
総 説

婦人科領域におけるアロマターゼ阻害剤の応用

北 協 城

京都府立医科大学大学院医学研究科女性生涯医科学*

Application of aromatase inhibitors in gynecology

Jo Kitawaki

*Department of Obstetrics and Gynecology,
Kyoto Prefectural University of Medicine Graduate School of Medical Science*

抄 録

アロマターゼ阻害剤 (aromatase inhibitor, AI) は、アロマターゼの酵素反応を阻害して生成物であるエストロゲン合成を抑制する物質である。近年、より強い活性と高い選択性をもつ薬剤が市販されるようになり、閉経後乳癌の内分泌療法ファーストラインとして使用されるまでになってきた。婦人科領域においても AI を臨床応用する試みがなされている。子宮内膜症は、その病巣組織にエストロゲン合成酵素であるアロマターゼを発現しており、局所由来のエストロゲンが増殖・進展に関与している。AI をプロゲステロゲンや GnRH アゴニストと併用して、あるいは経腔的に投与することが試みられており、一定の臨床効果を得ている。また、AI は中枢および末梢に作用して排卵誘発作用がある。卵胞期初期にクエン酸クロミフェン (CC) に代わって投与したり、卵胞刺激ホルモン (follicle-stimulating hormone; FSH) と併用して投与する方法によって、CC と同等もしくはこれを上回る排卵誘発効果と妊娠率を發揮する。AI は婦人科領域にとっても有望な治療薬であり、今後体系的な検討が行われることが期待される。

キーワード: アロマターゼ阻害剤, エストロゲン, 子宮内膜症, 排卵誘発, 不妊症。

Abstract

Aromatase inhibitors (AIs) suppress estrogen production by inhibiting the enzymatic reaction of aromatase. Recent developments of more potent AIs with high specificity have led to their use as the first line endocrine therapy for postmenopausal women with breast cancer. AIs are also being used in gynecological clinical trials. Endometriosis lesions express aromatase and locally produced estrogens contribute to the growth of disease. AIs show good clinical responses in the treatment of endometriosis when administered together with progestogens or GnRH agonists, or via the vagina. AIs also demonstrate an ovulation induction activity by central and peripheral mechanisms. AIs show equal or better ovulation and pregnancy rates than clomiphene citrate (CC) when they are administered in the early follicular phase instead of CC and together with a follicle-stimulating hormone. AIs are thus promising agents in the gynecological field and systematic trials of them are expected in the future.

Key Words: Aromatase inhibitors, Endometriosis, Estrogen, Infertility, Ovulation induction.

AI の分類と開発の歴史

AI の開発および臨床応用はもっぱら乳癌の治療が対象であった (表1)。最初の薬剤は aminoglutethimide であったが、アロマターゼに対する選択性が低く、他のステロイド代謝酵素も阻害するために、コルチコステロイドの補充が必要であった。

1980 年代より新たな阻害剤の開発が活発化した。第二世代として登場したのが、ステロイド性の formestane と非ステロイド性の fadrozole である。一般にステロイド性と非ステロイド性阻害剤とはアロマターゼの阻害様式が若干異なる。非ステロイド性阻害剤は、アロマターゼの基質であるアンドロゲンを競合的に阻害する。一方、ステロイド性阻害剤は阻害剤そのものがアロマターゼによって酵素反応を受け、その代謝物が酵素の活性中心に非可逆的に結合して酵素を失活化させる。このことから自殺基質阻害剤とも呼ばれている。このように理論的にはステロイド性の方が有利ではあるが、formestane の場合は筋肉内注射剤であり、注射部位における副作用が認められた。また fadrozole は本邦で初めて閉経後乳癌に対して保険適応となったが、その阻害効果は不十分であった。

現在では第三世代として開発されたステロイド性の exemestane と非ステロイド性の anastrozole (Ana), letrozole (Let) とが臨床

