

발간등록번호

안내서-0131-01

건강기능식품 기능성 평가 가이드

- ‘갱년기 여성건강’에 도움을 줄 수 있음’ 편 -

2015. 12.



식품의약품안전평가원
NATIONAL INSTITUTE OF FOOD AND DRUG SAFETY EVALUATION

지침서·안내서 제·개정 점검표

명칭	건강기능식품 기능성 평가 가이드_갱년기 여성건강에 도움	
아래에 해당하는 사항에 체크하여 주시기 바랍니다.		
등록대상 여부	☐ 이미 등록된 지침서·안내서 중 동일·유사한 내용의 지침서·안내서가 있습니까?	☐ 예 ☒ 아니오
	☞ 상기 질문에 '예'라고 답하신 경우 기존의 지침서·안내서의 개정을 우선적으로 고려하시기 바랍니다. 그럼에도 불구하고 동 지침서·안내서의 제정이 필요한 경우 그 사유를 아래에 기재해 주시기 바랍니다. (사유 :)	
	☐ 법령(법·시행령·시행규칙) 또는 행정규칙(고시·훈령·예규)의 내용을 단순 편집 또는 나열한 것입니까?	☐ 예 ☒ 아니오
	☐ 단순한 사실을 대외적으로 알리는 공고의 내용입니까?	☐ 예 ☒ 아니오
	☐ 1년 이내 한시적 적용 또는 일회성 지시·명령에 해당하는 내용입니까?	☐ 예 ☒ 아니오
	☐ 외국 규정을 번역하거나 설명하는 내용입니까?	☐ 예 ☒ 아니오
	☐ 신규 직원 교육을 위해 법령 또는 행정규칙을 알기 쉽게 정리한 자료입니까?	☐ 예 ☒ 아니오
☞ 상기 사항 중 어느 하나라도 '예'에 해당되는 경우에 지침서·안내서 등록 대상이 아닙니다. 지침서·안내서 제·개정 절차를 적용하실 필요는 없습니다.		
지침서·안 내서 구분	☐ 내부적으로 행정사무의 통일을 기하기 위하여 반복적으로 행정사무의 세부기준이나 절차를 제시하는 것입니까? (공무원용)	☐ 예(☞지침서) ☒ 아니오
	☐ 대내외적으로 법령 또는 고시·훈령·예규 등을 알기 쉽게 풀어서 설명하거나 특정한 사안에 대하여 식품의약품안전처의 입장을 기술하는 것입니까? (민원인용)	☒ 예(☞안내서) ☐ 아니오
기타 확인 사항	☐ 상위 법령을 일탈하여 새로운 규제를 신설·강화하거나 민원인을 구속하는 내용이 있습니까?	☐ 예 ☒ 아니오
	☞ 상기 질문에 '예'라고 답하신 경우 상위법령 일탈 내용을 삭제하시고 지침서·안내서 제·개정 절차를 진행하시기 바랍니다.	
상기 사항에 대하여 확인하였음.		
2017 년 6 월 1 일		
담당자 확 인(부서장)		구 태 현 오 금 순

이 안내서는 기능성 평가에 대하여 알기 쉽게 설명하거나 식품의약품안전처의 입장을 기술한 것입니다.

본 안내서는 대외적으로 법적 효력을 가지는 것이 아니므로 본문의 기술방식(‘~하여야 한다’ 등)에도 불구하고 민원인 여러분께서 반드시 준수하셔야 하는 사항이 아님을 알려드립니다. 또한 본 안내서는 2015년 12월 31일 현재의 과학적·기술적 사실 및 유효한 법규를 토대로 작성되었으므로 이후 최신 개정 법규 내용 및 구체적인 사실관계 등에 따라 달리 적용될 수 있음을 알려드립니다.

※ “민원인 안내서”란 대내외적으로 법령 또는 고시·훈령·예규 등을 알기 쉽게 풀어서 설명하거나 특정한 사안에 대하여 식품의약품안전처의 입장을 기술하는 것(식품의약품안전처 지침서 등의 관리에 관한 규정 제2조)

※ 본 안내서에 대한 의견이나 문의사항이 있을 경우 식품의약품안전평가원 식품위해평가부 영양기능연구팀으로 문의하시기 바랍니다.

전화번호: 043-719-4416

팩스번호: 043-719-4420

제.개정 이력

연번	제개정번호	승인일자	주요내용
1	B1-2015-1-008	2015.12.31.	제정
2	안내서-0131-01	2017. 6. 1.	「식약처 지침서등의 관리에 관한 규정」에 따른 등록번호 일괄 정비 (규제개혁담당관실-3761호, 2017.5.16.)

목 차

* 약어	1
I. 서론	3
II. 일반적 사항	3
1. 개요	3
2. 보건학적 중요성	11
III. 기능성 시험방법	12
1. 바이오마커의 선정	12
2. 바이오마커의 측정 방법	14
IV. 참고문헌	23

약 어

AU	Arbitrary unit
BDI	Beck depression inventory
CMI	Cornell Medical Index
DXA	Double X-ray energy Absorptiometry
E(-)	Reduced by estrogen
E(+)	Increased by estrogen
eNOS	Endothelial nitric oxide synthase
EPM	Elevated plus maze test
ERK	Extracellular signal-regulated kinase
ER α	Estrogen receptor- α
ER β	Estrogen receptor- β
FP	Fluorescence polarization
FSH	Follicle stimulating hormone
GABA	γ -aminobutyric acid
GM-CSF	Granulocyte macrophage colony-stimulating factor
GPR30	G protein-coupled receptor 30
IL-1	Interleukin-1
IL-6	Interleukin-6
KI	Kupperman index
LH	Luteinizing hormone
M-CSF	Macrophage colony-stimulating factor
MENQOL	Menopause-specific Quality of Life questionnaire
MQOL	Menopause Quality of Life Scale
MRS	Menopause Rating Scale
NO	Nitric oxide
OPG	Osteoprotegerin
PGE2	Prostaglandin-E2
PGWB	Psychological General Well-Being Index
RANKL	Receptor activator of nuclear factor kappa-B ligand
RT-PCR	Reverse transcription polymerase chain reaction
STAI	State-Trait Anxiety Inventory

TGF- β	Transforming growth factor- β
TNF- α	Tumor necrosis factor- α
TPH	Tryptophan hydroxylase
TPO	Thyroid peroxidase
TSH	Thyroid-stimulating hormone
UQOL	Utian Quality of Life Scale
WHQ	Women's Health Questionnaire

I

서론

이 가이드라인은 건강기능식품 기능성원료를 개발하는 연구자 및 영업자에게 기능성(갱년기 여성 건강에 도움)에 대한 바이오마커 등의 정보를 제공함으로써 산업체의 기능성원료 연구개발에 적정을 기하고 효율성을 높이고자 작성되었다.

