

## 子宮筋腫に対する薬物療法の新たな展開

千葉大学大学院医学研究院 生殖医学

講師 石川博士

### はじめに

子宮筋腫は生殖年齢期女性に多くみられ過多月経、貧血、不妊の原因となる。良性腫瘍であるにもかかわらず、わが国では子宮筋腫に対して年間 5 万件以上の子宮摘出が行われている<sup>1</sup>。子宮筋腫に対する薬物療法として、卵巣から分泌されるエストロゲン・プロゲステロンを抑えるゴナドトロピン放出ホルモン (gonadotropin releasing hormone, GnRH)アゴニスト・アンタゴニスト製剤が用いられている。しかしながら、これらは長期投与により有意に骨密度が低下するため 6 か月以上の連続投与は認められておらず、長期投与が可能な薬物療法の開発が望まれている。本稿では、子宮筋腫に対する薬物療法の新たな展開として、海外での子宮筋腫に対する薬物療法の最新動向を紹介し、われわれがこれまで取り組んできた低酸素誘導因子を標的とした新たな薬物療法の可能性についても紹介したい。

**Key words:** 子宮筋腫、プロゲステロン、細胞外マトリックス、コラーゲン、低酸素、HIF-1

### ① GnRH アゴニスト・GnRH アンタゴニスト

子宮筋腫の発育・増大は、卵巣から分泌されるエストロゲン、プロゲステロンに大きく依存する。臨床的にも子宮筋腫が初経前に発見されることは極めて稀であり、ほとんどの筋腫は性成熟期に増大し、閉経とともにやや退縮しそれ以上増大することはない。卵巣摘出による外科的閉経でも同様である。子宮筋腫に対する薬物療法として用いられている GnRH アゴニスト・GnRH アンタゴニスト製剤は下垂体からのゴナドトロピン分泌を抑制することで卵巣性ステロイドの分泌を抑え、月経停止と筋腫の縮小効果を示す。

GnRH アゴニストは視床下部で GnRH 受容体に結合し、一過性に下垂体のゴナドトロピン分泌を促進する、いわゆるフレアアップを起こす。続いて、LH,FSH 受容体の数が減少し（ダウンレギュレーション）、ゴナドトロピン分泌が抑制される。一方 GnRH アンタゴニストは GnRH と競合して GnRH 受容体と結合することで、下垂体からのゴナドトロピン分泌を抑制する。いずれも排卵抑制による月経の停止、および子宮筋腫のサイズを有意に縮小させるため、子宮筋腫の手術を前提とした術前投与、子宮筋腫を有する女性の閉経時期を早めることを目的とした逃げ込み療法として用いられる。しかしながら、長期間の連続投与は血中エストラジオール濃度の低下による骨密度の低下を招くため、6か月以上の連続投与は認められていない。

## ② ウリプリスタル

選択的プロゲステロン受容体作動薬であるウリプリスタルは、欧州で経口避妊薬として開発された製剤であるが、子宮筋腫に対する縮小効果が認められ、欧州では GnRH アゴニストと同様に子宮筋腫の手術前治療薬として投与されている<sup>2</sup>。ウリプリスタルは組織特異的、つまり子宮特異的にプロゲステロンの阻害効果を示すため、視床下部・下垂体の機能にはほとんど影響は認められない。したがって、ウリプリスタルを長期間投与しても骨密度の低下はみられない<sup>3</sup>。子宮内膜には良性の変化をきたすものの、それは可逆的であり、ウリプリスタル投与中止とともに内膜は着床に適した状態にまで復する<sup>4</sup>。また投与中止後の妊娠例も報告されている。

ウリプリスタルの子宮筋腫縮小効果、および過多月経などの重度月経時出血 (heavy menstrual bleeding, HMB) 改善効果はわれわれ産婦人科医にも受け入れやすく、いよいよ長期間投与可能な子宮筋腫の治療薬がわが国に入ってくると期待が寄せられていた。ところが近年、ウリプリスタル投与中に肝障害、特に肝移植が必要となった重篤な肝障害が相次いで報告され、欧州でもウリプリスタルの使用は、ウリプリスタル以外に治療の選択肢がない場合にのみ用いる、と大幅に適応が縮小された<sup>5</sup>。