使用されている。これらはアロマターゼの阻害効果、選択性ともに高い薬剤である。副作用は、消化器症状、倦怠感、ホットフラッシュ、頭痛など軽微なものである。

子宮内膜症治療への応用

1. エストロゲン依存性腫瘍の増殖機構

このようにエストロゲンは生理的に必須のホルモンであるが、逆にエストロゲン依存性に増殖する腫瘍がある。これらは乳癌、子宮内膜癌、子宮内膜症、子宮腺筋症、そして子宮筋腫である。これらの腫瘍は共通して細胞内に ER を有する。血中のエストロゲンは ER と結合し、エストロゲン—ER 複合体はゲノム上のプロモータ領域に存在する estrogen responsive element (ERE) に結合して、その下流の転写活性を促進する。その結果さまざまな増殖因子などを産生し、これらの作用によって腫瘍組織の増殖が促進される。

さらに、これらのエストロゲン依存性腫瘍は、すべて組織内に ER だけでなくアロマターゼを同時に有している。すなわち、これらの疾患では体循環のエストロゲンに反応するだけではなく、豊富なアンドロゲンを基質として腫瘍組織自身においてエストロゲンを産生してその局所濃度を高めて、その結果自己の増殖をさらに促進している (図2)³⁾。

表1 アロマターゼ阻害剤とその特徴

世代	一般名 (商品名 [®])	分類	阻害様式	IC ₅₀ (nM)
第1世代	Aminoglutethimide	Nonsteroidal	Competitive	300-8000
第2世代	Formestane	Steroidal	Irreversible	45
	Fadrozole	Nonsteroidal	Competitive	0.37-5
第3世代	Exemestane (アロマシン [®])	Steroidal	Irreversible	5
	Anastrozole (アリミデックス [®])	Nonsteroidal	Competitive	14
	Letrozole (フェマーラ [®])	Nonsteroidal	Competitive	0.39-11.5

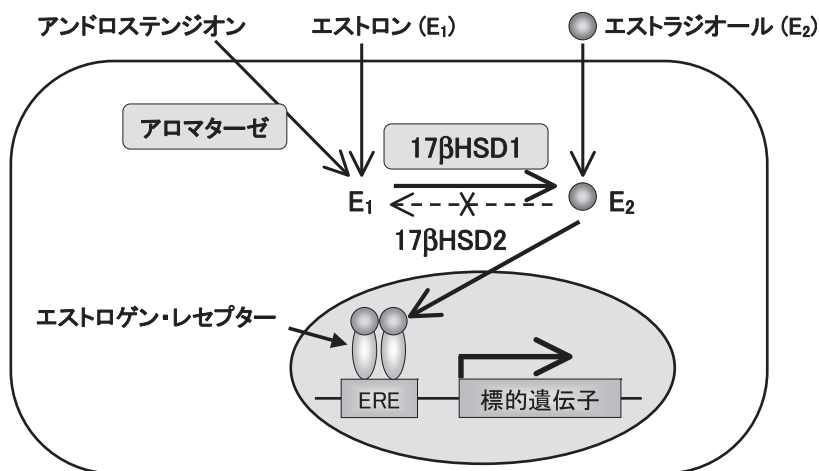


図2 子宮内膜症のエストロゲン依存性増殖。
17βHSD1, 17β-ヒドロキシステロイド・デヒドロゲナーゼI型

2. AIによる子宮内膜症の治療

子宮内膜症は、主として10歳代後半から性成熟期にかけて発生し、月経痛、慢性骨盤痛、性交痛などの疼痛および不妊をもたらすことによって女性の quality of life を著しく損ねる慢性疾患である。子宮内膜症は、閉経や卵巣摘出によりその多くが退縮することから、エストロゲン依存性に増殖する。

本疾患の内分泌療法を中心とする GnRH アゴニスト療法は、下垂体ゴナドトロピン分泌を抑制することによって、二次的に低エストロゲン状態を作り出すことによって病巣を退縮させる方法である。これ以外にもダナゾール、ジエノゲスト、エストロゲン・プロゲステロン療法(偽妊娠療法)などの性ステロイド製剤による治療がある。

