

**日本におけるドキシサイクリンによる
性感染症予防（Doxy-PEP）の手引き
第1版（案）**

本手引き（第1版）は、2024年10月1日現在の情報をもとに作成しました。今後の知見に応じて、内容に修正が必要となる場合があります。

【執筆協力者（五十音順）】

生島嗣（認定NPO法人 ぷれいす東京）*

岡慎一（国立療養所多摩全生園）***

高野操（国立国際医療研究センター エイズ治療・研究開発センター）***

○谷口俊文（千葉大学医学部附属病院 感染制御部・感染症内科）*

照屋勝治（国立国際医療研究センター エイズ治療・研究開発センター）*

水島大輔（国立国際医療研究センター エイズ治療・研究開発センター）**

○主執筆者

*厚生労働省科学研究費補助金（エイズ対策政策研究事業）「HIV感染症の曝露前及び曝露後の予防投薬の提供体制の整備に資する研究」分担研究者

**同研究代表者

***同研究協力者

日本におけるドキシサイクリンによる性感染症予防（Doxy-PEP）の手引き

第1版 2024年11月01日

令和5～7年度厚生労働省科学研究費補助金（エイズ対策政策研究事業）
「HIV感染症の曝露前及び曝露後の予防投薬の提供体制の整備に資する研究」

研究分担者：谷口俊文、研究代表者：水島大輔

目次

1. はじめに	4
1.1 略語	5
1.2 推奨度とエビデンスレベルについて	6
2. ドキシサイクリンによる曝露後予防：Doxy-PEP（ドキシ-ペップ）とは何か？	7
2.1 Doxy-PEPの提供の仕方	7
2.2 ドキシサイクリンによる性感染症予防（Doxy-PEP）の対象者	7
2.3 Doxy-PEPを処方する時の評価	9
2.4 Doxy-PEP処方後にフォローアップする時の評価	9
3. ドキシサイクリンによる性感染症予防の効果・有効性	10
3.1 Doxy-PEPの効果・有効性	10
3.2 女性におけるDoxy-PEPの考え方	11
4. ドキシサイクリンによる潜在的有害事象	12
4.1 Doxy-PEPを使用した臨床試験における有害事象	12
4.2 常在菌および共存病原体における薬剤耐性の可能性	12
5. ドキシサイクリンによる性感染症予防の将来的課題	15
補足事項 1. Doxy-PEPで予防できない性感染症	16
補足事項 2. 性感染症のスクリーニング検査に関する補足	17
補足事項 3. ドキシサイクリンによる曝露前予防（Doxy-PrEP）とは何か？	18
補足事項 4. 髄膜炎菌血清群Bワクチンによる淋菌感染症予防について	19
引用文献	20

1. はじめに

日本では淋菌感染症[1]および性器クラミジア感染症[2]の発生動向は産婦人科、泌尿器科および皮膚科による性感染症定点医療機関からの定点医療機関当たり報告数では微増傾向、そして全数把握の梅毒[3]に関してはここ数年で爆発的に増加しており、性感染症（Sexually Transmitted Infection; STI）の制御は緊急性を要する課題である。そのような中、HIV感染症の予防のための曝露前予防（Pre-Exposure Prophylaxis; PrEP）が普及するとともに、クラミジア、淋菌および梅毒などのSTIを予防するためのドキシサイクリンの使用に関する研究に関心が集まっている。

ドキシサイクリンによる曝露後予防（Doxy-PEP）に関してはシスジェンダー男性、特にMSM（Men who have Sex with Men）やトランスジェンダー女性、もしくはHIV陽性者におけるランダム化比較試験にてクラミジア、淋菌および梅毒の感染リスクが低下する結果を受けて、これらの予防手段に対する潜在的利用者からの需要が増加している。しかしながら、STIを予防するためのDoxy-PEPが普及することによる未知の疑問が残っている。細菌性STI、細菌性STI以外の病原体、個々のマイクロバイオームにおけるテトラサイクリン系やその他抗菌薬の耐性に与える影響などは不明のままである。

またDoxy-PEPは本手引き執筆時にはシスジェンダー男性もしくはトランスジェンダー女性にのみ臨床試験で有効を示しており、シスジェンダー女性における臨床試験では有効性を見出せなかったため国際的にはシスジェンダー女性に推奨されていない。しかしながら日本ではセックスワーカーなどリスクの高い性行為を行う女性にもニーズがあり、予防薬としてドキシサイクリンが処方されている現状があるため、適切に使用するためのガイドンを提示する必要があると考えている。

需要の高まりと、有効性、安全性、および薬剤耐性を促進するリスクのバランスを取るという課題に対応するため、また正確な情報に基づき適切にドキシサイクリンによるSTI予防を推奨するために、本手引きを作成するに至った。本手引きの推奨は作成時に可能な限り集めたエビデンスとともに専門家の意見に基づいている。

手引き執筆者 一同

1.1 略語

aHR	Adjusted Hazard Ratio	調整ハザード比
CDC	Centers for Disease Control and Prevention	アメリカ疾病予防管理センター
CI	Confidence Interval	信頼区間
Doxy-PEP	Doxycycline Post-Exposure Prophylaxis	ドキシサイクリンによる曝露後予防
Doxy-PrEP	Doxycycline Pre-Exposure Prophylaxis	ドキシサイクリンによる曝露前予防
HIV	Human Immunodeficiency Virus	ヒト免疫不全ウイルス
HR	Hazard Ratio	ハザード比
IR	Incidence Rate	発生率
IRR	Incidence Rate Ratio	発生率比
MenB-4C	Meningococcal Group B Vaccine	髄膜炎菌血清群Bワクチン
Mgen	<i>Mycoplasma genitalium</i>	マイコプラズマ・ジェニタリウム
MIC	Minimum Inhibitory Concentration	最小発育阻止濃度
MRSA	Methicillin-Resistant <i>Staphylococcus aureus</i>	メチシリン耐性黄色ブドウ球菌
MSM	Men who have Sex with Men	男性間で性行為を行う男性
MSSA	Methicillin-Susceptible <i>Staphylococcus aureus</i>	メチシリン感受性黄色ブドウ球菌
OMV	Outer Membrane Vesicle	外膜小胞
OR	Odds Ratio	オッズ比
PR	Prevalence Ratio	有病率比
PrEP	Pre-Exposure Prophylaxis	曝露前予防
PVL	Panton-Valentine Leukocidin	パントン・バレンタイン・ロイコシジン
PY	Person-Years	人年
RR	Relative Risk	相対リスク
SOC	Standard of Care	標準治療
STI	Sexually Transmitted Infection	性感染症
TGW	Transgender Women	トランスジェンダー女性

