 2 in *Neisseria gonorrhoeae* isolates collected in 2008 in San Francisco, California. *Antimicrob Agents Chemother* 2009;53:4032-4.
25. Unemo M, Golparian D, Potočnik M, Jeverica S. Treatment failure of pharyngeal gonorrhoea with internationally recommended first-line ceftriaxone verified in Slovenia, September 2011. *Euro Surveill* 2012;17.
26. Ohnishi M, Golparian D, Shimuta K, Saika T, Hoshina S, Iwasaku K, et al. 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* 2011;55:3538-45.
27. Shimuta K, Unemo M, Nakayama S, Morita-Ishihara T, Dorin M, Kawahata T, et al. Antibiotic-Resistant Gonorrhea Study Group. Antimicrobial resistance and molecular typing of *Neisseria gonorrhoeae* isolates in Kyoto and Osaka, Japan, 2010 to 2012: intensified surveillance after identification of the first strain (H041) with high-level ceftriaxone resistance. *Antimicrob Agents Chemother* 2013;57:5225-32.
28. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). 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* 2012;61:590-4.
29. Workowski KA, Berman S; Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Sexually transmitted diseases treatment guidelines, 2010. *MMWR Recomm Rep* 2010;59:1-110.
30. Choi SM, Hwang JY. Update to Sexually Transmitted Infection Korean Treatment Guidelines. Cheongju: Korea Centers for Disease Control and Prevention, 2013.
31. Ison CA, Town K, Obi C, Chisholm S, Hughes G, Livermore DM, et al; GRASP collaborative group. Decreased susceptibility to cephalosporins among gonococci: data from the Gonococcal Resistance to Antimicrobials Surveillance Programme (GRASP) in England and Wales, 2007-2011. *Lancet Infect Dis* 2013;13:762-8.
32. Tapsall JW. Implications of current recommendations for third-generation cephalosporin use in the WHO Western Pacific Region following the emergence of multiresistant gonococci. *Sex Transm Infect* 2009;85:256-8.
33. Bignell C; IUSTI/WHO. 2009 European (IUSTI/WHO) guideline on the diagnosis and treatment of gonorrhoea in adults. *Int J STD AIDS* 2009;20:453-7.
34. Unemo M, Shipitsyna E, Domeika M; Eastern European Sexual and Reproductive Health (EE SRH) Network Antimicrobial Resistance Group. Recommended antimicrobial treatment of uncomplicated gonorrhoea in 2009 in 11 East European countries: implementation of a *Neisseria gonorrhoeae* antimicrobial susceptibility programme in this region is crucial. *Sex Transm Infect* 2010;86:442-4.
35. Takahashi S, Kurimura Y, Hashimoto J, Uehara T, Hiyama Y, Iwasawa A, et al. Antimicrobial susceptibility and penicillin-binding protein 1 and 2 mutations in *Neisseria gonorrhoeae* isolated from male urethritis in Sapporo, Japan. *J Infect Chemother* 2013;19:50-6.
36. Muratani T, Inatomi H, Ando Y, Kawai S, Akasaka S, Matsumoto T. Single dose 1 g ceftriaxone for urogenital and pharyngeal infection caused by *Neisseria gonorrhoeae*. *Int J Urol* 2008;15: 837-42.
37. Newman LM, Moran JS, Workowski KA. Update on the management of gonorrhea in adults in the United States. *Clin Infect Dis* 2007;44(Suppl 3):S84-101.
38. Bignell C, Fitzgerald M; Guideline Development Group; British Association for Sexual Health and HIV UK. UK national guideline for the management of gonorrhoea in adults, 2011. *Int J STD AIDS* 2011;22:541-7.
39. Furuya R, Nakayama H, Kanayama A, Saika T, Iyoda T, Tatewaki M, et al. In vitro synergistic effects of double combinations of beta-lactams and azithromycin against clinical isolates of *Neisseria gonorrhoeae*. *J Infect Chemother* 2006;12:172-6.
40. Chisholm SA, Dave J, Ison CA. High-level azithromycin resistance occurs in *Neisseria gonorrhoeae* as a result of a single point mutation in the 23S rRNA genes. *Antimicrob Agents Chemother* 2010;54:3812-6.
41. Starnino S, Stefanelli P; *Neisseria gonorrhoeae* Italian Study Group. Azithromycin-resistant *Neisseria gonorrhoeae* strains recently isolated in Italy. *J Antimicrob Chemother* 2009;63: 1200-4.
42. Katz AR, Komeya AY, Soge OO, Kiaha MI, Lee MV, Wasserman GM, et al. *Neisseria gonorrhoeae* with high-level resistance to azithromycin: case report of the first isolate identified in the United States. *Clin Infect Dis* 2012;54:841-3.
43. Barbee LA, Dombrowski JC. Control of *Neisseria gonorrhoeae* in the era of evolving antimicrobial resistance. *Infect Dis Clin North Am* 2013;27:723-37.
44. Boslego JW, Tramont EC, Takafuji ET, Diniega BM, Mitchell BS, Small JW, et al. Effect of spectinomycin use on the prevalence of spectinomycin-resistant and of penicillinase-producing *Neisseria gonorrhoeae*. *N Engl J Med* 1987;317:272-8.
45. Unemo M, Golparian D, Skogen V, Olsen AO, Moi H, Syversen G, et al. *Neisseria gonorrhoeae* strain with high-level resistance to spectinomycin due to a novel resistance mechanism (mutated ribosomal protein S5) verified in Norway. *Antimicrob Agents Chemother* 2013;57:1057-61.
46. Chisholm SA, Quaye N, Cole MJ, Fredlund H, Hoffmann S, Jensen JS, et al. An evaluation of gentamicin susceptibility of *Neisseria gonorrhoeae* isolates in Europe. *J Antimicrob Chemother* 2011;66:592-5.
47. Dowell D, Kirkcaldy RD. Effectiveness of gentamicin for

- gonorrhoea treatment: systematic review and meta-analysis. *Postgrad Med J* 2013;89:142-7.
48. Ross JD, Lewis DA. Cephalosporin resistant *Neisseria gonorrhoeae*: time to consider gentamicin? *Sex Transm Infect* 2012;88:6-8.
49. Bignell C, Garley J. Azithromycin in the treatment of infection with *Neisseria gonorrhoeae*. *Sex Transm Infect* 2010;86:422-6.
50. Unemo M, Golparian D, Limnios A, Whiley D, Ohnishi M, Lahra MM, et al. In vitro activity of ertapenem versus ceftriaxone against *Neisseria gonorrhoeae* isolates with highly diverse ceftriaxone MIC values and effects of ceftriaxone resistance determinants: ertapenem for treatment of gonorrhea? *Antimicrob Agents Chemother* 2012;56:3603-9.
51. Unemo M, Nicholas RA. Emergence of multidrug-resistant, extensively drug-resistant and untreatable gonorrhea. *Future Microbiol* 2012;7:1401-22.
52. Golparian D, Fernandes P, Ohnishi M, Jensen JS, Unemo M. In vitro activity of the new fluoroketolide solithromycin (CEM-101) against a large collection of clinical *Neisseria gonorrhoeae* isolates and international reference strains, including those with high-level antimicrobial resistance: potential treatment option for gonorrhea? *Antimicrob Agents Chemother* 2012;56:2739-42.
53. Llano-Sotelo B, Dunkle J, Klepacki D, Zhang W, Fernandes P, Cate JH, et al. Binding and action of CEM-101, a new fluoroketolide antibiotic that inhibits protein synthesis. *Antimicrob Agents Chemother* 2010;54:4961-70.