

性ホルモンと循環系

小川重男*

はじめに

性ホルモンと循環系の相関については、1) 閉経前婦人では男性に比し冠動脈性心疾患が有意にすくないが、閉経後ではその頻度が急激に増加する。2) 更年期婦人には著明な血管運動神経不安定状態がみられる。3) 大量の性腺刺激ホルモンを女性に投与すると、腹水、胸水の貯留をとまなういわゆる卵巢過剰刺激症候群とよばれる循環不全状態がおこる。4) 経口避妊薬服用者にはしばしば高血圧が発症するなど、臨床的にはいくつかの病態が存在していることが経験的に知られているが、それらの発生病理の詳細については、一部の産婦人科学者以外の一般の研究者間ではあまり関心もたれていないのが現状である。

この分野での研究がさらに進展するための参考となることを願って、研究成果の現況の概説を試みることにする。

本稿では、以下、下記の順に従って記載をすすめる。

1. 性ホルモンの概要
2. 卵巢過剰刺激症候群
3. estrogen の止血作用
4. 経口避妊薬と高血圧
5. 性ホルモンの心血管系へ対する作用
6. 性ホルモンの血清脂質へ対する作用

1. 性ホルモンの概要

性ホルモンという用語は、estrogen (女性ホルモン)、androgen (男性ホルモン) および progestin (黄体ホルモン) の3者をさす。Estrogen の主要な生理作用は雌性性器の発育肥大と2次性

徴発現で、これらの作用のある物質を総称し、androgen は雄性副性器の発育肥大と2次性徴発現の作用のあるもの、progestin はestrogen による増殖期子宮内膜を分泌期内膜に変化させる作用のある物質と総括される。

Estrogen は C₁₈ ステロイドとして天然に存在しその代表的なものは 17β-estradiol, estrone, estriol で、その中で 17β-estradiol の生理作用が最も大であり、この外に誘導体として ethinylestradiol, mestranol などがあり、さらにステロイド核をもたない diethylstilbesterol 系剤がある。Androgen は C₁₉ ステロイドに属し、代表的なものとしては testosterone, Δ⁴-androstenedione などがあり、生理作用は、testosterone が大であるが、これは標的細胞で還元され 5α-dihydrotestosterone となって最も強い androgen 作用を示す。Androgen では norethisterone, norethindrone acetate などの誘導体があり一般に 19-nor ステロイドとよばれている。Progestin の代表的なものは黄体から大量に生成分泌される progesterone で C₂₁ ステロイドに属し、その誘導体には medroxyprogesterone acetate, chlormadinone acetate がある。前述の 19-nor ステロイドは化学構造上は androgen 誘導体であるが、その生理作用から progestin に分類される。progestin という用語と同様の意味で progestagen, gestagen の用語も使用される。

血中では estrogen は、女性では sex hormone binding globulin (SHBG) と強く結合し (45-46%)、albumin とゆるく結合 (52%)、その他は free で存在し、testosterone は女性では SHBG に80%、albumin に19%、free 1%、男性では SHBG は女性より少なく、free は2~3%である。

*川崎医科大学産婦人科学教室教授

ステロイドの生理作用は、free の分画が、細胞内に入り、receptor と結合して発現するとされているが¹⁾、最近では globulin に結合したステロイドが細胞膜に結合し細胞内に入り、その後、ステロイドは receptor と結合して生理作用を示すとも主張されている²⁾。SHBG は肝で生成され、estrogen で増加し、androgen で減少する。

2. 卵巣過剰刺激症候群

閉経後婦人尿より回収された human menopausal gonadotropin (hMG) の生理作用は follicle stimulating hormone (FSH) 作用が主で卵巣内卵胞の発育を促進し、不妊婦人の排卵誘発に広く使用されている。そして不妊婦人の高度の排卵障害に対して hMG が大量に投与されることが実際の臨床でしばしばあり、この投与量が過剰になると卵巣過剰刺激症候群といわれる症状が発現することがある。その症状としては卵巣腫大、腹痛、浮腫、嘔吐などを主とし、重症になると腹水、胸水が貯留する。このときの卵巣の組織所見の特長は、著明な黄体化、間質の浮腫、出血、血栓形成、壊死、炎症である³⁾。血中 estradiol が 300 pg/ml