1.2 推奨度とエビデンスレベルについて

推奨度

強い推奨	推奨した治療によって得られる利益が大きく、かつ、治療によって生じる害や負担を上回ると考えられる
その他の推奨	推奨した治療によって得られる利益の大きさは不確実である、または、治療によって生じる害や負担と拮抗していると考えられる

エビデンスレベル

高 (A)	真の効果が推定値に非常に近いと確信できる
中 (B)	効果推定値にある程度の確信がある：真の効果は推定値に近い可能性が高いが、大幅に異なる可能性もある。
低 (C)	効果推定値への確信は限定的である：真の効果は推定値と大幅に異なる可能性がある。
非常に低 (D)	効果推定値にほとんど確信がない：真の効果は推定値と大幅に異なる可能性が高い。

2. ドキシサイクリンによる曝露後予防：Doxy-PEP（ドキシ-ペップ）とは何か？

- Doxy-PEPは、セックスの72時間後までにドキシサイクリンを服用することで、細菌性性感染症（梅毒、クラミジアおよび淋菌）のリスクを軽減するものである。

2.1 Doxy-PEPの提供の仕方

- ドキシサイクリン200mg（100mg錠を2錠）をセックスの後すみやかに、遅くとも72時間以内に1回経口で服用する
- Doxy-PEPを処方する際に、解剖学的曝露部位におけるクラミジアと淋菌の核酸増幅検査、梅毒の血清学的検査を一緒に行うこと。

2.2 ドキシサイクリンによる性感染症予防（Doxy-PEP）の対象者

性感染症の予防法としてのドキシサイクリン（Doxy-PEP）は、まだ十分な科学的根拠が不足している対象者が多い。そのため、医療者とPEP利用者が情報を共有し、共に意思決定を行うことが重要である。

強い推奨、A	
男性間性交渉を行うシスジェンダー男性（MSM）	過去12か月間に少なくとも1回の細菌性性感染症（梅毒、クラミジアおよび淋菌）の罹患歴がある
トランスジェンダー女性	

過去12か月間に少なくとも1回の細菌性性感染症の罹患歴のあるMSM、トランスジェンダー女性以外のエビデンスが不十分な対象者においても、Doxy-PEPの需要は高く、すでに利用者が増加しているのが現状である。薬剤耐性などの公衆衛生学的な影響も含めた未知の有害事象が不明な現時点では、**Doxy-PEPの対象者は、高リスク者に限定すべきである。**

一方、自ら主体的に性感染症予防の方法をとりにくい対象（例：セックスワークに従事する人など）では、性感染症のリスクは極めて高く、当事者としては切迫した要望かもしれない。女性でも薬物動態データからは理論的には有効性が示唆され、小規模研究でセックスワーカーにおけるDoxy-PrEPの一定の予防効果が示され、高リスク対象者での短期的な有効性は期待できる可能性はあるが、長期的な安全性のエビデンスは不十分である。

（「補足事項 3. ドキシサイクリンによる曝露前予防（Doxy-PrEP）とは何か？」を参照）

切迫した要望のある高リスク者に対しては、**エビデンスが不十分なこと、短期的・長期的および潜在的な有害事象の説明をするとともに、推奨される検査を実施してモニタリング**を徹底すべきである。このような背景を鑑み、エビデンスの不十分な対象者および想定される罹患歴の条件も下記に明記した。

エビデンスの不十分な対象者	
シスジェンダー女性	過去12か月間に少なくとも1回の細菌性性感染症（梅毒、クラミジアおよび淋菌）の罹患歴がある
トランスジェンダー男性	
異性間性交渉を行うシスジェンダー男性	
セックスワークに従事する人	
HIVの曝露後予防（PEP）の適応となった人	細菌性性感染症（梅毒、クラミジアおよび淋菌）の罹患歴を問わない

Draft

2.3 Doxy-PEPを処方する時の評価

強い推奨、A
ドキシサイクリンを開始するときには 必ず性感染症のスクリーニング検査を実施 する
クラミジアと淋菌については解剖学的曝露部位で 核酸増幅検査 を受けることを強く推奨する
梅毒については 血清学的検査 を受けることを強く推奨する
強い推奨、B
クラミジアと淋菌は性器もしくは尿、直腸、咽頭の3検体を1つにまとめて核酸増幅検査を行う
クラミジアと淋菌の 迅速抗原検査 を核酸増幅検査の代用として使用することを 推奨しない
その他の推奨
Doxy-PEPの必要性を評価する
HIVの曝露前予防内服（HIV-PrEP）を行っていない人は、合わせてHIVのスクリーニング検査を実施することを検討する
HIVの曝露後予防（HIV-PEP）の適応も検討して、HIV-PrEPについてカウンセリングする
リスク軽減のために、 コンドームの使用など性感染症に対する予防策を組み合わせること などカウンセリングを行う
ドキシサイクリンに関する副作用などの説明を行う <ul style="list-style-type: none">● 光線過敏症、食道炎や食道不快感、胃腸不耐症（吐き気、嘔吐、下痢）などの潜在的な副作用、他の病原体や常在菌における抗菌薬耐性の発現の可能性など、既知および未知の有害性についても説明する。● カルシウム、鉄、マグネシウムまたは炭酸水素ナトリウムを含む制酸剤およびサプリメントからドキシサイクリンの投与を少なくとも服用間隔を2時間以上離すことの重要性など、潜在的な薬物相互作用について説明する。● 妊娠中の女性には原則推奨しないが、やむを得ずに短期間使用しなければならない場合には胎児における歯の発育障害と骨の成長遅延などのリスクについて説明をする。

