

ミニレビュー

女性ホルモンと呼吸・循環調節

巽 浩一郎

要旨：性ホルモンは、生理学的（女性の性周期・妊娠・閉経）に、また呼吸器疾患においては病態生理学的に、呼吸・循環調節に影響している。循環調節に関しては、低酸素および血管作動性物質の、肺循環系・体循環系への反応性を修飾している。さらに、増殖因子の作用を修飾して、血管リモデリングにも関与していると考えられる。呼吸調節に関しては、化学調節系への作用が主であるが、代謝への作用もある。女性ホルモンは、末梢化学受容体（頸動脈体）、中枢化学受容野、呼吸中枢を含む中枢神経系に作用して、化学感受性を亢進させる。化学調節系における性差を考慮する時には、女性ホルモン・男性ホルモンの存在以外に、ホルモンとは関係のない性差の存在も考慮する必要がある。性ホルモンは、それ単独で作用すると共に、病態を修飾する他の因子との相互作用で影響を及ぼすため、性ホルモンの作用機転を十分に理解する必要がある。

キーワード：エストロゲン，プロゲステロン，テストステロン，化学調節

Estrogen, Progesterone, Testosterone, Chemical control

はじめに

呼吸の目的は、生体（組織・細胞）への酸素の取り込みと、生体からの炭酸ガスの排出であるが、動脈血液のガス分圧は驚くほど一定に保たれている。これは、呼吸の化学調節系という強力なフィードバックシステムが働いているからである。呼吸の調節系は、化学調節・神経性調節・行動性調節に分類できるが、このうちの化学調節系は、末梢の化学受容体および中枢化学受容野を介して動脈血の pH・PaO₂・PaCO₂ を制御するシステムである。性ホルモンは、主に化学調節系および代謝への影響を介して、呼吸および呼吸調節系に関与して来る可能性が考えられる。一方、呼吸器疾患の中には、気道系ではなく、肺循環系に最初の障害がもたらされる疾患もある。性ホルモンはまた、肺循環系および体循環系の循環調節にも関与して来る可能性がある。

呼吸器疾患の中には、罹患頻度・生命予後に性差が認められるものがある¹⁾。さらに、性差は認められなくても、種々の呼吸器疾患の病態生理に性ホルモンが関与している可能性が考えられる。そこで本稿では、性ホルモンが呼吸・循環調節に与える影響に関して簡単に概説する。

I. 女性ホルモンと循環調節

(1) 肺血管病変における性差

原発性肺高血圧症は、幼児を含めて思春期前では発症に性差は認められないのに対して、20~30歳代では男女比は1:2.3で女性に多く認められるようになることが米国では報告されている^{2,3)}。この比は、わが国においても、1996年度の厚生省呼吸不全調査研究班および疫学研究班の共同研究の結果でも認められている（男性：女性=1:1.7⁴⁾。本症は妊娠・経口避妊薬の服用にその発症が関連していたことを示唆する報告も認められる^{5,6)}。

血管内皮細胞ないし平滑筋細胞の増殖に関与する因子が、女性ホルモンの増加により影響を受けることが発症の契機となりうるという可能性を考慮する説もある。エストロゲンは、血管壁のコラーゲンを減少させ、エラスチンを増加させる作用があり、プロゲステロンはコラーゲン・エラスチンを共に増加させる作用がある、と報告されている²⁾。女性ホルモンをはじめとする、種々のホルモンの変化が認められる妊娠時には（Table 1）、子宮動脈の中膜の肥厚、内膜の血管内皮細胞の増殖が起こる。さらに、妊娠時には血管の透過性亢進が起こりうる⁷⁾。これらの変化は、性ホルモンの影響のみによるものではないと考えられるが、これらの変化と原発性肺高血圧症の発症ないし増悪には、何らかの関係がある可能性は否定できない²⁾。

慢性血栓栓性肺高血圧症も、1996年度の厚生省呼吸不全調査研究班および疫学研究班の調査結果による

Table 1 Hormonal changes during pregnancy (cited from ref. 7))

Hormone	Nonpregnant	Pregnant	Timing of Peak
Aldosterone	0.05 ng/ml	0.6 ng/ml	wk 36
Angiotensin II	25 pg/ml	100 pg/ml	wk 25 36
Cortisol	0.09 mg/ml	0.32 mg/ml	term
PGE ₂	55 ng/24hr *	280 ng/24hr *	term
PGF ₂	400 ng/24hr *	2,200 ng/24hr *	term
PG 6-keto-F ₁	1.5 pg/ml	5 pg/ml	term
Estradiol	0.2 ng/ml	20 ng/ml	term
Estriol	0	30 mg/24hr *	term
HCG	0	60 IU/ml	wk 10
Progesterone	4 ng/ml	27 ng/ml	term
Prolactin	35 ng/ml	368 ng/ml	term
Testosterone	0.38 ng/ml	1.45 ng/ml	term

* urinary excretion per 24 hr

と、原発性肺高血圧症より発症年齢は高齢であるが、女性にその発症が多いということがわが国においては認められた(男性:女性=1:1.8)⁹⁾。本症の成因としては、血液凝固線溶系の異常, 血管壁の異常, 血流の停滞が挙げられているが、これらのいずれかに性ホルモンないしは性差の影響があるのかもしれない。