### ③ レルゴリクスコンビネーション療法

米国では、レルゴリクスコンビネーション療法として、経口 GnRH アンタゴニスト製剤であるレルゴリクスとエチニルエストラジオール、酢酸ノルエチンドロンの合剤が開発され、2つの大規模、反復、多国籍、二重盲検、ランダム化第3相試験が行われた<sup>6</sup>。この試験では、HMBを訴える子宮筋腫を有する女性にレルゴリクスコンビネーション療法を行った際、24週時点での効果と安全性がプラセボと比較検討された。筋腫の縮小効果には有意差を認めなかったが、薬剤投与後すぐに月経は停止し、HMBのコントロールは良好であった。またレルゴリクスコンビネーション療法群では、骨密度の低下は認められなかった。さらに子宮筋腫に関連した疼痛、生活の質(QOL)も有意に改善した<sup>7</sup>。レルゴリクスコンビネーション療法は、長期間投与可能な子宮筋腫の治療薬として今後期待される。

### ④ コラーゲン分解酵素局注法

子宮筋腫の最大の特徴は、子宮筋腫平滑筋細胞を取り囲むように存在する大量の細胞外マトリックスである。コラーゲンやフィブロネクチン、プロテオグリカン、ラミニンなどから成る細胞外マトリックスは、分解とリモデリングを繰り返し、様々な増殖因子を放出する。また、繊維化した細胞外マトリックスにより、筋腫細胞は常に機械的、物理的に引き伸ばされている。この物理的な筋腫細胞の進展により、細胞骨格のリモデリング、細胞増殖、遺伝子発現に変化が現れる。コラーゲンは子宮筋腫の細胞外マトリックスの大部分を占めている。

米国では、米国食品医薬品局からデュプイトラン拘縮(Dupuytren's contracture)やペロニー病(Peyronie's disease)の治療薬として承認されているコラーゲン分解酵素注射剤を、子宮筋腫核に局注し筋腫核の変性、縮小を目指す、第1相試験が行われた<sup>8</sup>。経膈超音波ガイド下にコラーゲン分解酵素を注射した直後、および注射3か月後に核出された筋腫核の病理組織学的評価が行われた。それによれば、筋腫核のコラーゲン含有量は39%低下し、筋腫に関連した疼痛も減少し、女性のQOLが有意に改善した。一方、重篤な副作用は認められなかった。今後、ドラッグリポジショニングとして子宮筋腫治療への応用が期待される。

### ⑤ 低酸素誘導因子 (HIF-1) 阻害薬

われわれは子宮筋腫が大量の細胞外マトリックスを有し、筋腫平滑筋細胞が極端な低酸素環境下に増殖する特性に着目し、子宮筋腫における低酸素誘導因子 (Hypoxia inducible factor-1、HIF-1)の発現と、子宮筋腫の発育における HIF-1 阻害効果を検討した。

子宮筋腫組織では、周囲の子宮筋組織よりも HIF-1α の発現が有意に高く、子宮筋腫細胞を低酸素条件下に培養すると核内での HIF-1α 発現が誘導された(図 1)。また、それに伴って HIF-1 応答遺伝子の発現も上昇した<sup>9</sup>。