2.4 Doxy-PEP処方後にフォローアップする時の評価

強い推奨、A
性感染症のスクリーニング検査を 3～6ヶ月 ごとに受けることを 強く推奨 する。
その他の推奨
服薬方法を確認する
その他、処方時の評価に準拠する
服薬方法が遵守されていない場合や、性感染症のスクリーニング検査を 6ヶ月以上 受けていない場合には、 カウンセリング を行い、Doxy-PEPの中止も検討する

3. ドキシサイクリンによる性感染症予防の効果・有効性

3.1 Doxy-PEPの効果・有効性

ドキシサイクリンによる曝露後予防がランダム化比較試験で有効性が示されたのはMSMのシスジェンダー男性とトランスジェンダー女性のみである。

1. フランスのIPERGAY試験[4]の非盲検延長フェーズでは、HIV予防のためのPrEPとしてテノホビルジソプロキシルフマル酸塩およびエムトリシタビン（TDF/FTC）を服用しているHIV陰性のMSMおよびトランスジェンダー女性（TGW）232人のコホートにおいて、Doxy-PEPが評価された。参加者は、コンドームなしのアナルセックスまたはオーラルセックスを週3回まで行った後、理想的には24時間以内、遅くとも72時間以内にドキシサイクリン200mgを単回経口投与する群と、薬による予防を行わない群に無作為に割り付けられた。主要エンドポイントは、10カ月の追跡期間中の初回の細菌性STI感染（淋病、クラミジア、梅毒）の発生であった。Doxy-PEPを受けた人は、クラミジアと梅毒の発症リスクがそれぞれ70%（HR 0.30、95%CI 0.13-0.70）と73%（HR 0.27、95%CI 0.07-0.98）減少した。淋菌感染については、両群間に有意差はなかった（HR 0.83、95%CI 0.47-1.47）。
2. 2022年、サンフランシスコとシアトルで行われた無作為化非盲検臨床試験（DoxyPEP試験[5]）では、HIV感染者（N=174）またはHIV PrEP中（N=327）のMSMおよびTGW501人で、過去12カ月間に1人以上の男性パートナーとのコンドームなし性交渉の既往があり、1人以上のSTIの既往がある場合、ドキシサイクリン200mgをコンドームなし性交渉後24時間以内、遅くとも72時間以内に理想的に自己投与すると、クラミジア、淋病、梅毒の発生率が有意に減少することが明らかになった。HIV-PrEP服用者とHIV陽性者では、淋病（RR 0.45、95%CI 0.34-0.65、RR 0.43、95%CI 0.26-0.71）、クラミジア（RR 0.12、95%CI 0.05-0.25、RR 0.26、95%CI 0.12-0.57）、早期梅毒（RR 0.13、95%CI 0.03-0.59、RR 0.23、95%CI 0.04-1.29）の相対率の減少が認められた。四半期に1回のSTI発症を予防するために必要なNNTは、HIV-PrEPコホートでは4.7回、HIV感染者では5.3回であった。参加者はドキシサイクリンを24時間ごとに200mgまでしか服用しないように指示された。介入群では、86%がドキシサイクリンを常時/しばしば服用し、71%がコンドームなし性行為後72時間以内にドキシサイクリンを欠かさなかったと報告した。
3. 2022年には、フランスのANRS DOXYVAC試験[6]が実施され、HIV PrEPを6カ月以上服用しており、登録前の12カ月間に少なくとも1回のSTIに罹患していたMSMが登録されたが、介入の有効性を認めたため早期に中止された。この試験では、MSMを①性行為後24～72時間以内にDoxy-PEPを行う群（N=362）と、②Doxy-PEPを行わない群（N=183）に無作為に割り付けた；その後、③MenB-4C（Bexsero®）のワクチン接種（N=274）；Neisseria meningitidis血清群B感染による侵襲性疾患を予防するために10～25歳の個人への使用がFDAに承認されているワクチンで、淋病に対する潜在的な有効性を示唆する情報がある、または④ワクチンなし（N=270）に割り付けた。参加者は96週間まで追跡され、主要評価項目は、Doxy-PEPが梅毒またはクラミジアの初回エピソード発症までの期間に及ぼす影響であった。Doxy-PEPは淋病（aHR 0.67、95%CI 0.52-0.87）、クラミジア（aHR

0.14、95%CI 0.09-0.23)、梅毒 (aHR 0.21、95%CI 0.11-0.41) の有意な減少と関連していることが示された。

	クラミジア	淋菌	梅毒	全体
IPERGAY[4] HIV- MSM	HR 0.30 (0.13-0.70)	HR 0.83 (0.47-1.47)	HR 0.27 (0.07-0.98)	HR 0.53 (0.33-0.85)
Doxy PEP[5] HIV- MSM	RR 0.12 (0.05-0.25)	RR 0.45 (0.34-0.65)	RR 0.13 (0.03-0.59)	RR 0.34 (0.24-0.46)
Doxy PEP[5] HIV+ MSM	RR 0.26 (0.26-0.57)	RR 0.43 (0.26-0.71)	RR 0.23 (0.04-1.29)	RR 0.38 (0.24-0.60)
DOXYVAC[6] HIV- MSM	aHR 0.14 (0.09-0.23)	aHR 0.67 (0.52-0.87)	aHR 0.21 (0.11-0.41)	

表1. MSMにおけるランダム化比較試験で示されたDoxy-PEPの有効性、HR; hazard ratio, aHR; adjusted HR, RR; relative risk, 括弧内は95% Confidence Interval.