(2) 女性ホルモンと低酸素性肺血管攣縮

低圧低酸素状態の高地において認められる高地肺水腫, 慢性高山病 (chronic mountain sickness) は男性に多く認められている⁷⁾。また, 慢性の低酸素状態では, 雄ラットの方が雌ラットよりも右室肥大が強く起こることが認められている。この成因の一つとしては, 低酸素性肺血管攣縮の程度に性差があるためかもしれない。雄羊の方が雌羊よりも低酸素に対して強い肺血管攣縮を起こすという報告がある。Fig. 1 は, この肺血管攣縮の違

いには女性ホルモンの存在が関係しているということを示唆している。低酸素性肺血管攣縮の程度に関して, 羊の摘出灌流肺を用いた実験において, adult の雌は adult の雄よりも弱く, adult の雌は juvenile の雌 (女性ホルモンの少ない状態) よりも弱いということが示されている⁹⁾。

(3) 妊娠と肺循環調節

妊娠時には, 女性ホルモンの増加をはじめとして 種々のホルモン変化が起こることが知られている (Table 1)。妊娠時には, 循環血漿量の増加・心拍出量の増加が起こるにもかかわらず, 肺動脈圧の上昇・肺血管抵抗の増加は認められていない。すなわち, 何らかの圧上昇刺激に対する肺血管の反応性の低下が生じている。体循環系にも同様の反応が認められることから, 妊娠時には全身の循環系の調節の変化が生じている。このような変化を引き起こしている原因の一部として, 女性ホルモンの関与が, 特にエストロゲンの関与も考えられている。エストロゲンは, 低酸素に対する肺血管の反応を減弱させ, 体循環系に対しても昇圧物質に対する圧反応を低下させることが示されている⁷⁾。

(4) 妊娠と血管のリモデリング

妊娠時には子宮動脈の平滑筋の DNA 合成が刺激され, 血流量の増大に対応することが知られている⁷⁾。この DNA 合成の増加は, 外膜・中膜・内膜のすべてに認められる (Fig. 2)⁹⁾。卵巣を摘除したモルモットを使用した実験で, エストロゲンの投与により, 程度は妊娠時ほどではないが, 子宮動脈の DNA 合成の増加が認められている。おそらく, ホルモン変化と血流量の増加が相乗効果をなして, 妊娠時の血管壁における DNA 合成の刺激が起こることが予想される。エストロゲンの作用機

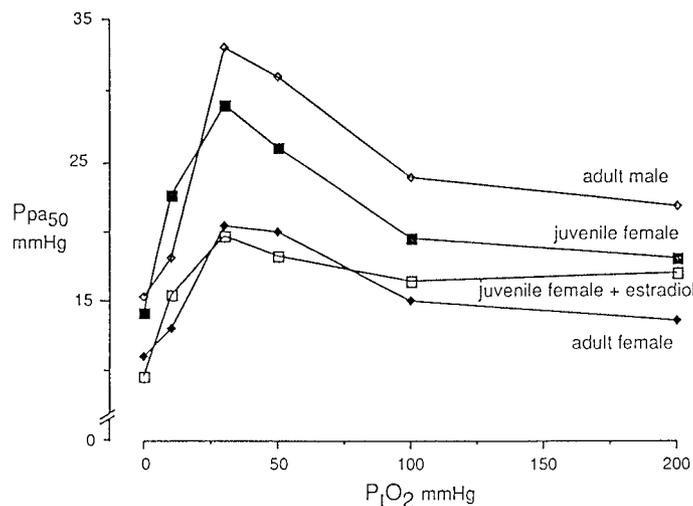


Fig. 1 The stimulus-response relationship quantified by pulmonary arterial pressure (P_{pa50}) at a constant flow rate (50 ml/kg/min) in isolated sheep lungs. It provided evidence of reduced peak pressor response in adult females compared to adult males or juvenile females (cited from Refs. 2 and 9)

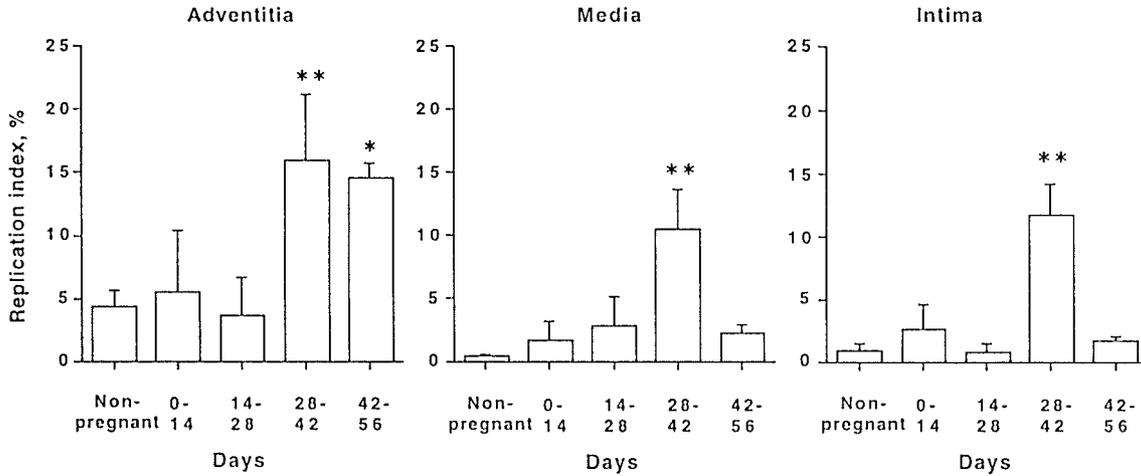


Fig. 2 Pregnancy increased DNA synthesis in all layers of the uterine artery. The replication index was calculated as the number of bromodeoxyuridine-labeled cells divided by the total number of cells (cited from Ref. 10)

