別紙３

厚生労働行政推進調査事業費補助金（新興・再興感染症及び予防接種政策推進研究事業）

梅毒の診療と予防の実践に関する研究

分担研究報告書

梅毒を中心とした予防内服のエビデンスのまとめ（HIV感染症を除く）

研究分担者　早川佳代子　国立国際医療研究センター 国際感染症センター
研究協力者　久保　赳人　同上
安藤　尚克　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
井戸田一朗　しらかば診療所）

近年、研究が進んでいる細菌性性感染症の曝露後予防（Post-exposure prophylaxis: PEP）の抗菌薬内服に関し、現時点での有効性を文献的に評価した。2024 年 8 月時点で、梅毒、淋菌、クラミジア、細菌性性感染症全体に対するドキシサイクリン内服（Doxy-PEP）の予防効果に関し 4 件のランダム化比較試験が確認された。Doxy-PEP により、男性と性交する男性（MSM）では梅毒を含む細菌性性感染症の罹患リスクを減らすことができ、かつ重篤な有害事象の発生は報告されなかった。今後他の集団での効果や副反応、そして MSM への Doxy-PEP の国内導入の是非に関しては、更なる検討が必要である。

A. 研究目的

梅毒、淋病、クラミジアなどの性感染症（sexually transmitted infections：STIs）は、予防や治療戦略の進歩にもかかわらず、依然として世界的に重要な公衆衛生上の課題となっている。特に、国際的に梅毒が再流行しており、世界保健機関の推計では 2016 年の 15-49 歳の梅毒新規罹患者数は全世界で 600 万人（男性 306 万人、女性 294 万人）であったが、2022 年では 800 万人（男性 406 万人、女性 394 万人）と、男女とも新規感染者数は増加傾向である[1]。本邦においても例外ではなく、2021 年以降梅毒の届出数は急激に増加している[2]。男性と性行為を行う男性（men who have sex with men: MSM）や HIV 感染者など、ハイリスク集団だけでなく、女性患者においても顕著な増加が認められ、梅毒感染妊婦の増加・先天性梅毒の増加にもつながっている[2]。そのため、梅毒を含めた細菌性 STIs に対する有効な予防施策が求められている。

最近の海外を中心とした研究では、細菌性 STIs の曝露後予防（Post-exposure prophylaxis: PEP）として、テトラサイクリン系抗生物質であるドキシサイクリンの有効性に関するエビデンスが蓄積しつつあり、ガイドライン等にも反映がされ始めている[3-7]。本研究では梅毒およびその他の細菌性 STIs（淋病、クラミジア）の予防におけるドキシサイクリンの使用に関する、各国および保健機関のガイドラインや無作為化対照試験（randomized controlled trial: RCT）を調査し、現時点での細菌性 STIs に対する予防内服の有効性につき評価しまとめることを目的とした。

B. 研究方法

文献検索とレビュー

梅毒、淋菌、クラミジア、細菌性 STIs 全体（梅毒、クラミジア、淋菌）に対するドキシサイクリンによる曝露後予防（doxycycline post-exposure prophylaxis: Doxy-PEP）の予防効果について、PubMed を用いてエビデンスレベルが最高となるランダム化比較試験（Randomized control trial: RCT）を検索し（2024 年 8 月時点）、レビューを行った。

ガイドライン検索とレビュー

米国・欧州や、世界の他の国・地域の公的機関が公表している、梅毒を含む細菌性 STIs に対する Doxy-PEP の内容を含むガイドラインにつきオンラインで検索した（2024 年 8 月時点）。この結果閲覧可能であったガイドラインにつきレビューを行い、梅毒を含む細菌性 STIs に対する Doxy-PEP の推奨事項をまとめた。

C. 研究結果

文献検索とレビュー

検索の結果、梅毒、淋菌、クラミジア、細菌性 STIs 全体に対する Doxy-PEP の予防効果に関する 4 件の RCT が確認された。その内容につき表 1 にまと

めた。

IPERGAY 試験では HIV の曝露前予防(Pre-exposure prophylaxis: PrEP)を服用中の HIV 感染リスクの高い MSM またはトランスジェンダー女性(Transgender women: TGW) 232 名を対象に Doxy-PEP の有用性が評価された[8]。梅毒、クラミジアの感染についてはそれぞれハザード比 0.27、0.30 と Doxy-PEP 群で有意な減少を認めたが、淋菌感染のハザード比は 0.83 であり有意な減少には至らなかった。