3.2 女性におけるDoxy-PEPの考え方

女性におけるドキシサイクリンによる曝露後予防に関してはランダム化比較試験で有効性を示せなかった。より質の高い研究結果が必要である。

- 2020年から2022年にかけて、449人のケニア人シスジェンダー女性を対象に実施された、性行為後72時間以内のドキシサイクリン200mgと標準ケアの非盲検1対1無作為化試験では、すべての細菌性STI (RR 0.88、95%CI 0.60-1.29)、性器クラミジア感染症 (RR 0.73、95%CI 0.47-1.13)、淋菌感染症 (RR 1.64、95%CI 0.78-3.47) の減少は認められなかった[7]。試験期間中の梅毒感染は2例のみであったため評価できなかった。Doxy-PEPに割り付けられた女性は、毎週の調査ではイベントごとの自己投与で78%の服用率が報告されが、毛髪調査では、ドキシサイクリン群の参加者の29%でしかドキシサイクリンが検出されなかったことが判明し、アドヒアランスの欠如が有効性の欠如の原因であった可能性が示唆された[7]
- Doxy-PEPは女性に対して有効性はないのか、不明である。過去の文献では、**ドキシサイクリン投与後、女性性器への薬物動態を評価したところ十分な濃度が得られていることが報告されている**[8,9]。
- 本手引きでは、日本での女性へのDoxy-PEPによる性感染症予防のニーズの高さ、また現実として既に確固たるエビデンスがないまま幅広く処方されている実態がある。エビデンスが不十分な対象者 (p8参照) に処方する際は、**医療者と利用者が情報を共有し、共に意思決定を行った上で処方を決めることを推奨する。**

4. ドキシサイクリンによる潜在的有害事象

4.1 Doxy-PEPを使用した臨床試験における有害事象

1. IPERGAY試験では、消化器の副作用はPEP群でより多く報告された（53%対41% ; $p=0.05$ ） [4]。DoxyPEP試験では、グレード2の臨床検査値異常が1件、グレード3の有害事象が5件発生し、これらはドキシサイクリンに関連している可能性がある。ドキシサイクリンに起因する重篤な有害事象はなかった。18人の参加者が試験を早期に中止した ; Doxy-PEP群では5人が服用困難、または患者の考えにより服薬を中止し、標準治療群では13人で、試験外でDoxy-PEPを服用できるように中止した6人を含む。DOXYVAC試験では、3人(0.9%)が消化器系の有害事象(N=2)または有害事象の恐れ(N=1)によりPEPを中止した[6]。

4.2 常在菌および共存病原体における薬剤耐性の可能性

4.2.1 黄色ブドウ球菌に対する影響

Doxy-PEPに関する潜在的な懸念は、細菌性感染症だけでなく、黄色ブドウ球菌のような一般的な細菌性病原体においても薬剤耐性を促進する可能性があることである。テトラサイクリンに対する耐性が進めば、MRSAによる皮膚軟部組織感染症に対して使用できる数少ない経口抗菌薬の選択肢のひとつを失うことになりかねない。

1. 黄色ブドウ球菌分離株におけるテトラサイクリン耐性を評価した12カ月のDoxyPEP試験フォローアップ期間のデータによると、ベースライン時、黄色ブドウ球菌はDoxy-PEP群では42.6%（139/326人）、標準治療（SOC）群では48.4%（76/157人）の前鼻腔および口腔咽頭から分離された。12カ月のフォローアップでは、Doxy-PEP群では27.9%（31/111人）が黄色ブドウ球菌にコロニー形成され、14.7%の減少を示したのに対し、標準治療のSOC群では有意な変化は認められなかった（47%（24/51人））。ベースラインのテトラサイクリン耐性は、Doxy-PEP群では黄色ブドウ球菌分離株の8.6%（12/139株）、SOC群では17.1%（13/76株）に認められ、12カ月の追跡調査では、Doxy-PEP群では分離株の16.1%（5/31株）、SOC群では分離株の8.3%（2/24株）に認められ、Doxy-PEP群ではドキシサイクリン耐性黄色ブドウ球菌が7.5%増加したが統計学的には有意ではなかった[5]。
2. ドキシサイクリンを毎日服用している人の黄色ブドウ球菌の特徴を調べた研究はほとんどないが、マラリア予防薬としてドキシサイクリンを服用している人の研究で、Panton-Valentine leukocidin（PVL）陽性のメチシリン感受性黄色ブドウ球菌（MSSA）は、他のマラリア予防薬を服用している人よりもドキシサイクリンを毎日服用している人に多く、またPVL陽性のドキシサイクリン耐性MSSA分離株は、すべてドキシサイクリンを服用している人に認められたことが報告されている[10]。

4.2.2 淋菌に対する影響

1. DoxyPEP試験ではMICデータが入手可能な*N. gonorrhoeae*分離株の数が少ない（56/320）という制約があったが、ベースライン時に淋菌分離株の24%（4/17）がテトラサイクリン耐性であったのに対し、SOC群では淋菌分離株の11%（2/19）、ドキシサイクリン群では30%（6/20）であった[5,11]。
2. ANRS DOXYVAC試験[6]のデータによると、ベースライン時に検査した淋菌分離株（N=7）の100%がテトラサイクリン耐性（MIC>0.5mg/L、高度耐性はEtestによりMIC>8mg/Lと定義）を示した。追跡調査中に回収された淋菌分離株のうち、Doxy-PEP群では36%（11/31）が高度耐性を示したのに対し、non-PEP群では13%（5/40）しか高度耐性を示さなかった（ $p=0.043$ ）。
3. 日本の淋菌に対するテトラサイクリン系の感受性は、MSMでは95.7%耐性を示しているデータ[12]もあり、淋菌感染症の予防としては限定的である可能性がある。
4. 中国からの報告[13]では、2016年から2021年の間に収集された高度セフトリアキソン耐性を持つFC428株の85.7%がテトラサイクリン耐性を示し、さらに2019年から2021年の調査では、セフトリアキソン耐性（MIC値 >0.125 mg/L）を示す158株のうち、94.3%がテトラサイクリン耐性であった。これらのデータは、Doxy-PEPの広範な使用が多剤耐性株、特にFC428様の株の選択的増加を促進し、最終的に治療困難な淋病の増加につながる可能性を示唆している。