以上になると発症頻度が多くなる傾向が指摘されている。

本症候群での腹水、胸水の発生機序については、hMG が過剰に投与され、発育卵胞が多発し、そのため血中 estradiol 高値がおこりこれが排卵による progesterone 高値と相俟って諸症状をおこすと考えられている。Engel ら³⁾ による本症候群の発生機序を図1に示した。

すなわち estrogen 増加による毛細血管透過性の亢進と、renin-angiotensin-aldosterone 系の活性化、ことに前者が本症候群の発症機序として重視されている。

Estrogen と血管の透過性亢進については、家兎で hMG 投与が血管の Ecans blue 透過性を亢進、ラットの estrogen 上昇が透過性を亢進することが認められており、さらにこの透過性亢進の原因について Schenker ら⁴⁾ は、hMG により estrogen が大量に産生された結果、prostaglandin が増大することによるとし、事実本症候群の腹水、胸水貯留を防ぐのに indomethacin が有効としている。また Knox⁵⁾ は家兎に hMG を投与して本症候群を発症させたが、これが抗ヒスタミ

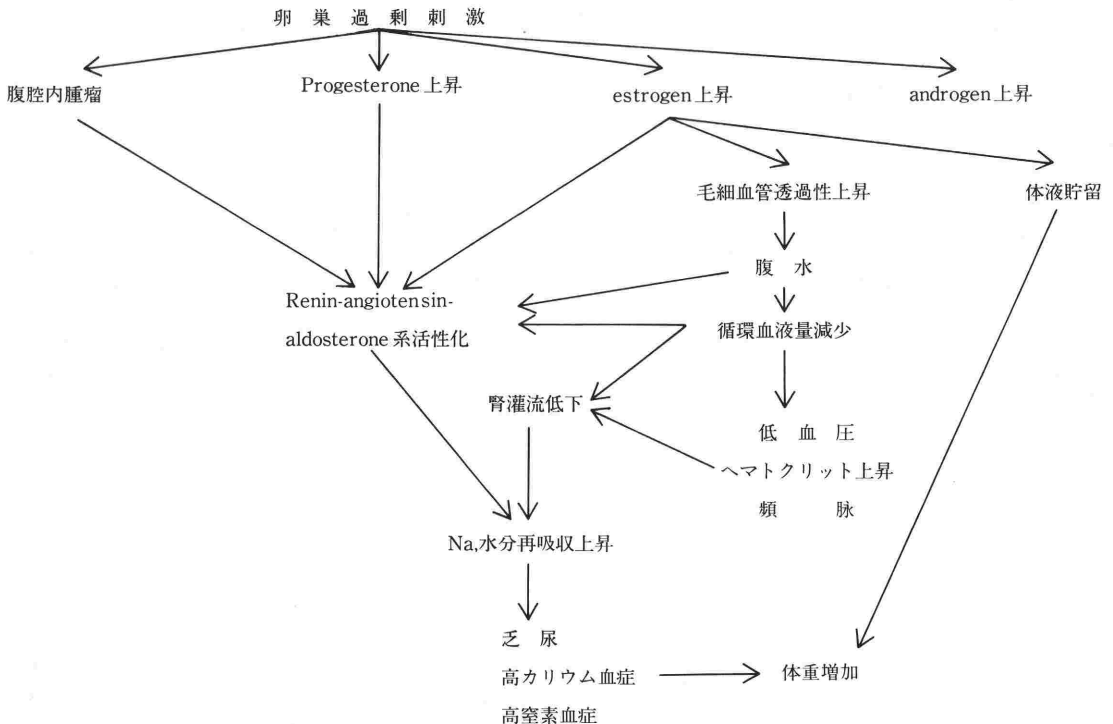


図1 卵巣過剰刺激症候群の発症機序 (Engel ら)