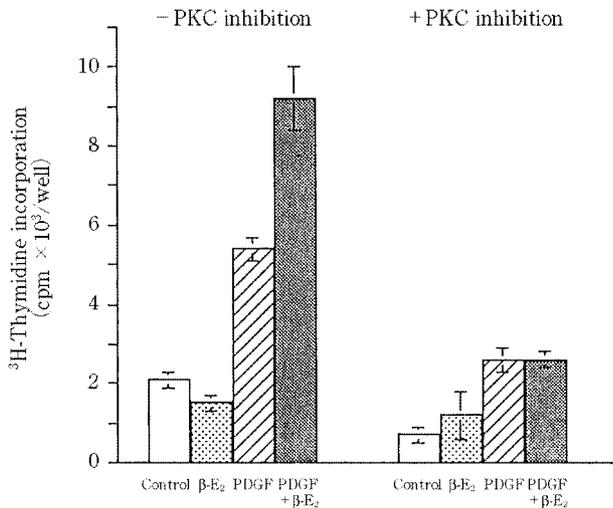


Fig. 3 The PKC inhibitor blocked the synergistic effects of 17 β-estradiol on PDGF-induced growth in uterine artery smooth muscle cell culture. β-E₂; 17 β-estradiol (cited from Ref. 11)

序としては、細胞増殖因子である PDGF-BB (platelet-derived growth factor) の反応を増強させていることもそのひとつかもしれない。この相乗効果反応の機序の一部は、PKC (protein kinase C) を介する反応であることから、エストロゲンの反応は、一部は核の受容体を介するもので、一部はそれ以外の機序が存在すると考えられる (Fig. 3)¹¹⁾。このような反応が、肺高血圧症で認められるかどうかは不明であるが、女性ホルモンが肺高血圧症の増悪に関与してくる可能性も考えられる²⁾。

II. 呼吸および呼吸調節における性差

(1) 性ホルモンと性差

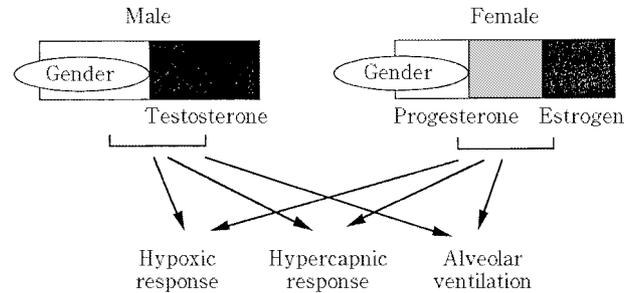


Fig. 4 Sex hormones and chemical control of breathing. Progesterone, estrogen, testosterone, and gender itself may influence hypoxic and hypercapnic ventilatory responses and alveolar ventilation.

性ホルモンが呼吸および呼吸調節に関与しているということは、いくつかの疾患および病態で示唆されている¹²⁾。睡眠時無呼吸症候群の存在は、近年広く知られるようになってきたが、これは肥満男性および閉経後の女性に多く認められている。高地では、妊娠時の換気状態が胎児の成長および出生児の体重・合併症の程度に影響しうる¹³⁾¹⁴⁾。これらのことをまとめて考えると、呼吸および呼吸調節において、男性ホルモンは呼吸器系に抑制的に働き、女性ホルモンは刺激的に働きそうな印象があり、どうも男性ホルモンは悪で、女性ホルモンは善であるという印象を受ける。

しかし、性ホルモンと呼吸および呼吸調節の関係を考慮する時には、(1) 女性ホルモンの影響、(2) 男性ホルモンの影響、(3) 性差 (性ホルモンの影響を除く) の関与、そしてこれらの相互関係も問題になってくると思われる (Fig. 4)¹⁵⁾。

(2) 性差と呼吸調節

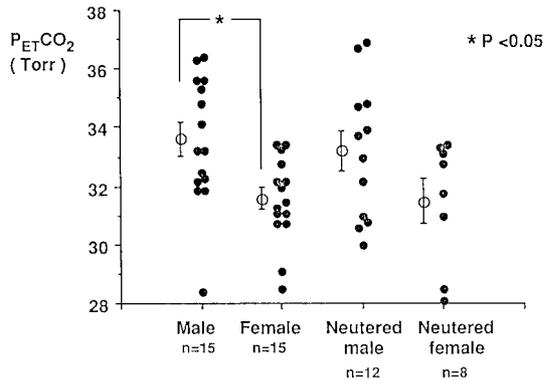


Fig. 5 End-tidal PCO_2 in intact male, intact female, neutered male, and neutered female cats (cited from Ref. 16)