これらの治療法に加えて、病巣局所でのアロマターゼ活性を抑制することによって縮小をはかる AI の使用例が報告されるようになってきた(表2)。

大多数の子宮内膜症は、閉経による血中エストロゲンの低下とともに自然に退縮する。しかし、まれに子宮・卵巣全摘術後に再発再燃することがある。この場合には、性腺外のエストロゲン供給あるいは病巣局所のアロマターゼに

よって病巣が維持されている。これらの外科的閉経後の再発に対して AI が有効であったとする症例が数例報告されている^{4,7)}。

しかし、多くの患者は性成熟期女性であり、単に AI を投与した場合には、病巣のみではなく卵巣のアロマターゼ活性にも非選択的に作用することになる。排卵周期を維持したまま病巣局所のアロマターゼだけを阻害することは単純には困難である。そこで、排卵周期を抑制するホルモン剤と同時に AI を投与する方法が検討されてきた。そのひとつの方法が黄体ホルモンとの併用である。もうひとつの方法が GnRH アゴニストとの併用である。現時点で唯一の前方視的無作為臨床試験¹¹⁾では、GnRH アゴニストと AI である Ana の6ヶ月間の併用投与と、GnRH アゴニスト単独との比較が行われた。その結果、投与終了後の再発までの期間が併用群において有意に長かった。

また、既存の治療に抵抗した直腸膣子宮内膜症に対して、AI を経膣的に投与することによって、病巣への直接効果をねらった試みもある¹⁴⁾。

排卵誘発剤としての応用

1. 臨床的背景

排卵誘発剤の代表格である CC は ER アンタ

表2 子宮内膜症に対するアロマターゼ阻害剤の使用

報告（発表年）	投与法	内容
Takayama et al ⁴⁾ (1998)	子宮・卵巣全摘後	Ana
Razzi et al ⁵⁾ (2004)	子宮・卵巣全摘後	Let
Fatemi et al ⁶⁾ (2005)	子宮・卵巣全摘後	Let
Mousa et al ⁷⁾ (2007)	子宮・卵巣全摘後	Let
Ailawadi et al ⁸⁾ (2004)	プロゲステンとの併用	Let+酢酸ノルエチステロン
Shippen et al ⁹⁾ (2004)	プロゲステンとの併用	Ana+プロゲステロン
Amsterdam et al ¹⁰⁾ (2005)	プロゲステンとの併用	Ana+低用量ピル
Remorgida et al ¹¹⁾ (2007)	プロゲステンとの併用	Let+酢酸ノルエチステロン
Soysal et al ¹²⁾ (2004)	GnRH アゴニストとの併用	ゴセレリン+Ana
Kimura et al ¹³⁾ (2007)	GnRH アゴニストとの併用	ゴセレリン+Ana (子宮腺筋症)
Hefler et al ¹⁴⁾ (2005)	経腔的	Ana

Let, レトロゾール; Ana, アナストロゾール

ゴニストの一種であり、簡便な内服剤として40年以上ものあいだ第一選択として使われてきた。排卵誘発率は60~90%と高いが、子宮内膜の菲薄化や頸管粘液の減少などの好ましくない抗エストロゲン作用のために、妊娠率は10~40%と十分ではない。多胎率も10~20%と高い。また、ゴナドトロピンは、CCよりも排卵誘発および妊娠に対して有効であるが、注射剤であり高額であることと、卵巣過剰刺激症候群(OHSS)や多胎のリスクが高い。近年、AIに排卵誘発作用があることが提唱され臨床成績が報告されてきた。

2. AIの排卵誘発機序

AIによる排卵誘発機序には、中枢性の作用と末梢性の作用の二つの機序が提唱されている¹⁵⁾(図3)。

中枢性作用: 卵胞期において、血中エストロゲンは視床下部一下垂体系に対してnegative feedbackを発揮し、下垂体のFSH分泌を抑制している。AIは全身のアロマターゼに作用してエストロゲン産生を阻害し、その血中濃度を低下させる。その結果、negative feedbackが解除されFSH分泌が亢進し、卵胞の発育が促進される。また、エストロゲンの低下によって下垂体のアクチビン分泌を増加させ、これが直接下垂体ゴナドトロフに作用してFSH産生を増加