ン剤 prophenpyridiamine maleate によりその発症を阻止できたことから、この血管透過性亢進にはヒスタミンが関与しているとしている。

3. Estrogen による止血作用

妊馬尿より抽出された estrogen に止血作用のあることはよく知られており、この estrogen は主としてエストロン硫酸ナトリウム、エクイリン硫酸ナトリウムを含んでおり、この薬剤はプレマリンと呼ばれ 20 mg が静脈内に投与され、注射後1時間でその30%が尿中に排泄され、その止血作用は血管壁の強化によるとされている。

吉元ら⁶⁾は口腔外科手術例について本剤使用群が非使用群に比して出血量が減少したことを報告し、血液凝固系への本剤の作用をみたが、使用群と非使用群との間に有意の差は見出されないとしている。

この薬剤の血管壁強化は1) 毛細血管および周囲組織の酸性ムコ多糖類(主としてヒアルロン酸)の増加、そのゾルーゲル平衡が堅固なゲルに移行する⁷⁾、2) カリクレインによる血管透過性亢進を抑制し⁸⁾、3) 人子宮内膜では組織アクチベーターを阻害し⁹⁾、また4) アンチトロンビンⅢ活性阻害、アンチトロンビンⅢ低下により止血作用を示すとされている。

前項でのべたごとく大量の estrogen が血管透過性を亢進させ、本剤が抑制するとの相反する作用は estrogen の量によるものか質の違いによるものか不明であるが注目されよう。

4. 経口避妊薬と高血圧

経口避妊薬を服用している症例を5年間観察した Weir ら¹⁰⁾の成績では、服用者群では最初の2年間のうちにその上昇は平均 12.3 mmHg で、その後5年間のうちにさらに平均 8.8 mmHg 収縮期血圧が上昇したことを認め、この血圧上昇は薬剤の中止で正常にもどったとし、この血圧上昇を示した例で血圧と angiotensin II, aldosterone, cortisone, DOCA, ナトリウムとは相関せず機序は不明だが、薬剤に含まれる estrogen 量に関与しているとしている。この様な比較的軽度の血圧上昇のほかに、時として避妊薬服用例に、急激且つ高度の高血圧がみられることがあり、Newton ら¹¹⁾はこのような例について angiotensinogen,

renin, angiotensin I を検索し血中 angiotensinogen 値が著明に増加していることを認め、これとナトリウム代謝の変化が高血圧の原因であろうとしている。またこれに加えて交感神経系の活性化、後述する血管収縮性の変化、血管内膜増殖による血管内腔の狭小化も原因となっていると考えられる。

5. 性ホルモンの心血管系へ対する作用

1) 心へ対する作用

Lerner ら¹²⁾は5,127人の追跡調査で、冠動脈性心疾患(CHD)の発生頻度につき、35~44才までは男:女は6:1であるが、65~74才では2:1となり、明らかに閉経後に女性にCHDが増加することを示しており、この傾向は一般にひろく認められ、estrogen がCHDの発症抑制に好影響を与えていると考えられている。

しかし性ステロイドと心機能の相関についての研究では androgen についての報告はあるが、estrogen はあまりみられない。すなわち McGill ら¹³⁾は、卵巣摘出、副腎摘出、hydrocortisone 投与ラットを高度の低酸素状態に曝露した場合に、androgen を投与すると右心室の肥大がみられるので、androgen は心の発育に関与しているとし、Schaible ら¹⁴⁾もラットでは雄、雌いずれも去勢すると心発育は阻害され、心室収縮力が減少し、心 myosin の低下と ATase 活性の低下があるとしている。また Behrendt¹⁵⁾は anabolic 作用の著明な androgen をラットに投与すると電顕上左心室心筋細胞内に中等大 non-myofibrillar filament が増加することを見出し、これは左室収縮に関与していると思われるとし、Chainy ら¹⁶⁾はラット心筋ピルビン酸キナーゼを estradiol, testosterone のいずれも誘導するが、誘導される酵素の強さは性差、年齢差があるとし、これは receptor の差であろうとしている。Estrogen, androgen の心筋に対する何等かの作用は強く推定されるが、現在はまだ不明確と考えられる。