II

일반적 사항

1. 개요

가. 여성의 갱년기

(1) 폐경

폐경이란 난소 기능이 점차적으로 저하되어 월경이 끝나는 것을 말하며, 무월경이 12개월간 지속되었을 때를 폐경이라고 한다. 폐경의 원인으로는 노화로 인한 난소 기능의 감소, 수술, 약물복용 등이 있으며, 노화로 인한 폐경이 가장 높은 비중을 차지하고 있다. 평균적으로 폐경이 되는 연령은 우리나라의 경우 49.7세, 외국의 경우 51세이며, 폐경의 시기는 유전적 요인에 의해 결정된다고 알려져 있다.

(2) 폐경 주변기(perimenopause) 또는 폐경 이행기(menopausal transition)

난소의 기능 저하로 인해 난포가 고갈되어 나타나는 폐경은 갑자기 나타나는 것이 아니라, 폐경이 되기 전 폐경 주변기(perimenopause) 또는 폐경 이행기(menopausal transition)를 거치게 되는데 이 시기에는 난소 기능이 감소하면서 월경주기가 불규칙해지고 에스트로젠(estrogen)이 감소하고 난포 자극호르몬(follicle stimulating hormone)이 증가하는 등의 호르몬 변화가 폐경의 주요한 신호로 나타난다.

(3) 갱년기

폐경 이행기, 폐경, 폐경 이후의 시기를 모두 포함하여 갱년기라고 하며, 이 시기에는 여성호르몬이 변화하는데 특히 여성호르몬인 에스트로겐의 수준이 감소하게 되는 것이 특징이다. 또한 이러한 호르몬의 변화와 함께 다양한 갱년기 증상을 경험할 수 있으며, 개인에 따라 경험하는 증상의 종류, 중증도, 기간에는 차이가 있다.

가장 대표적인 갱년기 증상으로는 비뇨생식기 증상인 질 건조증(vaginal dryness)이 있으며, 대표적인 혈관운동 증상인 안면 홍조(hot flush)는 갱년기 여성이 병원을 찾는 주요한 원인이라고 알려져 있다. 또한 수면 장애, 우울, 불안 등의 정신·심리적인 증상이 나타날 뿐만 아니라, 심혈관 질환 및 골다공증 등의 만성질환의 위험성이 폐경이 됨에 따라 증가하는 것으로 보고되고 있다.

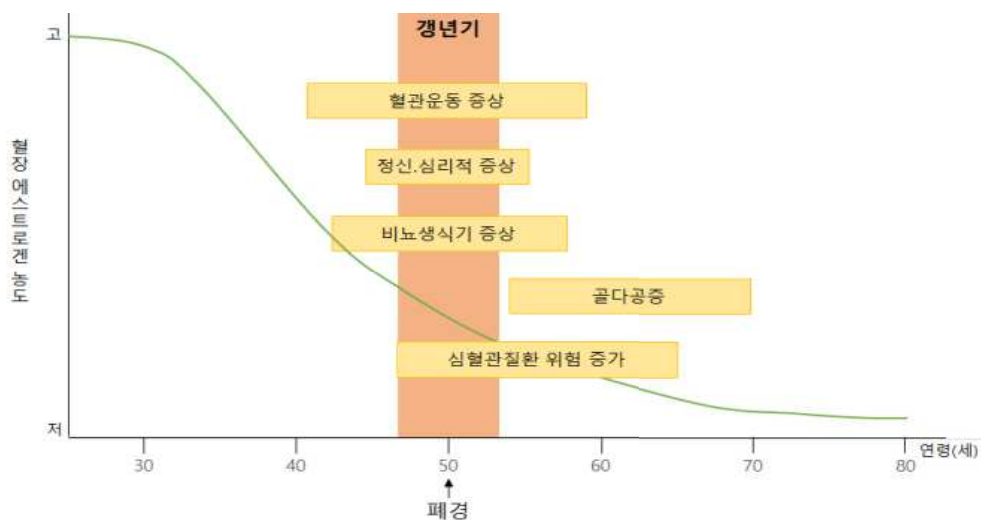


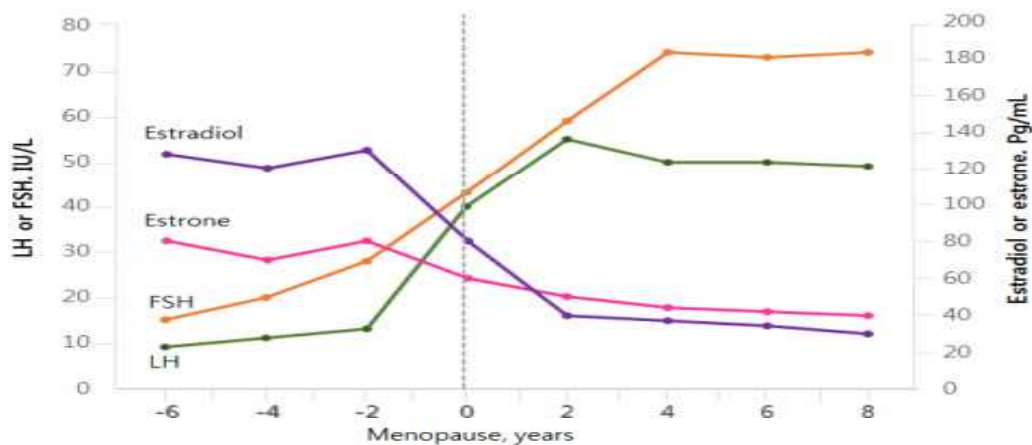
그림 1. 연령에 따른 폐경기 증상

나. 갱년기 여성 관련 인자

갱년기 이전의 여성에서 에스트로겐은 난포자극호르몬(follicle stimulating hormone)과 황체형성호르몬(luteinizing hormone)에 의해 분비가 조절된다. 시상하부(hypothalamus)에서 생식샘자극호르몬분비호르몬