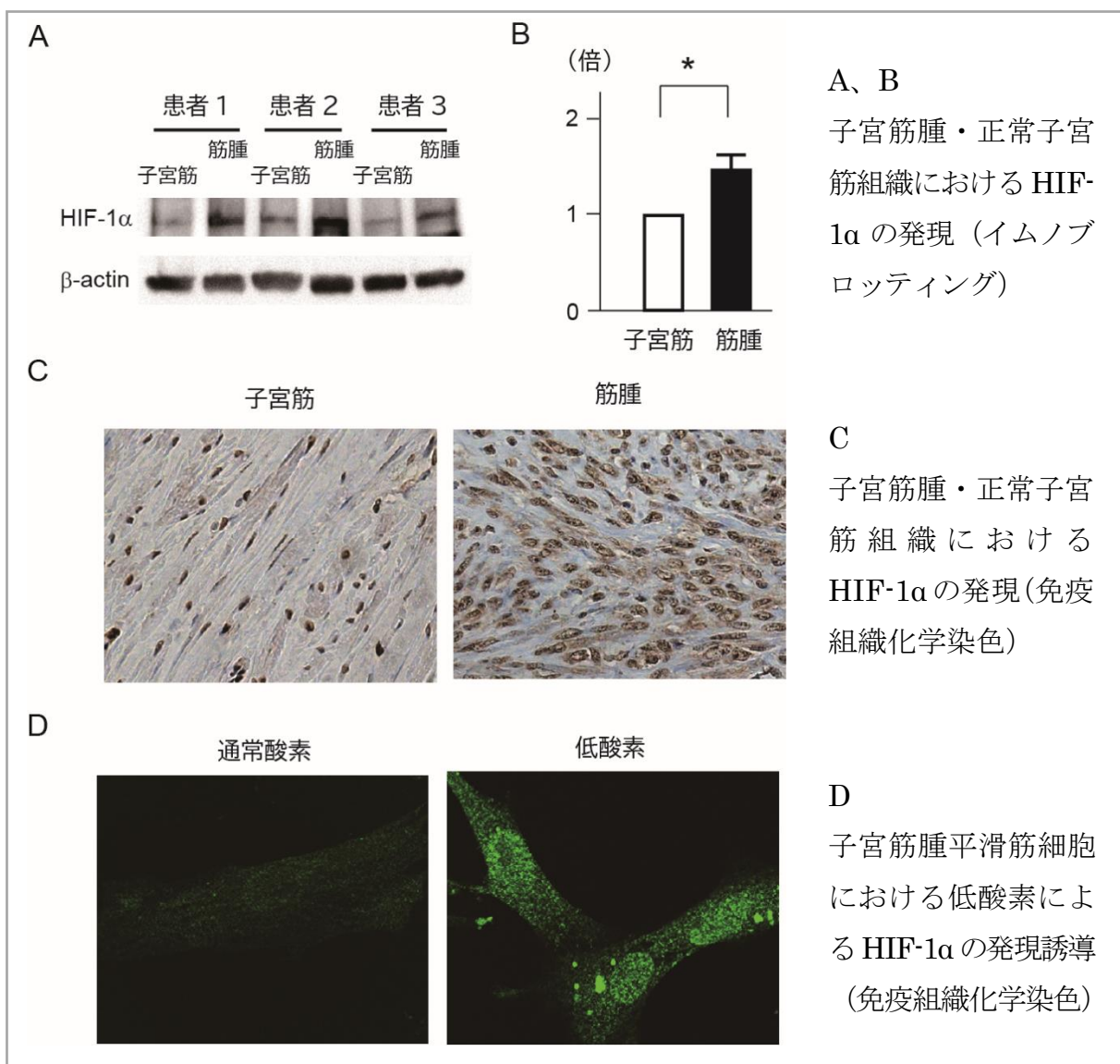


図 1 子宮筋腫における低酸素誘導因子(HIF-1α)の発現 (文献 9 改変)

そこで、HIF-1 阻害剤である Echinomycin と PX-478 とを用いて、子宮筋腫における HIF-1 阻害効果を検討した<sup>10</sup>。その結果、これらの HIF-1 阻害剤では *in vitro* で筋腫平滑筋細胞の増殖を抑制し、アポトーシスを亢進した。また、重症免疫不全マウス腎被膜下移植法を用いた子宮筋腫 xenograft モデルでは、HIF-1 阻害剤は有意に筋腫 xenograft の増大を抑制し、細胞増殖マーカーである Ki-67 指数も有意に減少した (図 2)。以上より HIF-1 阻害剤は子宮筋腫の増大を抑制する効果があることが示された。

