

排卵誘発剤としてのアロマトラーゼ阻害剤『レトロゾール』について

1) レトロゾールとは？

レトロゾールは、男性ホルモンを女性ホルモンに転換するアロマトラーゼという酵素を阻害する薬剤で閉経婦人の乳がん治療を適応症とします。このお薬を短期間内服すると、①女性ホルモンの一過性の低下に伴い、脳下垂体からのFSH（卵胞刺激ホルモン）分泌増加 ②卵巣内における男性ホルモンの一過性の増加に伴うFSH受容体増加、の両方の効果がみられ、卵胞発育を促進します。本剤を排卵誘発剤として使用した報告が近年国内外で数多くみられます。とくに多嚢胞性卵巣症候群（PCOS）の排卵誘発、広い意味での原因不明不妊での人工授精治療および補助生殖医療での卵巣刺激として使用されています。レトロゾール周期での卵胞発育は1～2個が多いですが、多胎妊娠例（FSH周期、クロミフェン周期よりは低い）もあります。体外受精治療でも低～中卵巣刺激法としての使用や、AMH著明低下の方や40歳以上の方、他の卵巣刺激方法で反復不成功の方などに有効な場合があります注目されています。

2) 他の排卵誘発剤と比べての特徴は？

血中半減期が45時間と短く、内服終了後、速やかに体内から消失します。このためクロミフェン（半減期がとてもし長い）にみられる子宮内膜の菲薄化、頸管粘液の減少がありません。当然のことながら卵胞ホルモン（エストラジオール）がクロミフェンやFSH周期と比べ低値ですが、むしろ自然に近い着床環境が準備されていることが有利です。同様の理由で子宮内膜症の方にも安心して使用していただけます。2014年7月9日発行 New England Journal of Medicine誌ではPCOS不妊症750症例（18～40歳）を無作為に2群に分け、最多5周期まで（適宜投与量増量）治療した研究結果が示されました。クロミフェンと比較し周期あたり排卵率が高く、最終生児獲得率は27.5%（クロミフェン19.1%）と有意に高く、双胎は3.9%（同6.9%）でした。原因不明不妊症での人工授精治療での妊娠率は、クロミフェン7～8%、レトロゾール10～12% FSH14～18%と報告されていますが、多施設共同前方視的比較研究が米国で進行中です。簡便さと多胎防止の観点から、米国の約85%の生殖医療専門医はレトロゾールを積極的に処方しているというアンケート調査がある一方、英国のガイドライン（NICE2013）では人工授精においてFSH療法の併用を積極的に推奨しています。

3) 危険性、特に催奇形性について

副作用としてはめまいや倦怠感の報告がありますが、重大な副作用の報告はありません。当初の奇型発生率は変わらないが、心臓および筋骨格系の異常が多いという米国生殖医学会での報告があり、製薬メーカー、FDAから排卵誘発での使用を禁止する声明が発せられました。その後、報告内容に不備があることが判明し、先天異常の発生率は自然妊娠やクロミフェンによる妊娠と変わらない（レトロゾールの方が少ないとの報告もある）とする報告が国内外で相次いでおり、現在ではほぼ問題ないであろうと考えられています。ただし今後も継続調査する必要があることは言うまでもありません。なお妊娠中の内服は、動物実験で胎仔の異常が報告されていますので避けねばなりません。