この点について心筋における estrogen receptor (ER), androgen receptor (AR) の研究が最近注目されている。Schaible によれば最近までに AR は、雄、雌いずれでもラット、baboon の心室、心房筋、baboon、犬の冠動脈に証明されているが、ER はラット心房筋にのみ証明され、心室

筋では認められていないという。一方これに対し Harder ら¹⁷⁾ は犬の冠動脈に ER の存在を認め、それは子宮筋の ER とほぼ同量であるとし、何等かの生理作用を推定している。McGill は雌の赤毛猿, baboon の心房, 心室筋に AR を証明し、女性で狭心症が多く、男性で冠動脈硬化が重症であり、心筋梗塞が高頻度であることは冠動脈硬化が存在している場合の虚血に対する心筋の反応のしかたに AR を介して androgen が作用しているのではないかと述べている。さらに佐藤¹⁸⁾ はヒトについて、虚血性心疾患 6 例と他の心疾患の冠動脈中の ER, progesterone receptor (PR), glucocorticoid receptor (GCR) を検索し、ER は前者が後者よりすくなく、PR はほとんど存在せず、GCR は存在するが両者に差がないとし、estrogen が ER を介して心血管系に作用しているであろうとしている。いずれにせよ冠動脈性心疾患について ER, AR の検索は今後の重要な研究課題であろう。

2) 血管へ対する作用

(i) 腎血管へ対する作用

レイノー氏病が男性より女性に多く、偏頭痛は更年期に増悪し妊娠で好転し、本態性高血圧も同様の傾向を示すことは、性ホルモンが血管病変に関連していることを思わせる。

Kovács ら¹⁹⁾ はラットに 1.0 mg estrone acetate を 10 日間投与し、10 日目に下垂体抽出物を投与すると局所的腎皮質壊死が誘発されるが、後葉抽出物だけの投与では誘発されないことより estrone には腎血管収縮を増強させる作用があるとしている。この腎皮質壊死としてみられる形態は、1) 曲尿細管上皮の壊死、2) 集合管のエオジン好性 cast の充満、3) 時に糸球体毛細管、導入血管腔内の fibrin, 血栓の充満、一部の壊死とされている。Kocsis ら²⁰⁾ はラットに 1 日 2.5 mg testosterone phenylpropionate 10 日間投与し、10 日目に lysine vasopressin 10 iu 1 回投与すると比較的大きい腎血管に収縮がおこり壊死がみられるが、vasopressin の投与だけでは起らないこと、この血管収縮は testosterone の receptor blocker である cyproterone acetate で阻止できることおよびこの壊死は腎以外では認められないことより、testosterone が腎血管の vasopressin に対する感受性を亢進して腎壊死を

誘発するのであろうとしている。上記より estrogen も androgen も腎血管の vasopressin 感受性に強い影響をおよぼし腎皮質壊死を起こすことになるが、まれながら産科臨床で、出血などの異常を全くともなわない正常分娩例で分娩後に発症するいわゆる原因不明の急性腎不全²¹⁾ と関連して性ホルモン高値、vasopressin の 2 点で共通の因子があるので注目すべき成績と思われる。しかし 200 g ラットに対し 1 日 estrone acetate 1.0 mg または testosterone phenylpropionate 2.5 mg の 10 日間の前処置はかなり大量とも考えられる。