させる。

非ステロイド性AIの血中半減期は約45時間で、CCの5日~3週間と比較してかなり短い。またAIは、CCと異なりERを枯渇させないため、投与中止後にnegative feedbackが速やかに回復する。主席卵胞が成熟しエストロゲンが上昇してもnegative feedbackが維持され、FSHが抑制されて小卵胞の閉鎖が起こる。これらにより単一の成熟卵胞の排卵がもたらされる。

末梢性作用: AIの投与によって、アロマターゼの基質であるアンドロゲンが卵巣に蓄積する。テストステロンは卵胞のFSHレセプターの発現を刺激し、卵胞のFSHに対する感受性を高める。さらに、アンドロゲンは卵のIGF-I発現を刺激し、FSHと協調して卵胞の発育を促進する。

もう一つは、AIの投与によって全身のエストロゲンが低下すると、子宮内膜のERをup-regulateして、エストロゲンに対する感受性が高まる。AIの投与中止後のエストロゲン再上昇とともに子宮内膜の増殖が促進される。この点がCCと比較して内膜厚が薄くならない機序と考えられる。

3. AIによる排卵誘発の実際

AI単独投与、FSHとの併用、さらに体外受精

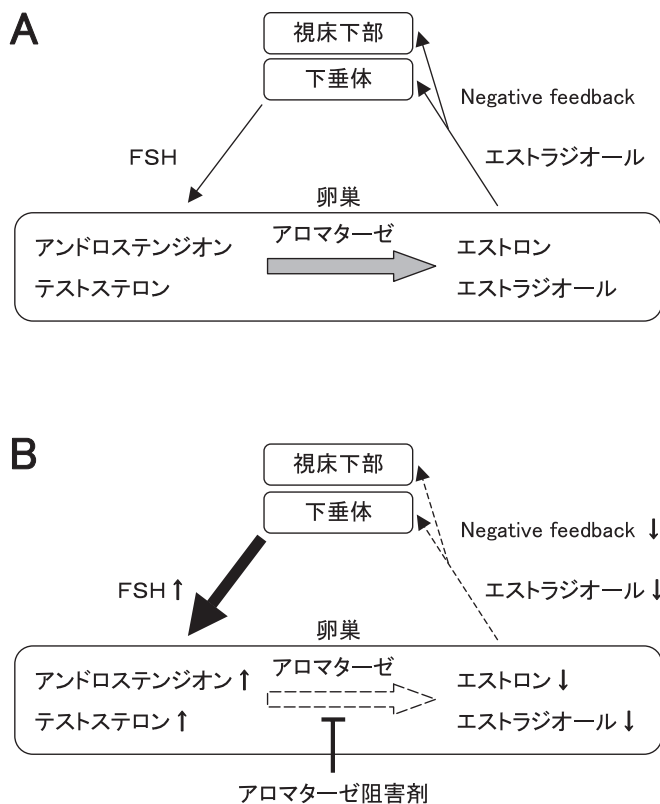


図3 AIの排卵誘発機序。A, 卵胞期において、アロマトラーゼによって産生されるE₂は、下垂体のFSH分泌に対してnegative feedbackを発揮する。B, AIによってE₂産生が低下することにより、下垂体に対するnegative feedbackが解除され、FSH分泌が亢進する。卵巣に蓄積したアンドロゲンは卵巣のFSHに対する感受性を高める。

一胚移植への応用など、従来のCCやFSHによる不妊治療成績と比較した研究が数多く報告されている(表3)。

Mitwally and Casper¹⁶⁾は、AIによる排卵誘発を最初に報告した。CCに低反応の多嚢胞性卵巣症候群12例に、卵胞期初期にCCに代わってLetを投与した。うち9例が排卵し、3例が妊娠した。子宮内膜厚はCCが6.2mmであったのに対して、8.1mmと薄くなっていなかった。多くの報告で、Letは排卵率、内膜厚、妊娠率において有意差はないにしてもCCより勝っている。