4.2.3 クラミジアに対する影響

現在、*Chlamydia trachomatis*に対する耐性は、臨床では問題になっていない。

1. 治療不応例を73検体解析したスペインの研究ではtet(C)など他の*Chlamydia*属で耐性を示す遺伝子は確認されなかった[14]。

4.2.4 *Mycoplasma genitalium*に対する影響

Mycoplasma genitalium (Mgen) は日本で核酸検査が保険収載され、性感染症として認知されるようになってきたが、薬剤耐性菌が問題となっている。日本ではシタフロキサシンが第一選択薬であるが、海外ではモキシフロキサシン、他にマクロライド系のアジスロマイシンが治療に使用される。ドキシサイクリンはin vitroで有効性を示すかもしれないが、臨床では治癒率は30~40%と言われているため、ドキシサイクリン単剤では治療はできない。CDCではドキシサイクリンによる治療を7日間行い、細菌量を低下させた上でキノロン・マクロライドによる治療を7日間行うことが推奨されており[15]、ドキシサイクリンを繰り返し使用する人において薬剤耐性のために、この治療方法の有効性が低下するかは不明である。

4.2.5 その他の細菌に対する影響

ドキシサイクリンが抗菌薬耐性に及ぼす影響を評価した他の研究は限られている。

1. DoxyPEP試験における腸管細菌叢の影響をみた研究[16]では、Doxy-PEPの6か月間の使用は、腸内細菌叢の多様性や組成に大きな影響を与えなかったが、テトラサイクリン耐性遺伝子の割合が増加し、その発現量も用量依存的に上昇したことが報告された。Doxy-PEP使用による腸内細菌叢の抗菌薬耐性への影響を示唆している。
2. ニキビの治療やマラリア予防に関する研究で、*Cutibacterium acnes*、表皮ブドウ球菌、または下痢の原因となる消化管病原体において、ドキシサイクリンの連日投与とドキシサイクリン耐性との間に関連性はないことが明らかにされている[17,18]。これらの研究からドキシサイクリンに対する耐性を推察する時、Doxy-PEPで使われるドキシサイクリンの投与量や治療期間が違うことなど、これらの研究が不均一であることを考慮に入れなければならない。
3. ドキシサイクリンと炎症性腸疾患の発症を関連付けるデータ[19,20]も存在しており、因果関係は不明ではあるが、注意深く監視する必要がある。
4. 他の検討事項としては市中肺炎を引き起こす病原体など、他の病原体のドキシサイクリン耐性のモニタリングがあげられる。ドキシサイクリンの長期にわたる間欠的な使用とマイクロバイオーームに関する研究は現在までにない。現在のデータは、Doxy-PEPの使用による全体的な有益性を示唆しているが、耐性菌の発生やマイクロバイオーームへの影響に関連する潜在的なリスクについては、注意深く監視する必要がある。

5. ドキシサイクリンによる性感染症予防の将来的課題

1. ドキシサイクリンによる性感染症予防の知識を医療者は正しく伝える必要がある

- ドキシサイクリンによる性感染症予防はMSMなどで強いエビデンスがあり関心を持つ当事者は多いが、その理解は不十分な場合が多い。
- 医療者は関心を持つ当事者にエビデンスに基づいた情報提供を十分に行い必要性を話し合う必要がある。
- 当事者が処方希望する場合は、適切な検査を実施する必要がある。

2. 強いエビデンスが欠如しているDOXY PrEPや以下の対象者について今後さらなる研究が必要である。

- ドキシサイクリンによる曝露前予防(Doxy-PrEP)
- シスジェンダー女性およびトランスジェンダー男性における予防
- 異性間性交渉を行うシスジェンダー男性における予防

3. ドキシサイクリンによる薬剤耐性菌への影響はモニタリングが必要である

- 薬剤耐性菌は今後、人類が直面する重要な課題であり、Doxy-PEPが他の病原菌の耐性化につながらないかなどモニタリングが必要である。
- クラミジアと梅毒はドキシサイクリンへの耐性は報告されていないが、モニタリングが必要である
- 黄色ブドウ球菌の感受性は特に重要事項であり、モニタリングが必要である
- 淋菌のテトラサイクリン系への耐性はすでに進んでいるが、これもサーベイランスによるモニタリングが必要である
- *Mycoplasma genitalium*は薬剤耐性の問題が深刻化しており、ドキシサイクリンは第一選択薬ではないにしろ、注意が必要である。

Doxy-PEPは性感染症を減らすことのできる有望な戦略であるが、適切な検査がなかったり、知識がないまま、安易な処方が広がる事は避けなければならない。本手引きがDoxy-PEPの適正な運用の一助になることを願っている。

補足事項 1. Doxy-PEPで予防できない性感染症

<p>基本的には淋菌感染症、性器クラミジア感染症および梅毒以外の性感染症はDoxy-PEPで予防できない。それぞれの感染症に対する予防は、予防接種やコンドーム*などを組み合わせる必要がある。</p>	
Doxy-PEPで予防できないSTI	薬剤やワクチンによる予防法
HIV	HIV-PrEP（曝露前予防）やPEP（曝露後予防）
ヒトパピローマウイルス（HPV）感染症	HPVワクチン
急性A型肝炎	A型肝炎ワクチン
急性B型肝炎	B型肝炎ワクチン
急性C型肝炎	特別な予防方法はない
性器ヘルペス感染症	特別な予防方法はない
赤痢アメーバ	特別な予防方法はない
トリコモナス症	特別な予防方法はない
性器伝染性軟属腫	特別な予防方法はない
エムポックス	臨床研究でワクチンはあるが、市販されていない
<p>*コンドームの使用は推奨されるが、コンドームを使用できない状況も当事者にはあることを医療者は知っておくべきである。</p>	