(ii) 肺血管へ対する作用

Gordon ら²²⁾ は幼若雌羊肺の灌流実験で、実験 3 日前より 1 日 17 β -estradiol 20 mg 筋注の前処置をしておく、肺の hypoxic vasoconstriction 反応が減弱され、この時の灌流液中の 6-Keto-prostaglandin F_{1 α} が増加し、indomethacin を灌流液に加えると 6-Keto-PGF_{1 α} は検出されなくなったこと、6-Keto-PGF_{1 α} が肺血管拡張作用のある prostacyclin の代謝物であることから、estradiol は cyclooxygenase による生成物を介して肺の hypoxic vasoconstriction 反応を減弱させているとし、子宮では estrogen は prostacyclin 生成を増強させ²³⁾、indomethacin 投与は estrogen による子宮充血を阻害し²⁴⁾、雌ラット肺では estrogen 高値の発情前期で prostaglandin (PGD) 生成が最大となるとの報告と共に estrogen, PGD 生成増加による血管拡張を述べている。また estrogen が循環系で血管拡張を示すには PGD の外にある種の peptide, ヒスタミン, プラディキニン, ロイコトリエンが介在しているとも考えられている。

(iii) 腸間膜血管へ対する作用

Colucci ら²⁵⁾ はラットに 17 β -estradiol 1 日 10 μ g/100 g 体重 5 ~ 7 日前投与すると腸間膜小動脈の norepinephrine による収縮反応は 3.2 倍に増強され、 α -adrenergic receptor affinity も増強したことからこの estradiol の作用はこの receptor を介するもので testosterone ではこの receptor に変化はみられなかったとしている。また Altura ら²⁶⁾ も腸間膜小動脈の norepinephrine による収縮反応は雌の方が強いとしている。St-Louis ら²⁷⁾ もラット腸間膜血管で vasopressin

による収縮反応を検索し、estradiol 400 $\mu\text{g}/\text{日}$ の投与がその反応を増加させるがその際 vasopressin の binding site が増加していることを認めている。

(iv) その他の血管への作用

Irey ら²⁸⁾ は妊娠中、分娩後、経口避妊薬服用の症例に高率にみられた血管内膜増殖を報告している。妊婦5例、分娩後4週以内4例、経口避妊薬服用7例に、血管内膜の細胞数増加、核が集積状で間質の量は多くは少いがある例では豊富となり粘液状、線維状となっており、内膜増殖により血管内腔は狭小となり血栓を伴うことのある特異な血管内膜増殖を認めた。この所見は肺、冠動脈、腎、腸間膜、子宮などにみられたとし、他疾患でも時に認められるが、対照とした40例中僅か2例のみにみられ、しかもその中の1例は既往に経口避妊薬服用があった例で、この病変が estrogen, progesterone 高値の状態と有意に関連していること、動物実験でも同様の成績のあることから、これらホルモンが血管内膜増殖、内腔狭小、血栓形成を誘発していると述べている。経口避妊薬服用者の血栓症発症という点で重要な所見である。

Schmidt ら²⁹⁾ はヒトの静脈瘤の ER, PR, AR を検索し、それぞれ症例の3.2%, 12.5%, 13.6%に陽性で、その量は PR 189.7 fmol/mg protein と最も大であることから静脈瘤には estrogen より progesterone の方が関与しているらしいとし、androgen の関与も考えられるとしている。また Nishio ら³⁰⁾ は Mg 欠乏食のラットでは耳介充血が表れ、これは Mg 欠乏食で血中ヒスタミンが増加することによると考えられているが、この耳介充血は雌が雄より軽度で、雌の去勢で増強し、estradiol 投与で充血は減少し、臓器内のヒスタミンが減少することからこの耳介充血の性差はヒスタミン代謝に estradiol が影響していることによるとしている。

このほかの性ホルモンの血管への作用としては、estrogen は angiotensin II 投与による血圧上昇を減弱させ、一方雌ラットの去勢は vasopressin による血圧上昇作用を減弱させ、in vitro でウサギ大動脈の catecholamine による収縮は progesterone, estrogen により増強され、大動脈平滑筋の Calcium 結合、輸送に estrogen が関与するとの報告もみられる。