FSHとの併用では、機能性不妊または軽症の男性不妊症例での前方視的試験²⁰⁾において、Let 2.5mg/日をDay 3~7に投与し、Day 7から

連日FSHを投与する処方、CC+FSH、およびFSH単独の3群を比較した。FSHの総投与量はLetまたはCC併用群でFSH単独群に比べて有意に少なかった。18mm以上の卵胞数は3群間で差がなかったが、CC+FSH群(10.5%)の妊娠率は、Let+FSH群(19.1%)、FSH単独群(18.7%)に比べて有意に低かった。Let併用群によりhCG投与時のE₂値が有意に低下していた。このように、Let+FSHはいわゆるpoor responderに対してFSHの感受性を高める効果があり、FSHの投与量を減少させることから医療費の節約にもなる。

また体外受精一胚移植に対する過排卵刺激では、ゴナドトロピン低反応症例に対して、

表3 アロマトーゼ阻害剤による不妊治療

報告 (発表年)	治療
単独	
Mitwally and Casper ¹⁶⁾ (2001)	Let 2.5mg×5日
Bayar et al ¹⁷⁾ (2006)	Let 2.5mg×5日
Atay et al ¹⁸⁾ (2006)	Let 2.5mg×5日
Al-Fadhli et al ¹⁹⁾ (2006)	Let 2.5mg×5日, Let 5mg×5日
Al-Fozan et al ²⁰⁾ (2004)	Let 7.5mg×5日
Al-Omari et al ²¹⁾ (2004)	Let 2.5mg×5日, Ana 1mg×5日
Badawy et al ²²⁾ (2006)	Let 2.5mg×5日, Ana 1mg×5日
Mitwally and Casper ²³⁾ (2005)	Let 20mg×1日, Let 2.5mg×5日
Sohrabvand et al ²⁴⁾ (2006)	メトフォルミン+Let 2.5mg×5日
FSH との併用	
Mitwally and Casper ²⁵⁾ (2002)	Let 2.5mg×5日+FSH
Mitwally and Casper ²⁶⁾ (2003)	Let 2.5mg×5日+FSH
Healey et al ²⁷⁾ (2003)	Let 5mg×5日+hMG
Mitwally and Casper ²⁸⁾ (2004)	Let 2.5mg×5日+FSH
Barroso et al ²⁹⁾ (2006)	Let 2.5mg×5日+rFSH
Sipe et al ³⁰⁾ (2006)	Ana 1mg×5日+FSH
Bedaiwy et al ³¹⁾ (2007)	Let 2.5mg×5日+rFSH
体外受精—胚移植	
Goswani et al ³²⁾ (2004)	Let 2.5mg×5日+rFSH
Gorcia-Velasco et al ³³⁾ (2005)	Let 2.5mg×5日+rFSH/hMG+GnRHant
Schoolcraft et al ³⁴⁾ (2006)	Let 2.5mg×5日+rFSH/hMG
Lossi et al ³⁵⁾ (2008)	GnRHant+Ana 1mg×3日+hCG+rFSH+GnRHant

hMG, ヒト閉経後女性ゴナドトロピン; rFSH, リコンビナント FSH;

GnRHant, GnRH アンタゴニスト

Let 2.5 mg/日を Day 3~7 およびリコンビナント FSH (rFSH) 75 IU を Day 3~8 に投与した群と, 通常の GnRH アゴニストの long protocol のもとに FSH で刺激した群とで比較すると, 総 FSH 量は Let 群で有意に少なく, 卵胞期後期の E_2 値は GnRH アゴニスト群が高かった. 妊娠率を含めたその他のすべての項目は, 両群間に有意差はなかった³²⁾. 一方, Let 2.5 mg/日 5 日間投与に rFSH+hMG 刺激と GnRH アンタゴニストを組み合わせた刺激法では, Let 群で卵胞中のアンドロゲン濃度が高まり臨床成績の改善を示した³³⁾. Poor responder 症例に対する体外受精—胚移植に Let が有効であり, ピーク

E_2 値が低下することから卵巣過剰刺激症候群のリスクが軽減されると考えられる.