(gonadotropin-releasing hormone)이 분비되면, 뇌하수체 전엽에서는 생식샘자극호르몬(gonadotropins)인 난포자극호르몬(follicle stimulating hormone)과 황체형성호르몬(luteinizing hormone)이 합성, 분비되도록 자극된다. 여성의 난소에서 황체형성호르몬(luteinizing hormone)은 난포막세포(theca cell)에 작용하여 안드로젠을 분비시키며, 안드로젠은 과립막세포(granulosa cell)로 확산된다. 난포자극호르몬(follicle stimulating hormone)은 난포(follicle)를 성장시키는 주요한 작용을 하며, 과립막세포(granulosa cell)에 작용하여 안드로젠을 에스트로젠(에스트라디올, 에스트론)으로 전환시켜 분비하도록 한다.

갱년기에는 난소에서 난포의 고갈로 인해 에스트로젠(에스트라디올, 에스트론)의 분비가 감소하게 되는데, 에스트론의 감소율은 에스트라디올보다 작다. 또한, 에스트로젠 수준이 감소하면서 시상하부-뇌하수체 축의 음성 피드백(negative feedback) 기전에 의해 난포자극호르몬(follicle stimulating hormone)과 황체형성호르몬(luteinizing hormone)의 분비가 증가하는 것이 특징이다.



FSH, follicle stimulating hormone; LH, luteinizing hormone

그림 2. 갱년기의 주요 호르몬 변화

[출처: Modified from Overlie et al. *Acta Obstet Gynecol Scand* 84(3):281-5, 2005]

에스트로겐 신호전달은 에스트로겐 수용체를 매개하여 일어나는데, 에스트로겐 수용체에는 핵에 위치하고 있는 에스트로겐 수용체- α (estrogen receptor- α)와 에스트로겐 수용체- β (estrogen receptor- β), 세포막에 위치한 GPR30(G protein-coupled receptor 30)이 있다. 에스트로겐 수용체의 분포는 조직에 따라 다르며 다양한 조직에 분포되어 있다 (표 1). 따라서 갱년기에 에스트로겐이 감소하면서 에스트로겐 수용체가 분포되어 있는 다양한 조직에서 증상들이 나타나게 되는 것이다.

표 1. 에스트로겐 수용체의 분포

에스트로겐 수용체의 종류	조직 내 분포
에스트로겐 수용체- α	자궁, 부고환, 뼈, 유방, 간, 신장, 백색지방조직(white adipose tissue), 전립선, 난포막세포(theca cell), 난소 간질세포(interstitial cell), 고환 라이디히세포(Leydig cell), 뇌(편도(amygdala), 분계섬유줄(stria terminalis), 중심회백질, 시각교차앞구역)
에스트로겐 수용체- β	장, 고환, 골수, 혈관 내피, 폐, 방광, 전립선 상피, 난소 과립막세포(granulosa cell), 뇌(편도(amygdala), 분계섬유줄(stria terminalis), 솔기핵(raphe nuclei))
GPR30 (G protein- coupled receptor 30)	부신수질(adrenal medulla), 신우(renal pelvis), 난소, 뇌(소뇌, 해마, 시상하부, 같은겉질(isocortex), 청반(locus coeruleus), 다리뇌핵(pontine nuclei), 시각교차앞구역, 척수삼차신경핵 등)

(1) 비뇨생식기 위축(Urogenital atrophy)

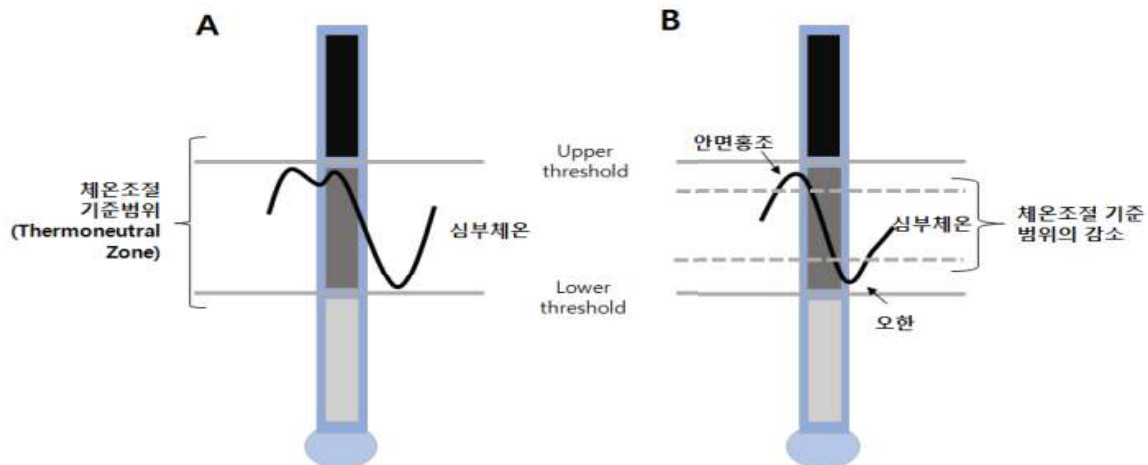
비뇨생식기 관련 증상들은 갱년기에 나타나는 일반적인 증상으로, 갱년기 여성의 50% 이상이 경험한다고 한다. 비뇨생식기 증상들은 삶의 질에 영향을 줄 수 있는 다양한 증상들을 동반할 수 있다.

비뇨생식기(질, 요도) 전반에는 에스트로겐과 프로게스테론 수용체가 분포되어 있으며, 갱년기의 호르몬 변화에 민감하게 반응하게 된다. 갱년기의 비뇨생식기에서 나타나는 특징적인 변화들은 상피 두께가 얇아지고, 혈관분포가 감소하고, 근육 부피가 감소하는 것이다. 따라서 질 건조증, 가려

움증, 성교통, 배뇨통, 야뇨증, 급뇨, 방광염 재발, 요실금 등의 증상이 나타나게 된다.