以上より性ホルモンの心血管系への作用についての研究成績を総括すると心血管における ER, PR, AR の検索、血管の収縮、拡張についての性ホルモンの直接、間接作用とそこに介在する因子、機序のより詳細な研究が、心血管系疾患の解明に大きく貢献すると考えられる。

6. 性ホルモンの血清脂質に対する作用

循環における動脈硬化病変の意義は大であり、この病態に血清脂質の動態が重要であることは云うまでもない。性ホルモンが血清脂質と強く関連することから、この点より性ホルモンと心疾患の関係が解明されつつあるので以下に記載する。

Schaefer ら³¹⁾ は ethinylestradiol 0.1 mg/日 内服により血中 cholesterol (C), triglyceride (TG), VLDL-C, HDL-C が上昇し、LDL に有意の変化なく、VLDL では apolipoprotein B, HDL では apo-A-I が増加し、肝リパーゼ活性は減少するとしている。そして一般に女性では主として HDL₂ の高値により HDL は高値で VLDL, LDL は男性に高値とされている。Fåhræus ら³²⁾ も閉経婦人に estradiol を投与すると脂肪組織でのリポ蛋白リパーゼ活性低下、肝リパーゼ低下により HDL₂ 蓄積がおこると報告している。前述のプレマリンの投与では HDL とくに HDL₂ は上昇するが LDL も上昇するとされている。

CHD の発症予防に HDL が有利に作用し、これには前述のとおり estrogen が有利であるが、女性に estrogen を投与することは、子宮内膜癌、乳癌発生のリスクを増大させるので、この点で progestin の同時投与が望ましいとされている。そこで血清脂質に対する estrogen, progestin 併用の影響をみると、Jensen ら³³⁾ は3群の婦人にそれぞれ estradiol 4 mg, 2 mg, 1 mg 投与し、周期後半の13~22日に 1 mg norethisterone acetate を投与したところ、estradiol 1 mg 群では HDL-C 上昇2%, LDL-C 減少10%であったが、2 mg, 4 mg 群ではそれぞれ HDL-C 上昇9%, 13%, LDL-C 減少15%, 18%とし、progestin 併用は estrogen の好作用を阻害するが、それには estrogen 量と投与する progestin の種類によるとし、19-nortestosterone は estrogen 作用を阻害し、17 α -hydroxyprogesterone (medroxyprogesterone acetate など) は阻害しないとしている。

る。Kuusi ら³⁴⁾ は androgen 作用の強い progestin はその用量に比例して HDL₂ を減少させ、これには肝リパーゼ活性が関与し、これは androgen で増加, estrogen で減少し, progestin では androgenic 作用の強いもの程増加させるとしている。

Androgen の血清脂質へ対する作用としては思春期前では TG, HDL-C に性差はないが, 思春期後男性で TG 上昇, HDL-C 減少, LDL-C 上昇を示すようになる。大量の testosterone または蛋白同化ホルモンの投与は HDL-C を減少させ, GnRH analog で testosterone 生成を抑制すると男性で LDL-C 減少, HDL-C 上昇がみられる³⁵⁾。これにはリポ蛋白リパーゼ, 肝リパーゼ活性が関与しており, リポ蛋白リパーゼは男性に少く, 肝リパーゼ活性は男性に高い。また女性に蛋白同化ホルモンを投与すると肝リパーゼ活性を上昇させ HDL clearance を上昇させることが知られている。以上により androgen は HDL 減少, LDL 上昇作用を示すことが理解される。

以上より estrogen, progestin, androgen の血清脂質に対する作用はかなり解明されてきたがこれが臨床応用に至るまでにはさらに詳細な研究が望まれる。