DoxyPEP 試験では過去 1 年間に細菌性 STIs の罹患歴のある 501 名の MSM または TGW において Doxy-PEP の有効性を評価した[9]。HIV 感染者において、Doxy-PEP 群での梅毒、クラミジア、淋菌感染の相対リスクはそれぞれ 0.23、0.26、0.43 であり、梅毒以外では統計的に有意な減少であり、梅毒でも減少傾向が認められた。HIV-PrEP 中の非 HIV 感染者においては、Doxy-PEP 群での梅毒、クラミジア、淋菌感染の相対リスクは、0.13、0.12、0.45 でありいずれも有意に減少していた。

DOXYVAC 試験では HIV-PrEP を服用中の過去 1 年間に細菌性 STIs の罹患歴のある MSM のうち、Doxy-PEP 群での梅毒、クラミジア、淋菌感染の調整ハザード比はそれぞれ 0.21、0.14、0.67 でありいずれも有意な減少を認めた[10]。

以上 3 つの STIs リスクの高い MSM や TGW を対象にした RCT の結果では、Doxy-PEP は梅毒、クラミジアの罹患リスクを大きく低下させることがわかった。一方、淋菌感染症については有意差の認められなかった試験もあり、また、リスク低下の程度も梅毒やクラミジアには及ばない傾向であった。

dPEP 試験では HIV-PrEP 服用中のシスジェンダー女性 449 名を対象に Doxy-PEP の有用性を評価したが、梅毒の罹患者は全体で 1 件のみであったため、効果を評価することが困難であった[11]。Doxy-PEP 群のクラミジア、淋菌感染の相対リスクはそれぞれ 0.73、1.64 でありいずれも統計的有意差には至らなかった。

いずれの臨床試験においても Doxy-PEP 群において重篤な有害事象の発生はなかった。吐き気や下痢といった軽度の消化器系有害事象の報告は認められた。

<u>ガイドライン検索とレビュー</u>

検索の結果、米国疾病予防管理センター（Center for Disease Control and Prevention: CDC）[4]、ニューヨーク州保健局[3]、国際性感染症対策連合ヨーロッパ（International Union against Sexually Transmitted Infections Europe: IUSTI Europe）[6]、オーストラリア[5]が発行したガイドラインおよびガイダンスを確認し、レビューを行った。梅毒を含む細菌性 STIs に対する Doxy-PEP の推奨事項について表 2 にまとめた。

いずれのガイドラインおよびガイダンスにおいても、細菌性 STIs の感染リスクの高い MSM や TGW を対象に Doxy-PEP として性交渉（口腔、膣、肛門）後 72 時間以内にドキシサイクリン 200mg の単回投与を推奨あるいは shared-decision making による決定を行うことを推奨していた。

文献レビューの結果、MSM や TGW を対象とした Doxy-PEP は梅毒およびクラミジア感染に対する 70%以上のリスク低下がみられ、高い感染予防効果が認められた。各種ガイドラインのエビデンスレビューの結果、多くのガイドラインにおいて梅毒を含む細菌性 STIs の予防を目的に、過去 12 ヶ月以内に細菌性 STIs の既往があり、感染リスクの高いと考えられる MSM や TGW を対象として性行為後 72 時間以内の Doxy-PEP が推奨されていた。

カリフォルニア州サンフランシスコでは 2022 年 10 月に米国で初めて MSM と TGW に対する Doxy-PEP を推奨するガイダンス[7]が発表された結果、Doxy-PEP が実際に処方される機会が増えた。その結果、サンフランシスコで行われた研究では HIV-PrEP 服用者を対象とした後ろ向きのコホート研究では梅毒罹患率が 80%減少したと報告されている[12]。

このように Doxy-PEP は MSM などのハイリスク集団に対する梅毒やクラミジアの罹患リスク減少効果がみられた一方で、シスジェンダー女性に対する Doxy-PEP の有効性に関するエビデンスは現状では乏しい。シスジェンダー女性を対象にした dPEP 試験では参加者の毛髪中のドキシサイクリンの濃度測定が行われたが検出率が低く、服薬アドヒアランスが低い可能性が指摘された。シスジェンダーへの Doxy-PEP の有用性については今後のさらなる研究が望まれる。