特殊な応用例として, 乳癌などの悪性腫瘍においては, 化学療法の前に採卵して凍結保存を行うことがある. この際, AI を併用した過排卵刺激によってエストロゲン値を低く維持しながら体外受精—胚移植を行う方法が検証されている³⁶⁾³⁷⁾.

おわりに

AI は子宮内膜症の病態からみても合理的であり, 有望な治療薬である. また, AI は CC と同等もしくはこれを上回る排卵誘発効果と妊娠

率を發揮する。いずれも最近欧米で治験が行われつつあるが、本邦では閉経後乳癌に対して保険適応があるのみである。今後適切な方法を用

いた体系的な検討が行われ、近い日に保険適応が得られることが期待される。

文 献

- 1) Simpson ER, Zhao Y, Agarwal VR, Michael MD, Bulun SE, Hinshelwood MM, Graham-Lorence S, Sun T, Fisher CR, Qin K, Mendelson CR. Aromatase expression in health and disease. *Recent Prog Horm Res* 1997; 52: 185-213.
- 2) 野村雅夫. 乳癌のホルモン療法 第6巻 アロマターゼ阻害剤. 東京: リノ・メディカル, 2007.
- 3) Kitawaki J, Kado N, Ishihara H, Koshiba H, Kitaoka Y, Honjo H. Endometriosis: the pathophysiology as an estrogen-dependent disease. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2002; 83: 149-155.
- 4) Takayama K, Zeitoun K, Gunby RT, Sasano H, Carr BR, Bulun SE. Treatment of severe postmenopausal endometriosis with an aromatase inhibitor. *Fertil Steril* 1998; 69: 709-713.
- 5) Razzi S, Fava A, Sartini A, De Simone S, Cobellis L, Petraglia F. Treatment of severe recurrent endometriosis with an aromatase inhibitor in a young ovariectomised woman. *BJOG* 2004; 111: 182-184.
- 6) Fatemi HM, Al-Turki HA, Papanikolaou EG, Kosmas L, De Sutter P, Devroey P. Successful treatment of an aggressive recurrent post-menopausal endometriosis with an aromatase inhibitor. *Reprod Biomed Online* 2005; 11: 455-457.
- 7) Mousa NA, Bedaiwy MA, Casper RF. Aromatase inhibitors in the treatment of severe endometriosis. *Obstet Gynecol* 2007; 109: 1421-1423.
- 8) Ailawadi RK, Jobanputra S, Kataria M, Gurates B, Bulun SE. Treatment of endometriosis and chronic pelvic pain with letrozole and norethindrone acetate: a pilot study. *Fertil Steril* 2004; 81: 290-296.
- 9) Shippen ER, West WJ Jr. Successful treatment of severe endometriosis in two premenopausal women with an aromatase inhibitor. *Fertil Steril* 2004; 81: 1395-1398.
- 10) Amsterdam LL, Gentry W, Jobanputra S, Wolf M, Rubin SD, Bulun SE. Anastrozole and oral contraceptives: a novel treatment for endometriosis. *Fertil Steril* 2005; 84: 300-304.
- 11) Remorgida V, Abbamonte HL, Ragni N, Fulcheri E, Ferrero S. Letrozole and norethisterone acetate in rectovaginal endometriosis. *Fertil Steril* 2007; 88: 724-726.
- 12) Soysal S, Soysal ME, Ozer S, Gul N, Gezgin T. The effects of post-surgical administration of goserelin plus anastrozole compared to goserelin alone in patients with severe endometriosis: a prospective randomized trial. *Hum Reprod* 2004; 19: 160-167.
- 13) Kimura F, Takahashi K, Takebayashi K, Fujiwara M, Kita N, Noda Y, Harada N. Concomitant treatment of severe uterine adenomyosis in a premenopausal woman with an aromatase inhibitor and a gonadotropin-releasing hormone agonist. *Fertil Steril* 2007; 87: 1468 e9-12.
- 14) Hefler LA, Grimm C, van Trotsenburg M, Nagele F. Role of the vaginally administered aromatase inhibitor anastrozole in women with rectovaginal endometriosis: a pilot study. *Fertil Steril* 2005; 84: 1033-1036.
- 15) Casper RF, Mitwally MF. Review: aromatase inhibitors for ovulation induction. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91: 760-771.
- 16) Mitwally MF, Casper RF. Use of an aromatase inhibitor for induction of ovulation in patients with an inadequate response to clomiphene citrate. *Fertil Steril* 2001; 75: 305-309.
- 17) Bayar U, Basaran M, Kiran S, Coskun A, Gezer S. Use of an aromatase inhibitor in patients with polycystic ovary syndrome: a prospective randomized trial. *Fertil Steril* 2006; 86: 1447-1451.
- 18) Atay V, Cam C, Muhcu M, Cam M, Karateke A. Comparison of letrozole and clomiphene citrate in women with polycystic ovaries undergoing ovarian stimulation. *J Int Med Res* 2006; 34: 73-76.
- 19) Al-Fadhli R, Sylvestre C, Buckett W, Tan SL, Tulandi T. A randomized trial of superovulation with two different doses of letrozole. *Fertil Steril* 2006; 85: 161-164.
- 20) Al-Fozan H, Al-Khadouri M, Tan SL, Tulandi T. A randomized trial of letrozole versus clomiphene citrate in women undergoing superovulation. *Fertil Steril* 2004; 82: 1561-1563.
- 21) Al-Omari WR, Sulman WR, Al-Hadithi N. Compari-