補足事項 2. 性感染症のスクリーニング検査に関する補足

混合検体検査（3 in 1）について

- クラミジアと淋菌は性器もしくは尿、直腸、咽頭の3検体を1つにまとめて核酸増幅検査を行うこともできる。
- 淋菌では直腸、咽頭感染が多く、クラミジアでも直腸感染は多い。MSMでは直腸感染がもっとも重要である。
- 3部位それぞれを検査するよりも費用が安くなるという一面があるのに加えて核酸増幅検査ならば**感度も高い**。
 - a. 英国・ロンドンのMSMを対象とした研究[21]では混合検体で淋菌の感度は90%、クラミジアの感度は92%であった。
 - b. オーストラリア・メルボルンのMSMを対象とした研究[22]では混合検体で淋菌の感度は91%、クラミジアの感度は86%であった。
 - c. ベルギーのセックスワーカーである女性を対象とした研究[23]では混合検体で淋菌の感度/特異度は82%/100%、クラミジアの感度/特異度は94%/100%であった。
 - d. 日本のMSMを対象とした研究[24]では混合検体で淋菌の感度/特異度は98.3%/98.9%、クラミジアの感度/特異度は94.2%/99.3%であった。
 - e. フランスのMSMを対象とした研究[25]では混合検体で淋菌の感度/特異度は97.0%/100%、クラミジアの感度/特異度は94.8%/100%であった。
 - f. 2021年のメタ解析[26]では混合検体で淋菌のPPA(positive percent agreement): 93.80%、NPA(negative percent agreement): 99.73%、クラミジアのPPA: 93.11%、NPA: 99.44%であった。
 - g. 別のグループによる2021年のメタ解析[27]では混合検体で淋菌の感度/特異度は94.1%/99.6%、クラミジアの感度/特異度は93.1%/99.4%であった。

迅速抗原検査について

- クラミジアの迅速抗原検査の感度は使用する検査法によって41%~87%の範囲で、特異度は89%~99.6%である[28]。一部の研究では、特に腔内細菌叢が乱れた女性において感度が37%と低いことが報告されている[29]。
- 淋菌：淋菌の迅速抗原検査の感度は50%~70%で、特異度は約97%~98%である[28]。
- 核酸増幅検査で行うことのできる混合検体検査（3 in 1）ができない。
- 迅速抗原検査は感度が著しく低く、感染者への低用量による治療により薬剤耐性化につながる可能性があるため核酸増幅検査の代用としての**使用を推奨しない**。
- やむを得ず使用する場合には、医療者と受検者が情報を共有し、共に意思決定を行うことが重要である。

補足事項 3. ドキシサイクリンによる曝露前予防 (Doxy-PrEP) とは何か？

Doxy-PrEPは、セックスの有無に関わらず毎日1日1回ドキシサイクリン100mgを服用することで、細菌性性感染症（梅毒、クラミジアおよび淋菌）のリスクを軽減するものである。

【Doxy-PrEPの効果・有効性】

ドキシサイクリンによる曝露前予防 (Doxy-PrEP) は小規模の検討しかなく、強いエビデンスはない。

1. ロサンゼルスでのHIVクリニックにおけるパイロット研究[30]がある。HIV陽性のMSMにおいて、30名の被験者をドキシサイクリンを毎日100mg服用する群とコントロール群にランダムに分け、12週ごとに検査と性行動に関する質問票への回答を行った。ドキシサイクリン群はコントロール群に比べて細菌性性感染症の発生率が有意に低かった (OR: 0.27; CI: 0.09-0.83; $p = 0.02$)。自己申告されたリスク行動には有意な差は見られなかった。
2. カナダのバンクーバーでHIV陰性のMSMを対象に、HIVとSTI（性感染症）の両方に対する曝露前予防 (PrEP) の有効性を検証(DuDHS Study)[31]。参加者は全員がHIV-PrEPを受け、半数がDoxy-PrEPを開始（早期開始群）。残りの半数は24週間後にDoxy-PrEP開始した（遅延開始群）。性感染症全体としてはOR 0.18 (95%CI 0.05-0.68) と有意な有効性を認めた。Doxy-PrEPを使用したグループでは、クラミジア感染が顕著に減少した。最初の24週間で、早期開始群ではクラミジア感染が全くなかったのに対し、遅延開始群では10件の感染があった(0 vs. 81.63/100 PY, $p = 0.001$)。梅毒に関しては、感染例が少なく明確な結論を出せなかった。淋病の感染率には統計的に有意な差は見られなかったが、ドキシサイクリン使用グループでやや低い傾向があった。全体として、ドキシサイクリンの使用は細菌性性感染症のリスクを82%低下させた。しかし、研究期間中に鼻腔内の *Staphylococcus aureus*（黄色ブドウ球菌）のテトラサイクリン耐性が観察された。この研究は、Doxy-PrEPが特にクラミジア感染の予防に効果があることを示唆している。ただし、薬剤耐性菌出現の問題も指摘されており、より大規模な研究でさらなる評価が必要であると結論づけている。
3. 東京におけるセクシャルヘルスクリニックにおけるシスジェンダー女性に対するDoxy-PrEPの後方視的観察研究では、クラミジア、淋菌、梅毒の細菌性性感染症のIR (Incidence Rate) が232.3/100PYs(Person-Years)から79.2/100PYsと減少した。これはIRR (Incidence Rate Ratio) では0.33 (95%CI 0.13-0.84、 $p=0.020$) と有意な減少が得られた。梅毒のIRはDoxy-PrEP使用者で0だった[32]。