また、Doxy-PEP による懸念点もある。Doxy-PEP の使用は淋菌のテトラサイクリン耐性率を上昇させる可能性が指摘されている他、腸内細菌叢のテトラサイクリン耐性遺伝子の増加を指摘する報告もある[13]。今後世界的に Doxy-PEP の使用が増えることが予想されるが、抗菌薬耐性を増加させる可能性がある点についても注意が必要である。

副作用としては Doxy-PEP 関連の重篤な有害事象のリスクは低いが嘔気や腹痛といった消化器系の症状がみられる可能性があることには注意する。

ドキシサイクリンによる PrEP（Doxy-PrEP）に関しては公的機関のガイダンスでの推奨はないが、いくつか有効性を評価した研究が報告されている。2015 年に米国から報告された初めての RCT では、30 名の HIV 陽性の MSM または TGW に対してドキシサイクリン 100m を連日服用することで、細菌性 STIs の罹患リスクが 73%低下した[12]。さら

に、2025 年にカナダから報告された RCT では、非 HIV 感染者の MSM または TGW52 名を対象に HIV-PrEP と Doxy-PrEP を併用して服用させ、48 週間併用する群（即時投与群）と Doxy-PrEP を 24 週間遅れて 24 週間服用する群（遅延投与群）で服薬遵守率と細菌性 STIs の罹患率を比較している。結果としては、48 週時点でのドキシサイクリンの 95%以上の服薬遵守率は即時投与群で 70.8%、遅延投与群 61.9%であり、48 週経過後の即時投与群と 24 週経過後の遅延投与群を比較すると即時投与群の細菌性 STIs 罹患リスクは調整オッズ比 0.36 であった[13]。また、本邦からの報告で女性の性産業従事者に対する Doxy-PrEP を評価したレトロスペクティブ研究があり、細菌性 STIs の罹患リスクが全体で 67%低下し、梅毒の発生はみられなかった[14]。一方で連日内服になる点からはコストの問題や副作用および抗菌薬耐性への懸念も Doxy-PEP より高まると思われる。また、ドキシサイクリンは妊婦に禁忌であることから、女性が服用中に妊娠する可能性についても注意が必要である。細菌性 STIs は HIV 感染症とは異なり、罹患した場合でも限定的な期間での治療が可能であることが多い。このため Doxy-PrEP と Doxy-PEP との使い分けや、Doxy-PrEP の適切な対象者の選定・PrEP の期間などは今後の研究の結果が待たれる。

また、いずれのガイドラインや声明においても、Doxy-PEP は包括的かつ全体的な STI 対策の一環として提供されることを推奨しており、STIs 予防のためのその他の予防法について教育および情報提供を併せて行うことも必要である。

本邦の現状では、近年の感染症発生動向調査（2023 年第 1～39 週）の届出の推定感染経路の大半は異性間性的接触であった（男性：66%、女性：82%）[2]。一方で男性においては約 3 割程度は同性性的接触による感染が推定され、このような集団では海外における Doxy-PEP のエビデンスによる梅毒やクラミジア感染リスクの低下が見込まれる。さらに男性症例の 40%に性風俗産業の利用歴，女性症例の 40%に従事歴があり[2]、性風俗産業における効果的かつ安全な細菌性 STIs 予防のスキームに関しては今後も検討を続ける必要がある。

ドキシサイクリンは本邦の添付文書上は治療薬としてクラミジアには適応があるが梅毒は適応菌種ではない。しかし性感染症学会性感染症 診断・治療 ガイドライン 2020[15]や日本感染症学会・日本化学療法学会による JAID/JSC 感染症治療ガイド・ガイドライン 2023[16]では梅毒の治療薬として記載がある。曝露前予防としての投与に関しては現状では適応がなく、保険適応外になること、原則的には医薬品副作用被害救済制度の対象とならないことについては注意が必要である。

E. 結論

MSM や TGW といった感染リスクの高い集団では、Doxy-PEP によって梅毒を含む細菌性 STIs の罹患リスクを減らすことができる可能性がある。シスジェンダー女性においては、罹患リスクの減少のエビデンスはみられなかったが、今後の更なる研究が求められる。国内での Doxy-PEP の使用の枠組みに関する議論も必要である。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得：なし
2. 実用新案登録：なし
3. その他：なし