- son of two aromatase inhibitors in women with clomiphene-resistant polycystic ovary syndrome. *Int J Gynaecol Obstet* 2004; 85: 289-291.
- 22) Badawy A, Mosbah A, Shady M. Anastrozole or letrozole for ovulation induction in clomiphene-resistant women with polycystic ovarian syndrome: a prospective randomized trial. *Fertil Steril* 2008; 89: 1209-1212.
- 23) Mitwally MF, Casper RF. Single-dose administration of an aromatase inhibitor for ovarian stimulation. *Fertil Steril* 2005; 83: 229-231.
- 24) Sohrabvand F, Ansari Sh, Bagheri M. Efficacy of combined metformin-letrozole in comparison with metformin-clomiphene citrate in clomiphene-resistant infertile women with polycystic ovarian disease. *Hum Reprod* 2006; 21: 1432-1435.
- 25) Mitwally M, Casper R. Aromatase inhibition improves ovarian response to follicle-stimulating hormone in poor responders. *Fertil Steril* 2002; 77: 776-780.
- 26) Mitwally MF, Casper RF. Aromatase inhibition reduces gonadotrophin dose required for controlled ovarian stimulation in women with unexplained infertility. *Hum Reprod* 2003; 18: 1588-1597.
- 27) Healey S, Tan SL, Tulandi T, Biljan M. Effects of letrozole on superovulation with gonadotropins in women undergoing intrauterine insemination. *Fertil Steril* 2003; 80: 1325-1329.
- 28) Mitwally M, Casper R. Aromatase inhibition reduces the dose of gonadotropin required for controlled ovarian hyperstimulation. *J Soc Gynecol Investig* 2004; 11: 406-415.
- 29) Barroso G, Menocal G, Felix H, Rojas-Ruiz JC, Arslan M, Oehninger S. Comparison of the efficacy of the aromatase inhibitor letrozole and clomiphene citrate as adjuvants to recombinant follicle-stimulating hormone in controlled ovarian hyperstimulation: a prospective, randomized, blinded clinical trial. *Fertil Steril* 2006; 86: 1428-1431.
- 30) Sipe CS, Davis WA, Maifeld M, Van Voorhis BJ. A prospective randomized trial comparing anastrozole and clomiphene citrate in an ovulation induction protocol using gonadotropins. *Fertil Steril* 2006; 86: 1676-1681.
- 31) Bedaiwy MA, Mousa NA, Esfandiari N, Forman R, Casper RF. Follicular phase dynamics with combined aromatase inhibitor and follicle stimulating hormone treatment. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92: 825-833.
- 32) Goswami SK, Das T, Chattopadhyay R, Sawhney V, Kumar J, Chaudhury K, Chakravarty. A randomized single-blind controlled trial of letrozole as a low-cost IVF protocol in women with poor ovarian response: a preliminary report. *Hum Reprod* 2004; 19: 2031-2035.
- 33) Garcia-Velasco JA, Moreno L, Pacheco A, Guillen A, Duque L, Requena A, Pellicer A. The aromatase inhibitor letrozole increases the concentration of intraovarian androgens and improves in vitro fertilization outcome in low responder patients: a pilot study. *Fertil Steril* 2005; 84: 82-87.
- 34) Schoolcraft WB, Surrey ES, Minjarez DA, Stevens JM, Gardner DK. Management of poor responders: can outcomes be improved with a novel gonadotropin-releasing hormone antagonist/letrozole protocol? *Fertil Steril* 2008; 89: 151-156.
- 35) Lossl K, Andersen CY, Loft A, Freiesleben NL, Bangsboll S, Andersen AN. Short-term androgen priming by use of aromatase inhibitor and hCG before controlled ovarian stimulation for IVF. A randomized controlled trial. *Hum Reprod* 2008; 23: 1820-1829.
- 36) Oktay K, Buyuk E, Libertella N, Akar M, Rosenwaks Z. Fertility preservation in breast cancer patients: a prospective controlled comparison of ovarian stimulation with tamoxifen and letrozole for embryo cryopreservation. *J Clin Oncol* 2005; 23: 4347-4353.
- 37) Azim AA, Costantini-Ferrando M, Oktay K. Safety of fertility preservation by ovarian stimulation with letrozole and gonadotropins in patients with breast cancer: a prospective controlled study. *J Clin Oncol* 2008; 26: 2630-2635.