補足事項 4. 髄膜炎菌血清群Bワクチンによる淋菌感染症予防について

髄膜炎菌血清群Bワクチン（MenB-4C）（Bexero®）は2回接種（2回目は初回接種から4週後以降）により、淋菌感染症予防効果を期待するものである。

【髄膜炎菌血清群Bワクチン（MenB-4C）の淋菌感染症予防効果・有効性】

疫学研究では血清群B髄膜炎菌ワクチンは淋菌感染症予防効果が報告されたが、ランダム化比較試験では有効性を見出すことはできなかった。

1. 血清群B髄膜炎菌ワクチンは接種者において淋菌感染症が有意に少ないというデータがある。2017年にニュージーランドから血清群B髄膜炎菌ワクチン（outer membrane vesicle (OMV) ワクチン、MenZB）を3回のフル接種者で調整ORは0.69（95%CI 0.61-0.79）と**31%**の淋菌予防効果を認めることが報告された[33]。
2. その後、米国からもMenB-4C（Bexsero®）2回のフル接種者で調整PR（Prevalence Ratio）0.61（95%CI 0.49-0.77）と**39%**の予防効果が報告された[34]。
3. これらの報告を受けて実施されたランダム化比較試験であるDOXYVAC試験[6]では調整HRが0.78（95%CI 0.60-1.01、 $p=0.061$ ）と**淋菌感染症予防効果として統計学的有意差を見出すことはできなかった。**
4. ランダム化比較試験の結果を受けて、MenB-4Cの接種は淋菌感染症を予防するための手段として推奨はされないが、これまでの観察研究の結果を踏まえて、**Doxy-PEPと併用して予防することの有効性はまだ不明**である。医療者と希望者が情報を共有し、共に意思決定を行った上で接種を決めることを推奨する。

引用文献

1. 淋菌感染症の発生動向、2021年. Available at: <https://www.niid.go.jp/niid/ja/gonorrhea-m/gonorrhea-idwrs/12089-gonorrhoeae-16jun.html>. Accessed 19 September 2024.
2. 性器クラミジア感染症の発生動向、2021年. Available at: <https://www.niid.go.jp/niid/ja/chlamydia-std-m/chlamydia-std-idwrs/12086-chlamydia-16jun.html>. Accessed 19 September 2024.
3. 感染症法に基づく梅毒の届出状況2021年. Available at: <https://www.niid.go.jp/niid/ja/syphilis-m-3/syphilis-idwrs/12186-syphilis-20230803.html>. Accessed 19 September 2024.
4. Molina J-M, Charreau I, Chidiac C, et al. Post-exposure prophylaxis with doxycycline to prevent sexually transmitted infections in men who have sex with men: an open-label randomised substudy of the ANRS IPERGAY trial. *The Lancet Infectious Diseases* **2018**; 18:308–317.
5. Luetkemeyer AF, Donnell D, Dombrowski JC, et al. Postexposure Doxycycline to Prevent Bacterial Sexually Transmitted Infections. *New England Journal of Medicine* **2023**; 388:1296–1306.
6. Molina J-M, Bercot B, Assoumou L, et al. Doxycycline prophylaxis and meningococcal group B vaccine to prevent bacterial sexually transmitted infections in France (ANRS 174 DOXYVAC): a multicentre, open-label, randomised trial with a 2 × 2 factorial design. *The Lancet Infectious Diseases* **2024**; 0. Available at: [https://www.thelancet.com/journals/laninf/article/PIIS1473-3099\(24\)00236-6/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/laninf/article/PIIS1473-3099(24)00236-6/fulltext). Accessed 23 August 2024.
7. Stewart J, Oware K, Donnell D, et al. Doxycycline Prophylaxis to Prevent Sexually Transmitted Infections in Women. *New England Journal of Medicine* **2023**; 389:2331–2340.
8. Haaland RE, Fountain J, Edwards TE, et al. Pharmacokinetics of single dose doxycycline in the rectum, vagina, and urethra: implications for prevention of bacterial sexually transmitted infections. *eBioMedicine* **2024**; 101. Available at: <https://www.thelancet.com/journals/ebiom/article/PIIS2352-3964%2824%2900072-0/fulltext>. Accessed 16 July 2024.
9. Whelton A, Blanco LJ, Carter GG, et al. Therapeutic implications of doxycycline and cephalothin concentrations in the female genital tract. *Obstet Gynecol* **1980**; 55:28–32.
10. Lesens O, Haus-Cheymol R, Dubrous P, et al. Methicillin-susceptible, doxycycline-resistant *Staphylococcus aureus*, Côte d'Ivoire. *Emerg Infect Dis* **2007**; 13:488–490.
11. Luetkemeyer A. DOXYPEP & ANTIMICROBIAL RESISTANCE IN N. GONORRHOEAE, COMMENSAL NEISSERIA & S. AUREUS - CROI Conference. 2023; Available at: <https://www.croiconference.org/abstract/doxy pep-antimicrobial-resistance-in-n-gonorrhoeae-commensal-neisseria-s-aureus/>. Accessed 23 September 2024.
12. Aoki T, Mizushima D, Takano M, et al. Efficacy of 1 g Ceftriaxone Monotherapy Compared to Dual Therapy With Azithromycin or Doxycycline for Treating Extragenital Gonorrhea Among Men Who Have Sex With Men. *Clin Infect Dis* **2021**; 73:1452–1458.
13. Xiu L, Peng J. Challenges and Considerations in Implementing Doxycycline Post-Exposure Prophylaxis for Sexually Transmitted Infection Prevention in China. *Clin Infect Dis* **2024**; :ciae309.
14. Villa L, Boga JA, Otero L, et al. Phenotypic and Genotypic Antimicrobial Susceptibility Testing of *Chlamydia trachomatis* Isolates from Patients with Persistent or Clinical Treatment Failure in Spain. *Antibiotics* **2023**; 12:975.
15. Workowski KA, Bachmann LH, Chan PA, et al. Sexually Transmitted Infections Treatment Guidelines, 2021. *MMWR Recomm Rep* **2021**; 70:1–187.
16. Chu VT, Glascock A, Donnell D, et al. Impact of doxycycline post-exposure prophylaxis for sexually transmitted infections on the gut microbiome and antimicrobial resistome. *Nat Med* **2024**; :1–11.
17. Arthur JD, Echeverria P, Shanks GD, Karwacki J, Bodhidatta L, Brown JE. A comparative

study of gastrointestinal infections in United States soldiers receiving doxycycline or mefloquine for malaria prophylaxis. *Am J Trop Med Hyg* **1990**; 43:608–613.