(2) 혈관 운동 증상(Vasomotor symptom)

혈관 운동 증상은 폐경 여성의 75%가 경험한다고 알려져 있으며, 주로 폐경 이행기 또는 폐경 초기에 나타나는 증상이다. 대부분의 여성이 1-2년 내외로 경험하나, 10년 이상 증상이 지속되기도 한다. 혈관운동증상의 대표적인 증상인 안면홍조(hot flush)는 얼굴·목·가슴 부위의 피부가 갑자기 붉게 변하면서 전신의 불쾌한 열감과 발한이 동반되는 것을 말한다. 안면홍조의 발생 빈도, 지속시간, 중증도는 사람에 따라 다양하며 예측이 불가능하다. 갱년기와 관련되어 수면 중에 과도하게 땀을 흘리는 야간발한(night sweat)이 나타날 수 있다. 이러한 안면홍조와 야간 발한은 수면 패턴을 방해하고 일상생활을 변화시켜 피로를 증가시키고 삶의 질을 감소시킨다고 한다.



A, 정상적인 체온조절; B, 체온조절 기능 이상

그림 3. 갱년기 체온조절 기준범위의 변화

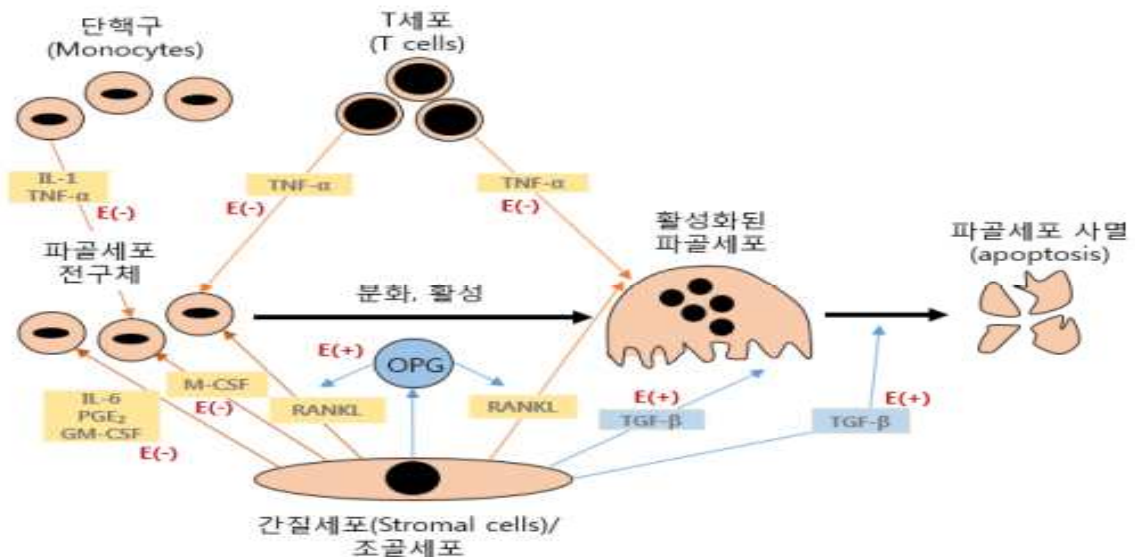
[출처: Deecher DC and Dorries K. *Arch Womens Ment Health* 10:247-257, 2007]

갱년기에 나타나는 혈관운동증상은 갱년기의 호르몬 변화에 의해 시상하부에서 체온조절의 기준 범위(thermoneutral zone)가 좁아짐으로써 심부

체온이 조금만 상승해도 혈관운동 증상이 나타난다는 가설이 가장 널리 알려져 있다. 이외에도 에스트로겐 수준의 감소로 인해 혈관의 탄력성이 감소하여 내부 체온 변화에 대한 피부 혈관 반응이 지연되어 나타나거나, 갱년기의 성호르몬의 변화는 뇌의 신경전달물질(neurotransmitter)에 영향을 줌으로써 열 조절 시스템을 변화시킨다는 가설도 있다.

(3) 골다공증

골다공증은 골량이 감소하고 골의 미세구조적인 변화가 나타나 작은 충격에도 쉽게 골절이 되는 대사성 질환이다. 폐경기의 에스트로겐 결핍은 골 손실을 가속화시킨다고 알려져 있으며, 에스트로겐 요법은 골다공증성 골절의 위험을 감소시킨다고 한다.



E(-), reduced by estrogen; E(+), increased by estrogen; IL-1, interleukin-1; IL-6, interleukin-6; TNF-α, tumor necrosis factor-α; PGE₂, prostaglandin-E₂; GM-CSF, granulocyte macrophage colony-stimulating factor; M-CSF, macrophage colony-stimulating factor; RANKL, receptor activator of nuclear factor kappa-B ligand; OPG, osteoprotegerin

그림 4. 에스트로겐의 골 흡수 억제 기전

[출처: Modified from Riggs BL. *J Clin Invest* 106(10):1203-4, 2000]

에스트로겐은 골 흡수(bone resorption)를 억제한다고 알려져 있는데, 골수에서 파골세포 전구체의 양을 증가시켜 골 흡수를 증가시키는 염증성 사이토카인, 즉 IL-1, IL-6, TNF- α , GM-CSF(granulocyte macrophage colony-stimulating factor), M-CSF(macrophage colony-stimulating factor), 프로스타글란틴-E2(prostaglandin-E2)를 감소시킨다. 그리고 에스트로겐은 TGF- β (transforming growth factor- β)를 증가시켜 파골세포의 활성을 낮추고 세포 사멸(apoptosis)를 유도하며, 조골세포에서 오스테오프로테그린(osteoprotegerin) 분비를 증가시켜 RANKL(receptor activator of nuclear factor kappa-B ligand)을 무력화시키는 역할을 한다.

(4) 심혈관계질환

여성의 심혈관계질환의 유병률은 폐경 이전에는 남성보다 낮으나, 폐경 이후로 점점 증가하여 남성의 심혈관계질환 유병률에 근접하게 된다고 한다. 많은 관찰연구에서 여성호르몬인 에스트로겐의 심혈관계질환 예방 효과를 확인할 수 있었으며, 갱년기의 에스트로겐 감소는 심혈관질환의 주요 위험 요인으로 여겨지고 있다.