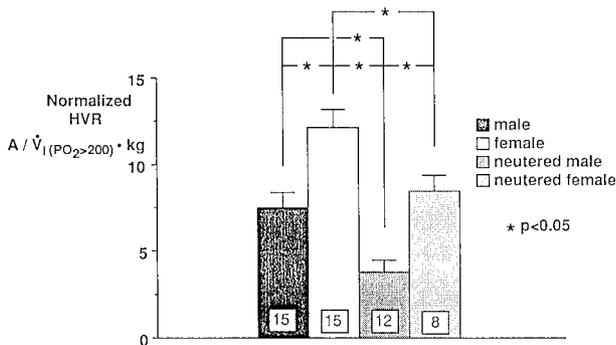


Fig. 6 Hypoxic ventilatory response shape parameter A value, normalized for both body weight and hyperoxic minute ventilation (cited from Ref. 16)

低酸素に対する反応性の性差には、血中の性ホルモンレベルの違い、性ホルモンとは無関係の性差、発育段階で性ホルモンの影響を受ける前の性差の影響が関与してくるものと考えられる。性ホルモンの投与を発育段階の初期に受けると、中枢神経系に影響して、後の生殖活動に影響が及ぶことが知られている。しかし、これが換気にどのような影響を与えるのかは不明である¹²⁾。

そこで、血中の性ホルモンが、呼吸調節系の性差に及ぼす影響を検討するために、去勢された雄・雌猫の換気応答を、そうでない雄・雌猫のそれと比較検討した。去勢の影響を見ることは、正常の血中レベルの性ホルモンが換気および換気応答にどのような影響をあたえているのかを検討するのに適していると考えられる。去勢された雄および雌を比較することは、性ホルモンの影響を除いた性差を見るのに都合と思われる。

結果としては、去勢していない雌は雄よりも PCO_2 レベルが低値をとっていたが、去勢することによって、両者の PCO_2 レベルの差異は消失した (Fig. 5)。すなわち、相対的な肺胞換気量の決定 (炭酸ガス産生量に対する) に、生理的レベルの性ホルモンは関与していなかった。

一方、低酸素に対する換気応答 (Hypoxic ventilatory response ; HVR) は、去勢していない雄・雌ともに、それぞれ去勢した雄・雌よりも高値を呈していた。また、去勢の有無にかかわらず、雌の方が、雄よりも高値を呈していた (Fig. 6)⁶⁾。すなわち、内因性の男性および女性ホルモンは共に HVR を亢進させる。これらのことは、女性で HVR が亢進しているのは、血中の性ホルモンとは関係のない性差が一部関与しているということを示唆している。しかし、この研究では去勢はすべて成長後に施行されているので、発育段階で性ホルモンの影響を受ける前の性差の影響を分離して評価することはできない。出生後すぐに去勢した動物と、成長後に去勢した動物を比較することにより、成長後の性ホルモンを除いた性差の影響と、発育段階で性ホルモン分泌前の性差の影響の区別に有用な情報が得られるかもしれない。

III . 女性ホルモンと呼吸調節

(1) 女性ホルモンの生理学的影響 (妊娠 , 性周期)

プロゲステロンおよびエストロゲンは、性周期および妊娠中の換気および HVR の亢進に関与してくる。妊娠時には換気の亢進が見られ、さらに HVR の亢進が認められるが、HVR の亢進は末梢化学受容体の低酸素に対する反応性の増強によるものであることを認めている (Fig. 7)⁷⁾。高地では妊婦の動脈血酸素飽和度のレベルは血圧と負相関があり¹⁸⁾、子供の出生体重と正相関してくるということが認められている¹³⁾¹⁴⁾。妊婦および胎児が低酸素環境におかれた時には、妊娠時における妊婦の換気応答が、妊婦および胎児の健康を保つのに重要と思われる。

(2) 女性ホルモンと睡眠

睡眠時無呼吸症候群はあらゆる年齢層に認められるが、最も多く認められるのは 30 ~ 50 歳代の肥満を呈する男性である。幼児期においては口蓋扁桃の肥大ないしアデノイドの肥大が病因として関与するためか、性差は認められていない。20 ~ 40 歳代の女性には稀にしか認められない。しかし、女性でも、閉経後にはその発症率が増加する。成人の男女比は約 8 : 1 で圧倒的に男性に多く認められる^{19)~22)}。老年になると、男女ともにその発症率は増加してくるが、男性において顕著である。睡眠呼吸障害の型は男女で差異は認められないが、男性の方がより長い時間で、酸素飽和度の低下もより強い呼吸異常が認められる²³⁾²⁴⁾。しかし、老年者では臨床症状が軽微な例も多く、その病的意義は明らかでない²⁵⁾。以上のような性差から、本症では性ホルモンが発症に関与していると考えられている。