参考文献

1. WHO. STI: Incident cases of syphilis in 15-49 year olds (in thousands). Available at: https://www.who.int/data/gho/data/indicators/indicator-details/GHO/incident-cases-of-syphilis-in-individuals-(in-millions).
2. 感染症発生動向調査における近年の梅毒の動向―2023 年第 1 週～39 週診断例を中心に― IASR Vol. 44 p198-200: 2023 年 12 月号. Available at: https://www.niid.go.jp/niid/ja/typhi-m/iasr-reference/2617-related-articles/related-articles-526/12419-526r08.html.
3. New York City Department of Health and Mental Hygiene. Doxycycline Post-Exposure Prophylaxis (Doxy-PEP) to Prevent Bacterial Sexually Transmitted Infections. 2023. Available at: https://www.nyc.gov/assets/doh/downloads/pdf/std/dear-colleague-doxy-PEP-to-prevent-bacterial-STI-11092023.pdf.
4. Bachmann LH, Barbee LA, Chan P, et al. CDC clinical guidelines on the use of doxycycline postexposure prophylaxis for bacterial sexually transmitted infection prevention, United States, 2024. MMWR Recomm Rep 2024; 73(2): 1-8.
5. Cornelisse VJ, Riley B, Medland NA. Australian consensus statement on doxycycline

post-exposure prophylaxis (doxy-PEP) for the prevention of syphilis, chlamydia and gonorrhoea among gay, bisexual and other men who have sex with men. Med J Aust 2024; 220(7): 381-6.
6. Sherrard J, Gokengin D, Winter A, et al. IUSTI Europe position statement on use of DoxyPEP: June 2024. Int J STD AIDS 2024; 35(13): 1087-9.
7. Population Health Division San Francisco Department of Public Health; Health Update Doxycycline Post-Exposure Prophylaxis Reduces Incidence of Sexually Transmitted Infections. 2022. Available at: https://www.sf.gov/sites/default/files/2024-04/Health-Update-Doxycycline-Post-Exposure-Prophylaxis-Reduces-Incidence-of-Sexually-Transmitted-Infections-SFDPH-FINAL-10.20.2022.cleaned.pdf.
8. Molina JM, 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. Lancet Infect Dis 2018; 18(3): 308-17.
9. Luetkemeyer AF, Donnell D, Dombrowski JC, et al. Postexposure Doxycycline to Prevent Bacterial Sexually Transmitted Infections. N Engl J Med 2023; 388(14): 1296-306.
10. Molina JM, 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 x 2 factorial design. Lancet Infect Dis 2024; 24(10): 1093-104.
11. Stewart J, Oware K, Donnell D, et al. Doxycycline Prophylaxis to Prevent Sexually Transmitted Infections in Women. N Engl J Med 2023; 389(25): 2331-40.
12. Traeger MW, Leyden WA, Volk JE, et al. Doxycycline Postexposure Prophylaxis and Bacterial Sexually Transmitted Infections Among Individuals Using HIV Preexposure Prophylaxis. JAMA Intern Med 2025.
13. 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 2025; 31(1): 207-17.
14. Abe S, Mizushima D, Ando N, et al. Doxycycline pre-exposure prophylaxis prevents sexually transmitted infections without affecting vaginal bacterial flora in female sex workers. JAC Antimicrobial Resist. 2025. https://doi.org/10.1093/jacamr/dlaf054.
15. 日本性感染症学会. 性感染症診断・治療ガイドライン 2020. 2020.
16. 日本感染症学会・日本化学療法学会. JAID/JSC 感染症治療ガイド 2023. 2023.