에스트로겐은 혈관내피세포(vascular endothelial cell)에 존재하는 에스트로겐 수용체를 통해 내피 산화질소 합성효소(endothelial nitric oxide synthase)를 활성화시킴으로써 일산화질소(nitric oxide)를 생성시켜 혈관 평활근세포를 이완시키고 혈소판의 활성을 억제한다. 또한 여러 연구에서 에스트로겐은 혈중 HDL 콜레스테롤 수준을 증가시키고, LDL 콜레스테롤 및 중성지질을 감소시킨다는 것이 보고되어 있어, 혈중 지질 수준을 조절함으로써 심혈관질환의 위험을 낮춘다. 그리고 에스트로겐은 혈액 응고와 섬유소용해(fibrinolysis)를 조절하며, 항산화제처럼 작용하여 LDL 콜레스테롤의 산화를 억제하는 작용을 한다.

(5) 심리적 증상

갱년기에는 우울, 기억력 상실, 과민반응(irritability), 집중력 저하, 피로,

자신감 상실 등의 다양한 심리적 증상이 나타난다고 알려져 있으나, 이러한 증상들과 에스트로겐 결핍과의 연관성을 뒷받침할 수 있는 연구 결과는 아직 부족하다.

또한, 에스트로겐은 세로토닌(serotonin)을 포함하는 신경전달물질(neurotransmitter)들에 영향을 준다고 알려져 있다. 폐경에 따른 에스트로겐 감소는 세로토닌의 분비를 감소시키는데, 뇌 세로토닌 수준 감소는 우울증의 원인으로 알려져 있다. 세로토닌은 신경조절물질(neuromodulator)로서의 역할도 하는데, 흥분성 신경전달물질인 글루타메이트(glutamate)의 효과를 증대시키고, 카테콜라민(catecholamine)에 대한 민감성을 증가시킨다.

그러나, 여성에게 폐경은 생식능력이 끝난다는 생리학적인 현상을 의미할 뿐만 아니라 여성으로 하여금 젊음과 여성성을 상실한다는 심리학적인 현상을 의미하기도 한다. 따라서 심리적인 증상은 에스트로겐의 결핍으로만 설명되지는 않는다.

2. 보건학적 중요성

여성의 갱년기에는 난소의 기능저하로 인해 특히 에스트로겐 수준이 감소한다. 체내 에스트로겐 수준 감소와 함께 다양한 갱년기 증상이 나타나는데, 대표적인 것으로 안면 홍조, 질 건조증이 있고, 수면 장애, 우울, 불안 등의 심리적 증상, 심혈관질환 및 골다공증 등의 만성질환 위험이 증가된다. 갱년기 여성의 50% 이상이 경험한다고 알려져 있는 비뇨생식기 위축은 질 상피 두께 등이 얇아져서 질 건조증, 가려움증 등의 증상을 유발한다. 또한 폐경 여성의 75%가 경험한다고 알려져 있는 혈관운동 증상 중 특히 안면홍조는 대부분의 여성이 1-2년 내외로 경험하나, 10년 이상 증상이 지속되기도 한다. 폐경기의 에스트로겐 결핍은 골 손실을 가속화시킨다고 알려져 있으며, 또한 여러 연구에서 에스트로겐은 혈중 HDL 콜레스테롤 수준을 증가시키고, LDL 콜레스테롤 및 중성지질을 감소시킨다는 것이 보고되어 있어, 혈중 지질 수준을 조절함으로써 심혈관질환의 위험을 낮출 수도 있다. 그리고 에스트로겐은 혈액 응고와 섬유소용해(fibrinolysis)를 조절하며, 항산화제처럼 작용하여 LDL 콜레스테롤의 산화를 억제하는 작용을 한다. 폐경에 따른 에스트로겐 감소는 세로토닌의 분비를 감소시키는데, 뇌 세로토닌 수준 감소는 우울증의 원인으로 알려져 있다. 이러한 다양한 갱년기 증상들은 갱년기에 속해있는 여성의 삶의 질을 저하시키는 역할을 하므로 섭취한 식품 등을 통해 이들 증상들을 적절히 관리하는 것이 중요하다.

III 기능성 시험 방법

1. 바이오마커의 선정

갱년기 여성건강 기능성을 확인하기 위한 시험관시험, 동물시험 및 인체적용 시험의 바이오마커는 아래의 표를 참고할 수 있다.

구 분	바이오마커	측정 가능한 연구유형		
		시험관	동물	인체
에스트로겐 수용체 활성화	에스트로겐 수용체- α , β 활성화 및 단백질 발현(Estrogen receptor- α , β activation/protein expression)	O	O	
	ESR1, pS2 mRNA expression	O		
	AKT, Extracellular signal-regulated kinase(ERK) 단백질 발현		O	
	Ligand-binding	O		
비뇨기계의 변화	질 각질화 시험(Vaginal cornification)		O	
	질 성숙 지수(Vaginal maturation index)			O
	질 pH			O
신경전달 물질	세로토닌(Serotonin)		O	
	노르에피네프린(Norepinephrine)		O	
혈관운동 증상	피부 멜라닌 홍반			O
	피부 표면 온도		O	O
	피부 수분			O
	피부 혈류량			O
심혈관 건강	혈관 이완(Endothelin-1, 산화질소(Nitric oxide, NO), Endothelial nitric oxide synthase (eNOS) 등)	O	O	O
	혈중 지질 수준(중성지방, 총콜레스테롤, LDL 콜레스테롤, HDL 콜레스테롤, 유리지방산 등)		O	O

골대사	골 흡수(Deoxypyridinoline, pyridinoline, type 1 collagen cross-linked telopeptide (NTX, CTX) 등)		O	O
	골 형성(Osteocalcin, alkaline phosphatase 등)	O	O	O
주관적 평가지표 (임상증상)	쿠퍼만 갱년기 지수(Kupperman index, KI)			O
	갱년기 정도 평가지수 (Menopause Rating Scale, MRS)			O
	갱년기 삶의 질 평가(Menopause-specific Quality of Life questionnaire, MENQOL)			O
	여성 건강 지수 (Women's Health Questionnaire, WHQ)			O
	갱년기 증상 척도(Greene Climacteric Scale)			O
	갱년기 삶의 질 척도 (Menopause Quality of Life Scale, MQOL)			O
	Utian 삶의 질 평가 (Utian Quality of Life Scale, UQOL)			O
	전반적인 심리적 건강 지수(Psychological General Well-Being Index, PGWB)			O
	안면홍조 점수(Hot flush score)			O
	안면홍조 정도(100mm Hot flush VAS)			O
	발한의 정도(100mm Sweating VAS)			O
	안면홍조 1회 지속시간			O
	Beck 우울 척도 (Beck depression inventory, BDI)			O
	Cornell Medical Index(CMI) health questionnaire			O
	상태-특성 불안 척도(State-Trait Anxiety Inventory score, STAI score)			O
안전성 평가지표	에스트라디올(Estradiol, E ₂), 난포자극호르몬(Follicle stimulating hormone, FSH), 황체형성호르몬 (Luteinizing hormone, LH)		O	O