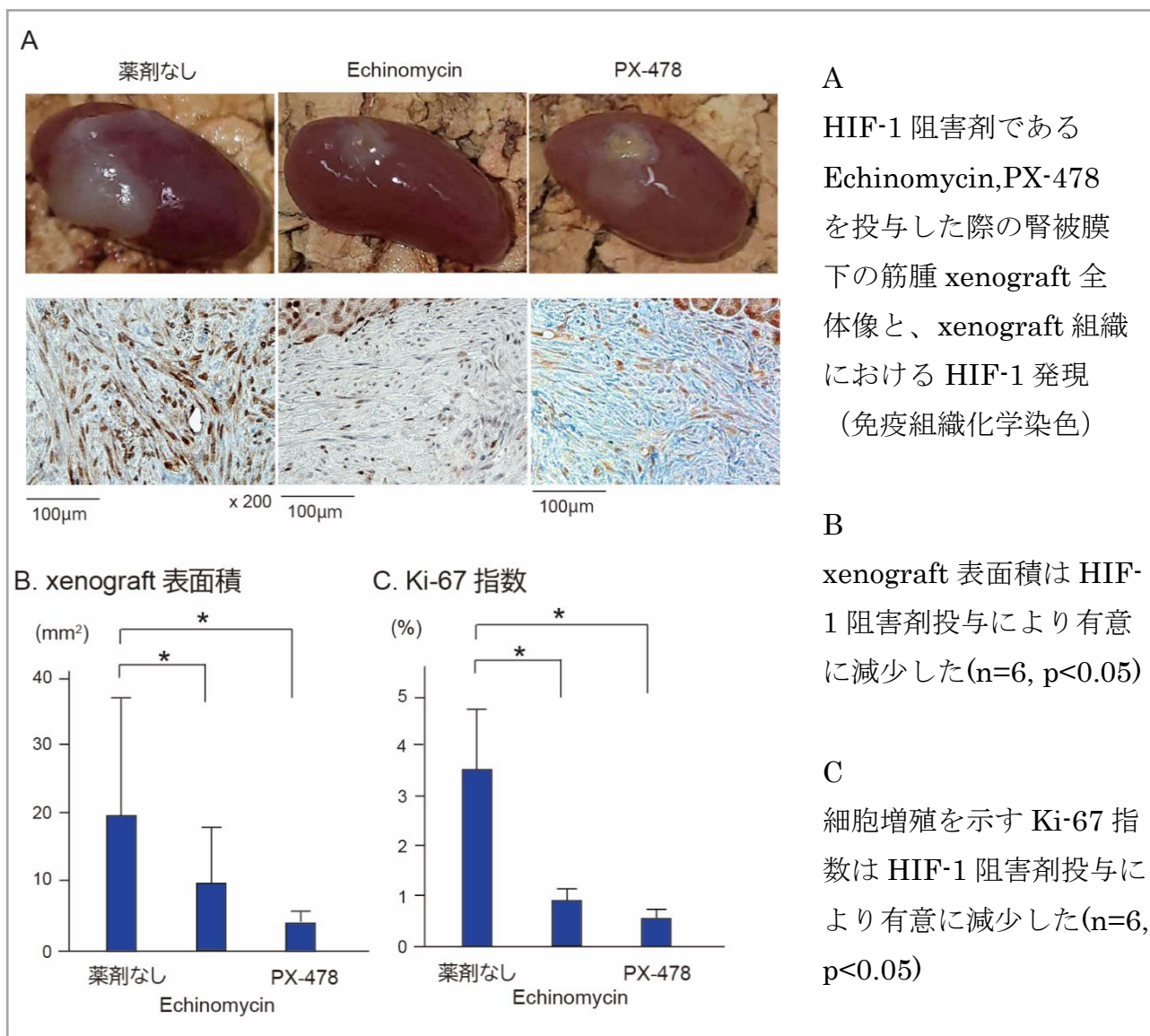


図 2 子宮筋腫 xenograft に対する HIF-1 阻害薬の抗増殖効果 (文献 10 改変)