参考文献

- Giorgi, E. P.: The transport of steroid hormones into animal cells. *Int. Rev. Cytol.* **65**:49-115, 1980.
- Siitner, P. K., Murai, J. T., Hammond, G. L., Nisker, J. A., Raymoure, W. J., Kuhn, R. W.: The serum transport of steroid hormones. *Recent. Prog. Horm. Res.* **38**:457-510, 1982.
- Engel, T., Jewelewicz, R., Dyrenfurth, I., Speroff, L., Vande Wiele, R. L.: Ovarian hyperstimulation syndrome. Report of a case with notes on pathogenesis and treatment. *Am. J. Obstet. Gynecol.* **112**:1052-1060, 1972.
- Schenker, J. G., Weinstein, D.: Ovarian hyperstimulation syndrome: a current survey. *Fertil Sterility.* **30**:255-268, 1978.
- Knox, G. E.: Antihistamine blockade of the ovarian hyperstimulation syndrome. *Am. J. Obstet. Gynecol.* **118**:992-994, 1974.
- 吉元睦男, 塩田重利, 山下佐英, 橋本賢二, 川平清秀, 堂原義美, 杉原一正, 伊藤隆三, 山田公一, 藤波好文, 瀬口佳子, 夏目美光: 口腔外科手術時の出血に対する結合型エストロゲン (プレマリン) の二重盲検比較試験. *臨床と研究*, **54**: 1713-1722, 1979.
- Schiff, M., Burn, H. F.: The effect of intravenous estrogens on ground substance. *Arch. Otolaryng.* **73**:43-51, 1961.
- 品川信良, 真木正博, 佐藤卓一, 永山正剛: プレマリンの止血作用の機序. *治療*, **50**: 907-909, 1968.
- 中山徹也, 杉浦淳三, 香川 繁, 真島喜久司: Premarin のエストロゲン活性と臨床的効果. **32**: 635-642, 1965.
- Weir, R. J., Briggs, E., Mack, A., Naismith, L., Taylor, L., Wilson, E.: Blood pressure in women taking oral contraceptives. *Brit. Medical Journal* **1**:533-535, 1974.
- Newton, M. A., Sealey, J. E., Ledingham, J. G. G., Laragh, J. H.: High blood pressure and oral contraceptives. changes in plasma renin and renin substrate and in aldosterone excretion. *Am. J. Obstet. Gynecol.* **101**:1037-1045, 1968.
- Lerner, D. J., Kannel, W. B.: Pattern of coronary heart disease morbidity and mortality in the sexes: a 26-years follow-up of the Framingham population. *Am. Heart. J.* **111**:383-390, 1986.
- McGill, H. C. Jr., Anselmo, V. C., Buchnan, J. M., Sheridan, P. J.: The heart is a target organ for androgen. *Science* **207**:775-777, 1980.
- Schaible, T. F., Malhotra, A., Ciambone, G., Scheuer, J.: The effects of gonadectomy on left ventricular function and cardiac contractile proteins in male and female rats. *Circ. Res* **54**: 38-49, 1984.
- Behrendt, H.: Effect of anabolic steroids on rat heart muscle cells. I. intermediate filaments. *Cell Tiss. Res.* **180**:303-315, 1977.
- Chainy, G. B. N., Kanungo, M. S.: Effects of estradiol and testosterone on the activity of pyruvate kinase of the cardiac and skeletal muscles of rats as a function of age and sex. *Biochem. Biophys. Acta.* **540**:65-72, 1978.
- Harder, D. R., Coulson, P. B.: Estrogen receptors and effects of estrogen on membrane electrical properties of coronary vascular smooth muscle. *J. Cell. Physiol.* **100**:375-382, 1979.
- 佐藤芳昭: Estrogen の心血管系に対する作用—脂質代謝とレセプターの面から—産婦治療, **56**: 210-216, 1988.
- Kovács, K., Dávid, M. A., László, F. A.: Effect of hypophysectomy on the development of renal cortical necrosis induced by posterior pituitary extract in oestrone pretreated rats. *Brit. J. Experiment. Pathol.* **45**:415-418, 1964.
- Kocsis, J., Szabó, E., László, F. A.: Serioangiographic study of protective action of cyproterone acetate against renal vasospasm following testosterone plus vasopressin administration in rats. *Invest. Radiol.* **17**:254-258, 1982.
- Lindheimer, M. D., Katz, A. I.: idiopathic postpartum renal failure. 133-136. in *Kidney function and disease in pregnancy.* Lee & Febiger (Philadelphia) 1977.
- Gordon, J. B., Wetzel, R. C., McGeady, M. L., Adkinson, N. F., Jr., Sylvester, J. T.: Effects of indomethacin on estradiol-induced attenuation of hypoxic vasoconstriction in lamb lungs. *J. Ap-*