18. Moon SH, Roh HS, Kim YH, Kim JE, Ko JY, Ro YS. Antibiotic resistance of microbial strains isolated from Korean acne patients. *J Dermatol* **2012**; 39:833–837.
19. Lee TW, Russell L, Deng M, Gibson PR. Association of doxycycline use with the development of gastroenteritis, irritable bowel syndrome and inflammatory bowel disease in Australians deployed abroad. *Intern Med J* **2013**; 43:919–926.
20. Margolis DJ, Fanelli M, Hoffstad O, Lewis JD. Potential Association Between the Oral Tetracycline Class of Antimicrobials Used to Treat Acne and Inflammatory Bowel Disease. *Official journal of the American College of Gastroenterology | ACG* **2010**; 105:2610.
21. Sultan B, White JA, Fish R, et al. The “3 in 1” Study: Pooling Self-Taken Pharyngeal, Urethral, and Rectal Samples into a Single Sample for Analysis for Detection of *Neisseria gonorrhoeae* and *Chlamydia trachomatis* in Men Who Have Sex with Men. *J Clin Microbiol* **2016**; 54:650–656.
22. Durukan D, Read TRH, Bradshaw CS, et al. Pooling Pharyngeal, Anorectal, and Urogenital Samples for Screening Asymptomatic Men Who Have Sex with Men for *Chlamydia trachomatis* and *Neisseria gonorrhoeae*. *J Clin Microbiol* **2020**; 58:e01969-19, /jcm/58/5/JCM.01969-19.atom.
23. Verougstraete N, Verbeke V, De Cannière A-S, Simons C, Padalko E, Coorevits L. To pool or not to pool? Screening of *Chlamydia trachomatis* and *Neisseria gonorrhoeae* in female sex workers: pooled versus single-site testing. *Sex Transm Infect* **2020**; 96:417–421.
24. Ando N, Mizushima D, Watanabe K, et al. Modified self-obtained pooled sampling to screen for *Chlamydia trachomatis* and *Neisseria gonorrhoeae* infections in men who have sex with men. *Sex Transm Infect* **2021**; 97:324–328.
25. Prazuck T, Lanotte P, Le Moal G, et al. Pooling Rectal, Pharyngeal, and Urine Samples to Detect *Neisseria gonorrhoeae*, *Chlamydia trachomatis*, and *Mycoplasma genitalium* Using Multiplex Polymerase Chain Reaction Is as Effective as Single-Site Testing for Men Who Have Sex With Men. *Open Forum Infectious Diseases* **2022**; 9:ofac496.
26. Almeria J, Pham J, Paris KS, Heskett KM, Romyco I, Bristow CC. Pooled 3-Anatomic-Site Testing for *Chlamydia trachomatis* and *Neisseria gonorrhoeae*: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Sex Transm Dis* **2021**; 48:e215–e222.
27. Aboud L, Xu Y, Chow EPF, et al. Diagnostic accuracy of pooling urine, anorectal, and oropharyngeal specimens for the detection of *Chlamydia trachomatis* and *Neisseria gonorrhoeae*: a systematic review and meta-analysis. *BMC Med* **2021**; 19:285.
28. Brook G. The performance of non-NAAT point-of-care (POC) tests and rapid NAAT tests for chlamydia and gonorrhoea infections. An assessment of currently available assays. *Sex Transm Infect* **2015**; 91:539–544.
29. Gg D, V van G, Hg de W, Am van S, F de B. Rapid antigen tests for *Neisseria gonorrhoeae* and *Chlamydia trachomatis* are not accurate for screening women with disturbed vaginal lactobacillary flora. *Scandinavian journal of infectious diseases* **1996**; 28. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9060056/>. Accessed 8 October 2024.
30. Bolan RK, Beymer MR, Weiss RE, Flynn RP, Leibowitz AA, Klausner JD. Doxycycline prophylaxis to reduce incident syphilis among HIV-infected men who have sex with men who continue to engage in high-risk sex: a randomized, controlled pilot study. *Sex Transm Dis* **2015**; 42:98–103.
31. Grennan T. DAILY DOXYCYCLINE IN MSM ON PrEP FOR PREVENTION OF SEXUALLY TRANSMITTED INFECTIONS - CROI Conference. 2021; Available at: <https://www.croiconference.org/abstract/daily-doxycycline-in-msm-on-prep-for-prevention-of-sexually-transmitted-infections/>. Accessed 16 July 2024.
32. Abe S. Doxycycline PrEP prevents STIs without affecting vaginal bacterial flora in female sex workers. 2024; Available at: <https://programme.aids2024.org/Abstract/Abstract/?abstractid=7497>. Accessed 23 August 2024.
33. Petousis-Harris H, Paynter J, Morgan J, et al. Effectiveness of a group B outer membrane vesicle meningococcal vaccine against gonorrhoea in New Zealand: a retrospective

case-control study. *The Lancet* **2017**; 390:1603–1610.

34. Abara WE, Bernstein KT, Lewis FMT, et al. Effectiveness of a serogroup B outer membrane vesicle meningococcal vaccine against gonorrhoea: a retrospective observational study. *The Lancet Infectious Diseases* **2022**; 22:1021–1029.

Draft