女性であるということは睡眠呼吸障害に対して防御的に作用しているように思える。女性の方が鼻呼吸への依

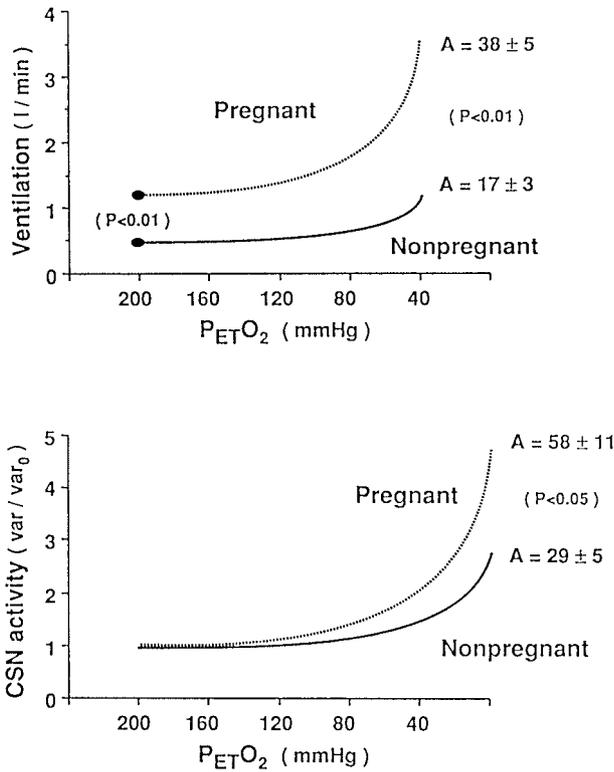


Fig. 7 Influence of pregnancy on hypoxic carotid body and ventilatory responsiveness (cited from Ref. 17)

存度が大きいこと（鼻呼吸は呼吸のリズム形成に重要であると考えられている）^{26)~28)}、咽頭の気流抵抗が低いこと²⁹⁾、アルコール摂取後にも上気道開大筋の活動が保たれること³⁰⁾³¹⁾、睡眠中の化学感受性が保たれること³²⁾などの要因が複合して働いているため、睡眠呼吸障害が起こりにくいと考えられる。女性および男性ホルモンの直接の影響、また肥満などの呼吸に影響する他の要因との相互作用がこれに関係してくるものと思われる³³⁾。

(3) 呼吸刺激剤としての女性ホルモン投与の影響

プロゲステロンレベルの上昇は、代謝の亢進と相乗的に働き、低酸素に対する換気応答を増強させる。急性投与されたプロゲステロンは、中枢性にはプロゲステロン受容体を介する機構で、換気を亢進させる^{34)~38)}。慢性のプロゲステロン投与時の換気亢進も同様に、中枢神経系内の受容体を介するものと考えられる。この時には、低酸素に対する末梢化学受容体の反応も亢進する(Fig. 8)。一方、慢性のエストロゲン投与は、末梢の化学受容体の刺激が換気に変換される中枢神経系内の機構に影響し、プロゲステロンの作用を強める可能性が示唆されている(Fig. 8)³⁹⁾⁴⁰⁾。しかし、プロゲステロンおよびエストロゲン慢性投与時の、換気亢進に及ぼす、中枢神経系および末梢化学受容体の相対的役割は明らかでない。

呼吸刺激剤としても临床上用いられているプロゲステロンは、肺・胸郭系の障害があまり認められない場合の

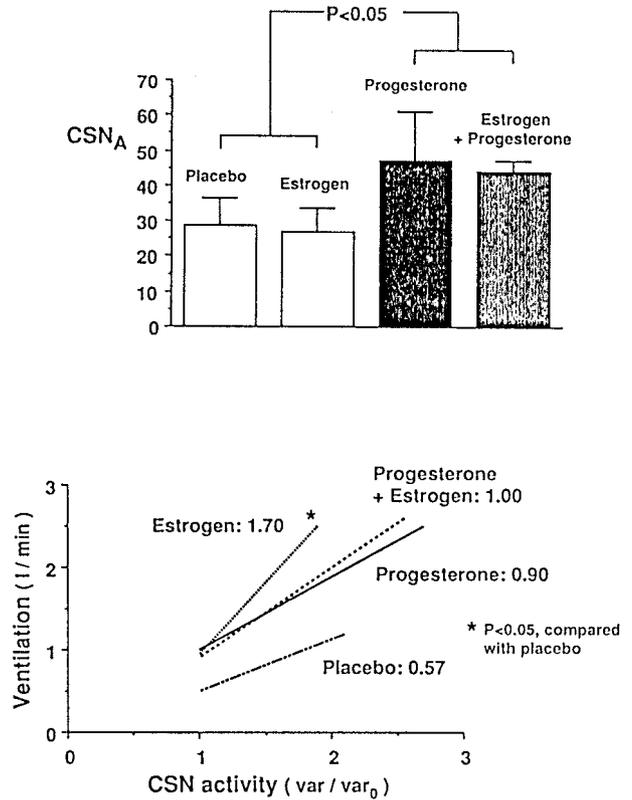


Fig. 8 (Top) Effects of female hormone treatment on carotid body hypoxic responsiveness and (bottom) central nervous system translation of carotid sinus nerve activity into ventilation(cited and adapted from Ref. 40)

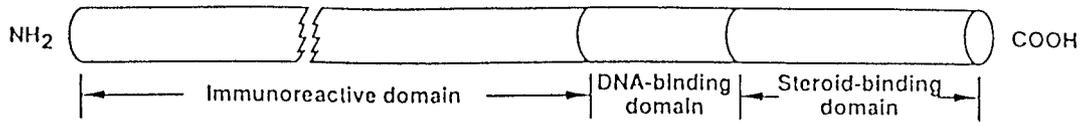
肺低換気状態の時に、換気を亢進させるのに有用である^{41)~43)}。しかし、プロゲステロンとエストロゲン同時投与の有効性は、ほとんど評価されていない。

(4) ホルモン受容体

一般的に、性ホルモンを含むステロイドホルモンの作用発現機序として、ホルモンが細胞質内の受容体と特異的に結合して、それが核内 DNA の steroid response elements (SREs) に結合して、遺伝子の活性化を起こし、mRNA の産生・蛋白の合成へとつながることにより、作用発現が起こることが知られている (Fig. 9)^{44)~47)}。