2. 주요 바이오마커의 측정방법

가. 에스트로겐 수용체 활성(Estrogenic receptor activity)

(1) 에스트로겐 수용체- α , β 활성화 및 단백질 발현 (Estrogen receptor- α , β activation / protein expression)

시험물질의 에스트로겐 활성(estrogenic activity)을 평가하기 위하여 에스트로겐 수용체의 활성화나 단백질 발현을 측정한다. 에스트로겐 수용체는 척추동물의 핵 속에 존재하는데, 두 가지 주요 subtype인 ER α 와 ER β 가 있다. 에스트로겐과 이들 에스트로겐 수용체 간의 상호작용은 에스트로겐-반응(estrogen-responsive) 유전자의 전사에 영향을 준다. 난소 절제 등으로 에스트로겐 분비가 감소한 갱년기 동물에서 에스트로겐 없이도 수용체를 활성화시키는 작용을 확인하는 것이 일반적이다. 세포실험은 에스트로겐 수용체가 많이 분포되어 있는 조직의 확립된 세포주인 MCF-7 cell(유방암 세포), Ishikawa cell(자궁내막암세포), SaOS-2 cell(골육종세포)을 사용하는 것이 일반적이다. 이들 세포에 시험물질을 처리했을 때 수용체를 활성화 시키는지를 알아볼 수 있고, 이를 통해 유전자 전사활성을 평가할 수 있다. 또한 세포실험이나 동물시험에서 Western blotting 방법으로 ER α , ER β 의 단백질 발현을 측정하거나 reverse transcription polymerase chain reaction(RT-PCR) 방법으로 mRNA 수준을 측정할 수 있다.

(2) ESR1, pS2 mRNA expression

ESR1, pS2는 에스트로겐 수용체에 의해 발현이 증가되는 에스트로겐-반응 유전자(estrogen-responsive gene) 유전자로서 MCF-7 세포(human breast cell line) 등에 시험물질을 처리한 후 RT-PCR을 통해 이러한 유전자의 mRNA 수준 변화를 분석하여 시험물질이 에스트로겐 활성(estrogenic activity)을 나타내는지 평가할 수 있다.

(3) AKT, Extracellular signal-regulated kinase(ERK) 단백질 발현

AKT나 ERK는 세포 표면의 수용체로부터 받은 신호를 세포 핵 속

DNA로 전달하는 역할을 하는 단백질들이다. 이들 단백질들이 에스트로겐 수용체 signaling에서도 관여하므로 단백질 발현 측정을 통해서 에스트로겐 수용체 활성화를 확인할 수 있다. 시험동물의 자궁조직에서 Western blotting 방법으로 측정할 수 있다.

(4) Ligand-binding

시험물질의 ER α 나 ER β 에 대한 결합친화력(binding affinity)을 측정하여 시험물질이 estrogen과 유사한 활성을 갖는지 간접적으로 확인하는 방법이다. 전통적인 에스트로겐 수용체 결합 실험(ER binding assay)은 방사능 리간드(ligand)의 교체(displacement) 능력을 통해서 결합력을 측정하고 'fluorescence polarization(FP) method' 와 같은 방법은 고친화력 형광 리간드 교체 능력을 통해서 결합력을 측정한다.

나. 비뇨기계의 변화(Urogenital system)

(1) 질 각질화 시험(Vaginal cornification)

동물의 질벽을 면봉으로 문질러 질 상피 세포를 슬라이드 글라스(slide glass)에 도포하고 염색하여 백혈구(leukocyte cells), 유핵세포(nucleated cells), 각화 상피세포(cornified cells)의 수를 측정하여, 각화 상피세포의 비율을 구한다. 질 점막 세포 중의 각화 상피세포의 비율이 높다는 것은 질 각질화 수준이 감소하였고 질 점막이 유연하다는 것을 의미한다.

(2) 질 성숙 지수(Vaginal maturation index)

폐경 후 감소하는 혈중 에스트로겐 농도는 비뇨생식기에도 영향을 주어, 질 점막의 발적, 탄력성 소실, 주름의 소실, 세포구성의 변화, 질 내 산도의 증가를 가져오는 비뇨생식기 위축증을 유발한다. 질 상피의 두께와 혈류가 감소하여 건조해지고, 얇아지며, 창백해지고, 질 상피의 성숙도가 떨어져 미성숙한 세포가 더 많아지게 된다. 질 상피세포는 세포들의 모양에 따라 부기세포(parabasal cell), 중간세포(intermediate cell), 표면세포(superficial

cell)로 이루어져 있는데, 질 성숙 지수는 각 세포의 핵분율을 통해 계산되는 값이다. 질 성숙 지수가 낮을 경우 질이 위축되어 있을 가능성이 있으며, 이 때 보통 부기세포와 중간세포의 분율이 높다. 여러 연구들에서 연령이 증가될수록 폐경기간이 길수록 성숙지수가 낮은 것으로 보고되고 있다. 폐경으로 인한 에스트로겐 감소에 대해서 에스트로겐을 통한 치료 시(에스트로겐 효과) 표면세포, 중간세포가 유의하게 증가하고, 부기세포는 유의하게 감소한다.

(3) 질 pH

에스트로겐 감소로 인해 질 위축이 되면서 질 내 산도도 산성에서 알칼리성으로 변하게 된다. 질 내 산도는 질 내 상피세포의 상태를 평가하고 에스트로겐 치료의 효과를 관찰하는 데 매우 유용한 도구이다. 질 내 산도의 정상화는 잠재적으로 감염과 자극 증상을 감소시킨다.