- plied *Physiol.* **61**:2116-2121, 1986.
- 23) Castrancane, V. D., Jordan, V. C.: The effect of estrogen and progesterone on uterine prostaglandin biosynthesis in the ovariectomized rat. *Biol. Reprod.* **13**:587-596, 1975.
 - 24) Phaily, S., Senior, J.: Modification of oestrogen-induced uterine hyperaemia by drugs in the ovariectomized rat. *J. Reprod. Fertiol.* **53**:91-97, 1978.
 - 25) Colucci, W. S., Gimbrone, M. A. Jr., McLaughlin, M. K., Halpern, W., Alexander, R. W.: Increased vascular catecholamine sensitivity and α -adrenergic receptor affinity in female and estrogen-treated male rats. *Circ Res* **50**:805-811, 1982.
 - 26) Altura, B. M.: Sex and estrogens and responsiveness of terminal arterioles to neurohypophyseal hormones and catecholamines. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **193**:403-412, 1975.
 - 27) ST-Louis, J., Parent, A., Larivière, R., Schiffrin, E. L.: Vasopressin responses and receptors in the mesenteric vasculature of estrogen-treated rats. *Am. J. Physiol.* **251**:H885-H889, 1986.
 - 28) Irely, N. S., Norris, H. J.: Intimal vascular lesions associated with female reproductive steroids. *Arch. Pathol.* **96**:227-234, 1973.
 - 29) Schmidt, J. B., Seidl, K., Spona, J.: Hormonelle Interaktionen bei Varikogis-Rezeptoranalyse und Hormonserumspiegel. *VASA* **15**:224~227, 1986.
 - 30) Nishio, A., Miyazaki, A., Ishiguro, S., Miyao, N.: Sex difference of pinnal hyperemia in magnesium-deficient rats: Effects of castration and administration of sex hormone. *Japan. J. Pharmacol.* **41**:15-22, 1986.
 - 31) Schaefer, E. J., Foster, D. M., Zech, L. A., Lindgren, F. T., Brewer, H. B. Jr., Levy, R. I.: The effects of estrogen administration on plasma lipoprotein metabolism in premenopausal females. *J. Clin. Endocrinol. Metab* **57**:262-267, 1983.
 - 32) Fähræus, L., Wallentin, L.: High density lipoprotein subfractions during oral and cutaneous administration of 17β -estradiol to menopausal women. *J. Clin Endocrinol Metab* **56**:797-801, 1983.
 - 33) Jensen, J., Nilas, L., Christiansen, C.: Cyclic changes in serum cholesterol and lipoproteins following different doses of combined postmenopausal hormone replacement therapy. *Brit. J. Obstet. Gynecol.* **93**:613-618, 1986.
 - 34) Kuusi, T., Tikkanen, M. J., Mikkilä, E. A., Sipinen, S.: Progestagens and high-density lipoproteins. *Lancet* Nov. 17, 1163, 1984.
 - 35) Goldberg, R. B., Rabin, D., Alexander, A. N., Doelle, G. C., Getz, G. S.: Suppression of plasma testosterone leads to an increase in serum total and high density lipoprotein cholesterol and apoproteins A-I and B. *J. Clin. Endocrinol Metab* **60**:203-207, 1985.