ステロイドホルモンの受容体は、中枢神経系内に存在することは認められているが、ホルモンが換気ないし換気応答にどのように影響してくるのかという細胞内機構はほとんど知られていない。換気に影響する時に、ホルモンの核内 DNA への作用は、直接的なのかあるいは間接的なのかは不明である。あるいは、受容体を介さない反応なのかもしれない。最近、頸動脈体にもホルモン受容体が存在するということが認められたが、中枢神経系内および頸動脈体で、同様の機構で作用しているのかも不明である。

Steroid receptor domains:



Steroid-regulated gene:

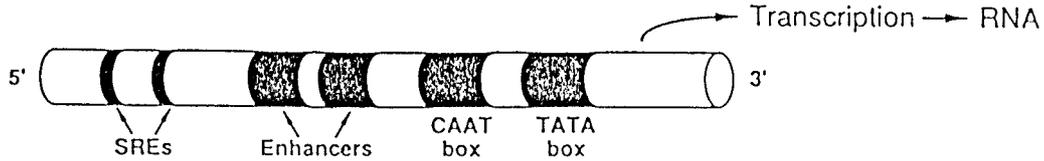


Fig. 9 (Top) Three major domains of steroid receptors . (Bottom) Common organization of a steroid-regulated gene (cited and adapted from Refs. 12 and 44)

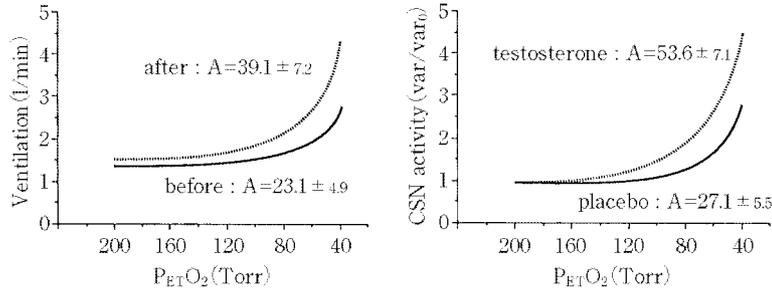


Fig. 10 Effects of testosterone on hypoxic carotid body and ventilatory responsiveness(cited from Ref. 50)

IV . 男性ホルモンと呼吸調節

女性ホルモンが換気を亢進させるのに対して，男性ホルモンは換気を抑制するのか否か，という問いに対する断定的な結論を下すことはできない．テストステロン投与は，代謝を亢進する作用があり，換気量は増加するが， $PaCO_2$ のレベルには影響しない（代謝と換気量の比率が不変）^{48)~50)}．また，HVR を亢進させるが，これは末梢化学受容体を介する反応であることが認められている（ Fig. 10 ）⁵⁰⁾．これらは，日中覚醒時の反応であり，睡眠中には異なった作用を及ぼすようである．

テストステロン投与により，睡眠時の異常呼吸は増加すると報告されているが，この機序は明らかでない．テストステロン投与により，呼吸調節系が不安定となり，また上気道が閉塞し易くなるという可能性が示唆されている．テストステロンが，呼吸調節系のどこに作用するのかということは明らかではないが，中枢神経系および末梢の化学受容体の双方に働く可能性が示されている^{51)~53)}．

テストステロンは受容体に結合してその作用を現す．血中のホルモンレベル，受容体の結合能，ホルモンと受容体の複合体が結合する DNA の構造がホルモン活性を規定するのに重要と考えられる⁵⁴⁾．しかし，換気・代謝・低酸素に対する反応性の変化度と血中のテストステロンレベルの変化には相関は認められていない^{49) 50)}．テストステロンの換気に対する影響が受容体を介するものかどうか不明でない．

まとめ

種々の呼吸器疾患における呼吸・循環動態の病態生理の裏に，性ホルモンが関与している可能性がある．勿論，多くの呼吸器疾患においては，性ホルモン以外の要因が，それぞれの疾患の性差に大きく関与すると考えられる．しかし，人類の存続する限り性差は消滅しないので，男性と女性の呼吸・循環調節系の反応の違いには，血中の性ホルモンレベルの違い，性ホルモンとは無関係の性差，性ホルモンの影響を受ける前の性差（ X chromosome ， Y chromosome ）の影響が関与してくるものと考えられ