다. 신경전달물질(Neurotransmitter)

(1) 세로토닌(Serotonin)

세로토닌(serotonin)은 뇌, 내장조직, 혈소판, 비만세포 등에 들어있는 신경전달물질로서 세로토닌 활성 감소는 우울증의 원인으로 알려져 있다. 혈중 에스트로겐 감소는 세로토닌의 활성을 감소시킴으로써 갱년기 우울증을 일으킨다. 세로토닌의 활성은 동물의 뇌에서 측정하는데, 뇌를 관류고정, 후고정, 냉동보관 등의 과정을 거쳐 절편을 만든 후 면역조직화학법(immunohistochemistry)을 통해 중뇌(midbrain)의 봉선핵(raphe nucleus), 해마(hippocampus) 등의 부위에서 세로토닌 합성효소인 tryptophan hydroxylase(TPH)나 5-hydroxytryptamine(serotonin, 5-HT)의 발현정도(양성세포수)를 비교하거나 중뇌나 해마 등의 뇌조직을 떼어내어 Western blotting 분석 방법으로 단백질 발현을 비교할 수 있다.

(2) 노르에피네프린(Norepinephrine)

여성호르몬인 에스트로젠은 노르에피네프린의 농도와 신경전달 물질의 수용체를 증가시키는 것으로 알려져 있는데, 에스트로젠의 감소되는 갱년기에는 노르에피네프린 감소가 유발될 수 있다. 노르에피네프린의 감소는 우울증의 원인 중 하나로 제시되고 있어 갱년기 동물모델에서 뇌에서의 노르에피네프린 수준을 측정하기도 한다. 시험동물의 뇌조직을 적출하여 대뇌피질(frontal cortex), 선조체(corpus striatum), 시상하부(hypothalamus), 해마조직(hippocampus)으로 구분하고, 이들 분리된 뇌조직 균질현탁액(homogenate)을 원심분리 한 후 상층액 중 노르에피네프린과 에피네프린 함량을 고성능 액체크로마토그래피(high performance liquid chromatography, HPLC)를 이용하여 정량할 수 있다.

라. 혈관운동 증상(Vasomotor symptom)

안면 홍조는 갱년기에 나타나는 대표적인 혈관운동 증상으로 피부 표피 모세혈관의 충혈로 인해 피부가 붉게 변하는 홍반이 나타나고, 피부혈류량이 증가하며, 피부온도가 상승하게 되면서 피부 수분이 감소하게 된다. 따라서 혈관운동 증상의 변화를 확인하기 이들 지표를 평가할 수 있다.

(1) 피부 멜라닌 홍반

멜라닌 홍반은 'mexameter' 등의 기기 탐침을 얼굴 미간 정중앙에 접촉시켜 멜라닌 양과 홍반 양을 측정하고 홍반지수(erythema index)를 기록한다. 단위는 임의단위(arbitrary unit, AU)이며 붉은 정도가 강할수록 홍반지수는 상승한다.

(2) 피부 표면 온도

인체적용시험에서 'skin thermometer' 등의 기기를 이용하여 피부 표면 온도를 측정할 수 있으며, 적외선 감지 센서를 얼굴 미간 정중앙 부위 피부에 접촉시켰을 때의 온도를 섭씨 단위(°C)로 표시한다. 동물실험에서는 rat 꼬리의 피부 표면 온도를 적외선 온도계를 사용하여 측정하기도 한다.

(3) 피부 수분

피부 수분은 'corneometer' 등을 이용하여 얼굴 미간 정중앙 부위에 측정기를 접촉하여 나타나는 수분 값을 기록한다. 단위는 임의단위(AU)이며 발한량이 클수록 수치는 상승하게 된다.

(4) 피부혈류량

'Laser doppler perfusion imager' 등을 이용하여 이마 정중앙 부위 2 × 2 cm의 면적부위의 혈류량을 측정할 수 있다. 단위는 임의단위(AU)이며 혈류량이 많을수록 수치는 증가한다.

마. 심혈관 건강

에스트로젠은 혈관을 이완시키고 혈중지질을 감소시키는 작용을 하며, 갱년기에 여성의 심혈관계질환 유병률의 증가는 에스트로젠 수준의 감소와 연관이 있는 것으로 알려져 있다. 이에 따라 갱년기 여성의 심혈관 건강을 측정하는 지표로서 혈중 총콜레스테롤(total cholesterol), HDL-콜레스테롤, VLDL-콜레스테롤, LDL-콜레스테롤, 중성지방 수준을 측정할 수 있으며, endothelin-1, 산화질소(nitric oxide, NO), endothelial nitric oxide synthase(eNOS) 등의 혈관이완 지표를 측정하기도 한다.

바. 골대사

폐경은 골다공증의 주요 위험인자로 폐경 이후 5-7년에는 골 손실이 가속화되는 것으로 알려져 있다. 에스트로젠은 골 흡수를 억제하는 작용을 하는데 갱년기에 에스트로젠 분비가 감소하면서 골 손실이 증가하게 된다. 골대사 지표는 골 흡수 지표와 골 형성 지표가 있으며 골밀도보다 변화가 빨라 골절위험의 예측, 치료 반응의 모니터에 사용된다. 갱년기 여성의 경우 골 흡수 지표가 골 형성 지표 보다 크게 증가되는 것이 일반적이다. 골 흡수 지표는 파골세포가 뼈를 갉아먹을 때, 나오는 지표로 deoxypyridinoline, pyridinoline, type 1 collagen cross-linked telopeptide(NTX, CTX) 등이 있

다. 골 형성 지표로는 osteocalcin, alkaline phosphatase 등을 측정한다. 골밀도(Bone Mineral density)를 재는 방법은 여러 가지가 있으나 이중 선 에너지 흡수법(Double X-ray energy Absorptiometry, DXA)이 가장 많이 사용되고 있다.