表 1

表 1. 梅毒、淋菌、クラミジア、細菌性 STIs 全体に対するドキシサイクリンによる PEP の予防効果に関する RCT[A]						
略称（著者・発表年・地域）	**対象者**		**結果[B]（いずれも曝露後予防なしの対象群と比較）**			
			梅毒	**クラミジア**	**淋菌**	**細菌性 STIs[C]**
IPERGAY(Molina et al, 2018, フランス）[8]	HIV-PrEP(+)[D]の MSM/TGW 232 名で HIV 感染高リスク[E]		ハザード比（95%信頼区間）			
			0.27 (0.07-0.98)	0.30 (0.13-0.70)	0.83 (0.47-1.47)	0.53 (0.33-0.85)
DoxyPEP (Leutkemeyer et al, 2023, 米国）[9]	MSM/TGW501 名（過去 1 年間に細菌性STIsの 罹患歴のある者）	HIV(+) 174 名	相対リスク（95%信頼区間）			
			0.23 (0.04-1.29)	0.26 (0.12-0.57)	0.43 (0.26-0.71)	0.38 (0.24-0.60)
		HIV-PrEP(+) 327 名	0.13 (0.03-0.59)	0.12 (0.05-0.25)	0.45 (0.32-0.65)	0.34 (0.24-0.46)
DOXYVAC (Molina et al, 2024, フランス）[10]	HIV-PrEP(+)の MSM 502 名（過去 1 年間に細菌性 STIs の罹患歴のある者）		調整ハザード比（95%信頼区間）			
			0.21 (0.11-0.41)	0.14 (0·09-0·23)	0.67 (0.52-0.87)	(クラミジアもしくは梅毒) 0.17 (0.12-0.26)
dPEP (Stewart et al, 2023, ケニア）[11]	HIV-PrEP(+)の シスジェンダー女性 449 名		相対リスク（95%信頼区間）			
			データ無し	0.73 (0.47-1.13)	1.64 (0.78-3.47)	0.88 (0.60-1.29)

A 介入はすべての研究でコンドームを使用しない性交渉後 72 時間以内にドキシサイクリン 200mg 単回服用。
B 統計的有意差の認められたものは下線で示した。
C 梅毒・クラミジア・淋菌のいずれか。
D HIV-PrEP を服用している非 HIV 感染者。
E 過去 6 カ月間に、少なくとも 2 人の異なるパートナーとコンドームを使用しない肛門性交を行ったもの。

表 2

表 2. 梅毒を含む細菌性 STIs に対するドキシサイクリンによる PEP の海外の公的機関からの推奨例
米国疾病予防管理センター（Center for Disease Control and Prevention: CDC）[4]
過去 12 ヶ月以内に細菌性 STIs（梅毒、クラミジア、淋菌）の既往がある MSM および TGW において、性交渉（口腔、膣、肛門）後 72 時間以内にドキシサイクリン 200mg の単回投与をすることについて shared decision-making を通じて提案すべき。
ニューヨーク州保健局 [3]
過去 12 ヶ月以内に細菌性 STIs の既往がある MSM および TGW において、性行為後 24-72 時間以内にドキシサイクリン 200mg の単回投与を行うことを患者との shared decision-making に基づいて決定することを推奨する。その際、その有効性と潜在的な利益とリスクに関する情報提供も行い、STIs を予防するその他の選択肢についても併せて説明すべき。一方、シスジェンダー女性に対しては、十分な臨床試験データがないため Doxy-PEP は推奨しない。 ※　ガイドライン検索を行った 2024 年 8 月時点では 2023 年 11 月付の内容（上記）を参照した。 2024/10 に新たなバージョンが公表されており[12]、STIs の既往歴がないか不明で、STIs に曝露されるリスクが継続的にある MSM および TGW も推奨の対象になっている。
サンフランシスコ公衆衛生局[7]
1）過去 1 年間に細菌性 STIs の既往のある、もしくは 2）過去 1 年間に 1 人以上の MSM または TGW のパートナーとコンドームなしの肛門または口腔の性的接触があった MSM および TGW において、Doxy-PEP を推奨する。過去 1 年間に複数のシスジェンダー男性もしくは TGW のパートナーがいたシスジェンダー男性・トランスジェンダー男性・TGW には、過去に STIs の既往がなくても、shared decision-making を用いて Doxy-PEP を提案する。シスジェンダー女性に対して、STIs 予防のためにドキシサイクリン PEP を推奨する証拠は不十分。
国際性感染症対策連合ヨーロッパ[6]
MSM や TGW において、性交渉後 24-72 時間以内の Doxy-PEP について、梅毒を含む細菌性 STIs の感染リスク低下効果があることを支持する。一方で、地域の STIs の疫学と期待される効果、STIs 診療や予防に関するサービス提供を維持すること、地域の抗菌薬耐性パターンに対する Doxy-PEP の影響をモニタリングすること、Doxy-PEP によって得られる利益とリスクについて患者も意思決定に関わることも考慮すべきである。
オーストラリア[5]
過去 12 ヶ月以内に 1 回以上の梅毒や 2 回以上の梅毒以外の細菌性 STIs の既往がある MSM に対して性交渉後 72 時間以内の Doxy-PEP を推奨する。