る。今後はさらに、呼吸・循環調節機構の性差を、生理学的・病態生理学および発達生理学の側面において、分子学的レベルで解明していくステップが必要と思われる。

文 献

- 1) 巽浩一郎：女性ホルモンと呼吸器疾患．呼吸と循環 1995；43：543 551.
- 2) Voelkel NF, Weir EK：Etiologic mechanisms in primary pulmonary hypertension. In：Weir EK, Reeves JT. eds, Pulmonary vascular physiology. Marcel Dekker, Inc. New York, 1989；513 539.
- 3) Kleiger RE, Boxer M, Ingham RE, et al：Pulmonary hypertension in patients using oral contraceptives. Chest 1976；69：143 147.
- 4) 岡田 修, 田辺信宏, 巽浩一郎, 他：呼吸不全6疾患の全国疫学調査 わが国における原発性肺高血圧症の検討 呼吸不全調査研究班．平成9年度研究報告書 1998；125 128.
- 5) Dawkins KD, Burke CM, Billingham ME, et al：Primary pulmonary hypertension and pregnancy. Chest 1986；89：383 388.
- 6) Watanabe S, Ogata T：Clinical and experimental study upon primary pulmonary hypertension. Jap Circ J 1976；40：603 610.
- 7) Moore LG：Circulation in the pregnant and non-pregnant state. In：Weir EK, Reeves JT. eds, Pulmonary vascular physiology. Marcel Dekker, Inc. New York, 1989；135 172.
- 8) 田辺信宏, 岡田 修, 巽浩一郎, 他：呼吸不全6疾患の全国疫学調査 わが国における慢性血栓性肺高血圧症の検討 呼吸不全調査研究班．平成9年度研究報告書 1998；129 131.
- 9) Wetzell RC, Sylvester JT：Gender differences in hypoxic vascular response of isolated sheep lungs. J Appl Physiol 1983；55：100 104.
- 10) Keyes LE, Majack R, Dempsey EC, et al：Pregnancy stimulation of DNA synthesis and uterine blood flow in the guinea pig. Pediatr Res 1997；41：708 715.
- 11) Keyes LE, Moore LG, Walchak SJ, et al：Pregnancy-stimulated growth of vascular smooth muscle cells；importance of protein kinase C-dependent synergy between estrogen and platelet-derived growth factor. J Cell Physiol 1996；166：22 32.
- 12) Tatsumi K, Moore LG, Hannhart B：Influences of sex steroids on ventilation and ventilatory control. In：Dempsey JA, Pack AI. eds, Regulation of breathing, second edition. Marcel Dekker, Inc., New York, 1995：829 864.
- 13) Moore LG, Brodeur P, Chumbe O, et al：Maternal hypoxic ventilatory response, ventilation and infant birth weight at 4300 m. J Appl Physiol 1986；60：1401 1406.
- 14) Moore LG：Maternal O₂ transport and fetal growth in Colorado, Peru and Tibet high altitude residents. Am J Hum Biol 1990；2：627 638.
- 15) 巽浩一郎：性ホルモンと呼吸調節．医学のあゆみ 1993；167：224.
- 16) Tatsumi K, Hannhart B, Pickett CK, et al：Influences of gender and sex hormones on hypoxic ventilatory response in cats. J Appl Physiol 1991；71：1746 1750.
- 17) Hannhart B, Pickett CK, Weil JV, et al：Influence of pregnancy on ventilatory and carotid body neural output responsiveness to hypoxia in cats. J Appl Physiol. 1989；67：797 803.
- 18) Moore LG, Hershey DW, Jahnigen D, et al：The incidence of pregnancy-induced hypertension is increased among Colorado residents of high altitude. Am J Obstet Gynecol 1982；144：423 429.
- 19) Phillips BA, Berry DT, Schmitt FA, et al：Sleep-disordered breathing in the healthy elderly. Clinically significant？ Chest 1992；101：345 349.
- 20) Hoch CC, Reynolds CF, Monk TH, et al：Comparison of sleep-disordered breathing among healthy elderly in the seventh, eighth, and ninth decades of life. Sleep 1990；13：502 511.
- 21) Ancoli-Israel S, Kripke DF, Klauber MR, et al：Sleep-disordered breathing in community-dwelling elderly. Sleep 1991；14：486 495.
- 22) 国友史雄, 木村 弘, 戸島洋一, 他：肥満者における睡眠時呼吸異常についての検討．日胸疾会誌 1988；26：116 122.
- 23) Catterall JR, Calverley PM, Shapiro CM, et al：Breathing and oxygen during sleep are similar in normal men and normal women. Am Rev Respir Dis 1985；132：86 88.
- 24) Block AJ, Wynne JW, Boysen PG：Sleep-disordered breathing and nocturnal oxygen desaturation in postmenopausal women. Am J Med 1980；69：75 79.
- 25) Block AJ, Boysen PG, Wynne JW, et al：Sleep apnea, hypopnea and oxygen desaturation in normal subjects. A strong male predominance. N Engl J Med 1979；300：513 517.
- 26) Wynne JW：Obstruction of the nose and breathing during sleep. Chest 1982；82：657 658.
- 27) Zwillich CW, Pickett CK, Hanson FN, et al：Disturbed sleep and prolonged apnea during nasal obstruction in normal men. Am Rev Respir Dis 1981；