著者プロフィール



北脇 城 Jo Kitawaki

所属・職：京都府立医科大学大学院医学研究科女性生涯医科学 教授

略 歴：1981年3月 京都府立医科大学医学部 卒業

1981年5月 京都府立医科大学産婦人科

1986年4月～1988年3月 米国 Medical Foundation of Buffalo 内分泌生化学
部門リサーチフェロー

1988年4月 京都府立医科大学産婦人科

1992年7月 日本バプテスト病院産婦人科

1993年8月 社会保険京都病院産婦人科

1996年4月 京都府立医科大学産婦人科

2008年7月～現職

専門分野：生殖内分泌，子宮内膜症，不妊症，腹腔鏡下手術など

- 主な業績：1. Kitawaki J, Inoue S, Tamura T, Yamamoto T, Noguchi T, Osawa Y, Okada H. Increasing aromatase cytochrome P-450 level in human placenta during pregnancy: studied by immunohistochemistry and enzyme-linked immunosorbent assay. *Endocrinology* 1992; 130: 2751-2757.
2. Kitawaki J, Koshiba H, Ishihara H, Kusuki I, Tsukamoto K, Honjo H. Expression of leptin receptor in human endometrium and the fluctuation during the menstrual cycle. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 1946-1950.
3. Kitawaki J, Koshiba H, Ishihara H, Kusuki I, Tsukamoto K, Honjo H. Progesterone induction of 17 β -hydroxysteroid dehydrogenase type 2 during the secretory phase occurs in the endometrium of estrogen-dependent benign diseases but not in normal endometrium. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 3292-3296.
4. Koshiba H, Kitawaki J, Teramoto M, Kitaoka Y, Ishihara H, Obayashi H, Ohta M, Hara H, Adachi T, Honjo H. Expression of allograft inflammatory factor-1 in human eutopic endometrium and endometriosis: possible association with progression of endometriosis. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90: 529-537.