## おわりに

長い間、子宮筋腫に対する薬物療法は対症療法を除けば GnRH アゴニスト製剤のみであった。ペプチド製剤である GnRH アゴニスト製剤は、経口投与では活性が出にくく点鼻薬もしくは徐放注射剤のみが上市されていた。それが近年、経口投与でも活性が十分期待できる非ペプチド製剤である GnRH アンタゴニスト製剤の登場により、GnRH アンタゴニストとエストロゲン・プロゲステンの合剤開発が可能となった。さらに、コラーゲン分解酵素局注法や HIF-1 阻害剤など新たな治療薬の候補も続々と登場してきており、今後のさらなる展開が望まれる。

子宮筋腫の治療の目的は、筋腫に伴う HMB の改善、女性の QOL 改善にある。われわれはこれまで HMB を改善させるために、筋腫を縮小させる、あるいは筋腫を摘出することを第一に考えてきたが、子宮筋腫に対する長期間投与が可能な治療薬が使えるようになれば、治療のストラテジーが大きく変わる可能性がある。HMB が子宮筋腫を有する女性の問題となってから閉経に至るまでの数年間、十数年間をどう子宮筋腫と向き合い、うまく付き合っていくかが、より重要となる。また、子宮筋腫に長期間投与可能な薬剤が上市された場合、手術を回避できる女性が増えることは容易に想像がつく。今後は、筋腫と悪性腫瘍の鑑別診断、および閉経後の子宮筋腫に対する経過観察方針など新たな子宮筋腫の管理方法がクローズアップされてくると思われる。

**【参考文献】**

1. 厚生労働省 令和2年度DPC導入の影響評価に関わる調査「退院患者調査」の結果報告について [https://www.mhlw.go.jp/stf/shingi2/0000196043\\_00005.html](https://www.mhlw.go.jp/stf/shingi2/0000196043_00005.html)
2. Lethaby A, Puscasiu L, Vollenhoven B. Preoperative medical therapy before surgery for uterine fibroids. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017;11:Cd000547.
3. Chabbert-Buffet N, Meduri G, Bouchard P, Spitz IM. Selective progesterone receptor modulators and progesterone antagonists: mechanisms of action and clinical applications. *Hum Reprod Update.* 2005;11:293-307.
4. Donnez J, Hudecek R, Donnez O, Matule D, Arhendt HJ, Zatik J, et al. Efficacy and safety of repeated use of ulipristal acetate in uterine fibroids. *Fertil Steril.* 2015;103:519-27.e3.
5. Meunier L, Meszaros M, Pageaux GP, Delay JM, Herrero A, Pinzani V, et al. Acute liver failure requiring transplantation caused by ulipristal acetate. *Clin Res Hepatol Gastroenterol.* 2020;44:e45-e9.
6. Al-Hendy A, Lukes AS, Poindexter AN, 3rd, Venturella R, Villarroel C, Critchley HOD, et al. Treatment of Uterine Fibroid Symptoms with Relugolix Combination Therapy. *N Engl J Med.* 2021;384:630-42.
7. Stewart EA, Lukes AS, Venturella R, Arjona Ferreira JC, Li Y, Hunsche E, et al. Relugolix Combination Therapy for Uterine Leiomyoma-Associated Pain in the LIBERTY Randomized Trials. *Obstet Gynecol.* 2022;139:1070-81.
8. Singh B, Sims H, Trueheart I, Simpson K, Wang KC, Patzkowsky K, et al. A Phase I Clinical Trial to Assess Safety and Tolerability of Injectable Collagenase in Women with Symptomatic Uterine Fibroids. *Reprod Sci.* 2021;28:2699-709.
9. Ishikawa H, Xu L, Sone K, Kobayashi T, Wang G, Shozu M. Hypoxia Induces Hypoxia-Inducible Factor 1 $\alpha$  and Potential HIF-Responsive Gene Expression in Uterine Leiomyoma. *Reprod Sci.* 2019;26:428-35.
10. Xu L, Ishikawa H, Zhou Y, Kobayashi T, Shozu M. Antitumor effect of the selective hypoxia-inducible factor-1 inhibitors echinomycin and PX-478 on uterine fibroids. *F S Sci.* 2022;3:187-96.

著者連絡先（勤務先）

郵便番号 260-8670

千葉県千葉市中央区亥鼻 1-8-1

千葉大学大学院医学研究院 生殖医学

石川博士

ishikawa@chiba-u.jp