- 124 : 158 160.
- 28) Gleeson K, Zwillich CW, Braier K, et al : Breathing route during sleep. *Am Rev Respir Dis* 1986 ; 134 : 115 120.
- 29) White DP, Lombard RM, Cadieux RJ, et al : Pharyngeal resistance in normal humans : influence of gender, age, and obesity. *J Appl Physiol* 1985 ; 58 : 365 371.
- 30) Krol RC, Knuth SL, Bartlett DJR : Selective reduction of genioglossal muscle activity by alcohol in normal human subjects. *Am Rev Respir Dis* 1984 ; 129 : 247 250.
- 31) Leiter JC, Doble EA, Knuth SL, et al : Respiratory activity of genioglossus. Interaction between alcohol and the menstrual cycle. *Am Rev Respir Dis* 1987 ; 135 : 383 386.
- 32) White DP, Douglas NJ, Pickett CK, et al : Hypoxic ventilatory response during sleep in normal premenopausal women. *Am Rev Respir Dis* 1982 ; 126 : 530 533.
- 33) Kunitomo F, Kimura H, Tatsumi K, et al : Sex differences in awake ventilatory drive and abnormal breathing during sleep in eucapnic obesity. *Chest* 1988 ; 93 : 968 976.
- 34) Bayliss DA, Millhorn DE : Central neural mechanisms of progesterone action : application to the respiratory system. *J Appl Physiol* 1992 ; 73 : 393 404.
- 35) Bayliss DA, Millhorn DE, Gallman EA, et al : Progesterone stimulates respiration through a central nervous system steroid receptor-mediated mechanism in cat. *Proc Natl Acad Sci U.S.A.* 1987 ; 84 : 7788 7792.
- 36) Bayliss DA, Cidlowski JA, Millhorn DE : The stimulation of respiration by progesterone in ovariectomized cat is mediated by an estrogen-dependent hypothalamic mechanism requiring gene expression. *Endocrinology* 1990 ; 126 : 519 527.
- 37) Baulieu EE : The progesterone receptor. In : Benagiano, G., et. al., eds. *Progestogens in Therapy*. New York : Raven Press, 27 38, 1983.
- 38) Bayliss DA, Millhorn DE : Chronic estrogen exposure maintains elevated levels of progesterone receptor mRNA in guinea pig hypothalamus. *Mol Brain Res* 1991 ; 10 : 167 172.
- 39) Skatrud JB, Dempsey JA, Kaiser DG : Ventilatory response to medroxyprogesterone acetate in normal subjects : time course and mechanism. *J Appl Physiol* 1978 ; 44 : 939 944.
- 40) Hannhart B, Pickett CK, Moore LG : Effects of estrogen and progesterone on carotid body neural output responsiveness to hypoxia. *J Appl Physiol* 1990 ; 68 : 1909 1916.
- 41) Tatsumi K, Kimura H, Kunitomo F, et al : Effects of chlormadinone acetate on ventilatory control in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am Rev Respir Dis* 1986 ; 133 : 552 557.
- 42) Orr WC, Imes NK, Martin RJ : Progesterone therapy in obese patients with sleep apnea. *Arch Intern Med* 1979 ; 139 : 109 111.
- 43) Skatrud JB, Dempsey JA, Bhansali P, et al : Determinants of chronic carbon dioxide retention and its correction in humans. *J Clin Invest* 1980 ; 65 : 813 821.
- 44) Harrison RW, Lippman SS : How steroid hormones work. *Hosp Pract* 1989 ; 24 : 63 76.
- 45) Gronemeyer H : Transcription activation by estrogen and progesterone receptors. *Annu Rev Genetics* 1991 ; 25 : 89 123.
- 46) O'Malley BW, Means AR : Female steroid hormones and target cell nuclei. *Science* 1974 ; 184 : 610 620.
- 47) Harlan RE : Regulation of neuropeptide gene expression by steroid hormones. *Mol Neurobiol* 1989 ; 2 : 183 200.
- 48) Matsumoto AM, Sandblom RE, Schoene RB, et al : Testosterone replacement in hypogonadal men : effects on obstructive sleep apnoea, respiratory drives, and sleep. *Clin. Endocrinol. (Oxf)* 1985 ; 22 : 713 721.
- 49) White DP, Schneider BK., Santen RJ, et al : Influence of testosterone on ventilation and chemosensitivity in male subjects. *J Appl Physiol* 1985 ; 59 : 1452 1457.
- 50) Tatsumi K, Hannhart B, Pickett CK, et al : Effects of testosterone on hypoxic ventilatory and carotid body neural responsiveness. *Am Rev Respir Dis* 1994 ; 149 : 1248 1253.
- 51) Johnson MW, Anch AM, Remmers JE : Induction of the obstructive sleep apnea syndrome in a woman by exogenous androgen administration. *Am Rev Respir Dis* 1984 ; 129 : 1023 1025.
- 52) Cherniack NS : Sleep apnea and its causes. *J Clin Invest* 1984 ; 73 : 1501 1506.
- 53) Onal E, Lopata M, O'Connor T : Pathogenesis of apneas in hypersomnia-sleep apnea syndrome. *Am Rev Respir Dis* 1982 ; 125 : 167 174.
- 54) Janne OA, Bardin CW : Androgen and antiandrogen receptor binding. *Annu Rev Physiol* 1984 ; 46 : 107 118.

Abstract

Effects of Female Hormones on Respiratory and Cardiovascular Regulation

Koichiro Tatsumi

Department of Chest Medicine, Chiba University School of Medicine, Chiba 260 8670, Japan

The influences of sex steroids on ventilation, ventilatory control, and pulmonary vascular response are briefly reviewed. This review focuses on the ventilatory and cardiovascular effects of endogenous and exogenous female and male steroids. Understanding the influences of sex steroids on respiratory and cardiovascular control is important in view of the gender differences in susceptibility to various respiratory diseases, and the changes in ventilation that occur at various phases of the life cycle, including pregnancy, menstrual cycle, and menopause. We summarize evidence concerning the importance of hormonal influences on pulmonary vascular control in selected pathophysiological and physiological states. The detailed information we acquired concerning the effects of sex steroids on ventilatory control is important for understanding the sites and integrated modes of action by which ventilation is regulated in health and disease.