사. 주관적 평가지표(Questionnaire)

(1) 쿠퍼만 갱년기 지수(Kupperman index, KI)

대표적인 갱년기 증상을 점수화하여 갱년기 장애의 정도 및 특징을 파악하는 설문도구로서 안면홍조, 감각이상(손발 저림), 불면증, 신경과민, 우울증, 현기증, 피로감, 관절통이나 근육통, 두통, 가슴두근거림 그리고 의주감(피부에 개미가 기는 느낌, 근질근질함)의 11가지 갱년기 증상에 대해 평가한다. 각 증상에 대해서 0점(증상없음)에서 3점(몹시 괴롭다)의 4점 척도로 점수화하고, 안면홍조는 4점의 가중치, 감각이상(손발 저림), 불면증, 신경과민은 2점의 가중치, 나머지는 1점의 가중치를 두어 총 51점으로 이루어진다. 단, 질 건조감(vaginal dryness), 성욕 감소 등의 갱년기 증상을 묻는 문항이 빠져 있다는 제한점이 있으며, 이에 따라 질 건조감과 관련한 문항을 추가하여 사용하는 경우도 있다.

(2) 갱년기 정도 평가지수(Menopause Rating Scale, MRS)

갱년기 여성의 삶의 질을 평가하는 도구로 심리적 증상, 신체 증상, 비뇨생식기 증상의 3개 영역, 11개 문항으로 구성되며 각 문항에 대해서 0점(없음)에서 4점(매우 심함)의 점수로 평가한다. 문항수가 적고, 세밀하지 못하여 객관적인 판단이 어려울 수 있다는 단점이 있다.

(3) 갱년기 삶의 질 평가(Menopause-specific Quality of Life questionnaire, MENQOL)

갱년기 여성의 삶의 질을 평가하는 도구로 혈관운동 증상(vasomotor domain), 심리사회적 증상(psychosocial domain), 신체적 증상(physical dimension), 성적 증상(sexual domain)의 4가지 영역, 총 29문항으로 이루어

어져 있다. 증상을 1점(없다)에서 8점(너무 괴롭다)까지의 8점 척도로 점수화 하여 점수가 높을수록 삶의 질이 낮은 것으로 판단한다.

(4) 여성 건강 지수(Women's Health Questionnaire, WHQ)

폐경 후기와 폐경 주위기 여성들이 경험하는 심리적, 신체적 증상을 평가하는 도구로 6개 영역, 25문항(신체화 증상-7문항, 혈관운동증상-2문항, 성행동-3문항, 수면장애-3문항, 우울감-6문항, 불안감/두려움-4문항)으로 이루어져 있으며, 0-3점의 4점 척도로 점수화하고, 영역별 점수가 높을수록 증상이 심한 것을 의미한다.

(5) 갱년기 증상 척도(Greene Climacteric Scale)

갱년기의 총체적 증상을 측정하는 도구로 심리적 증상, 신체 증상, 혈관 운동 증상의 3개 영역, 21개 문항에 대해서 0점(증상 전혀 없음)에서 4점(매우 심함)의 점수로 평가한다.

(6) 갱년기 삶의 질 척도(Menopause Quality of Life Scale, MQOL)

폐경기 여성에 대한 건강 관련 삶의 질 평가도구로 에너지(energy), 수면(sleep), 식욕(appetite), 인지능력(cognition), 감정(feelings), 상호관계(interactions), 증상의 정도(symptoms impact)의 7개 영역, 48개 항목에 대해 1점(전혀 그렇지 않다)에서 6점(항상 그렇다)까지의 6점 척도로 점수화한다.

(7) Utian 삶의 질 평가(Utian Quality of Life Scale, UQOL)

폐경기와 관련한 삶의 질 평가 도구로 2 페이지로 이루어지며 첫 번째 페이지에서 23개 문항에 대해서 '전혀 그렇지 않다' 1점 - '매우 그렇다' 5점의 5점 척도로 응답한다. 두 번째 페이지에서 23개 문항을 4개 영역, 즉 일(occupational), 건강(health), 감정(emotional), 성(sexual)으로 나누어 점수를 요약한다.

(8) 전반적인 심리적 건강 지수(Psychological General Well-Being Index, PGWB)

개인이 느끼는 웰빙(well-being)이나 고통(distress)의 정도를 측정하는 도구로 삶의 질과 관련된 불안(anxiety), 활력(vitality), 우울(depressed mood), 자기조절(self-control), 안녕감(positive well-being), 일반적 건강(general health)의 6개 영역, 22개 문항에 대해서 0-5점 점수화하며, 점수를 합한 값이 PGWBI 점수(0-110점)가 된다. 문항에 대한 점수가 0점이면 삶의 질이 '낮은' 또는 '나쁜' 상태이고, 5점으로 갈수록 삶의 질이 '높은' 또는 '좋은' 상태임을 의미한다.

(9) 안면홍조 점수(Hot flush score)

안면홍조 정도를 측정하는 방법으로 안면홍조 횟수(빈도)와 강도를 곱한 값이다. 점수가 높을수록 인지한 홍조의 정도가 심하다. 횟수는 하루 동안 발생하는 홍조 평균 횟수를 주간과 야간으로 나누어 기록하며, 강도는 '약한(mild)', '중간정도의(moderate)', '심한(severe)', '매우 심한(very severe)'의 4단계로 구분하여 각 1, 2, 3, 4점으로 점수화한다.

(10) 안면홍조 정도(100 mm Hot flush VAS)

안면홍조의 정도를 측정하는 방법으로 최근 일주일간 느낀 안면홍조 정도를 100 mm 직선에 표시하게 한 후 표시된 지점에 해당하는 수치를 자로 재어 기록한다. 0 mm(안면홍조 없음) 100 mm(안면홍조가 심하며, 견딜 수 없을 정도)까지 표시하며 점수가 높을수록 안면홍조 정도가 심한 것을 의미한다.

(11) 발한의 정도(100 mm Sweating VAS)

안면홍조 시 수반되는 발한의 정도를 측정하는 방법으로 최근 일주일간 느낀 발한 정도를 100 mm 직선에 표시하게 한 후 표시된 지점에 해당하는 수치를 자로 재어 기록한다. 0 mm(안면홍조에 수반되는 발한 정도 없음)에서 100 mm(발한이 심하며, 견딜 수 없을 정도)까지 점수화하며, 점수가 높을수록 발한 정도가 심한 것을 의미한다.

(12) 안면홍조 1회 지속시간

최근 일주일간 경험한 안면홍조 시 평균 몇 분간 지속되었는지를 평가한다.

(13) Beck 우울 척도(Beck depression inventory, BDI)

가장 널리 사용되는 우울 증상 평가 도구로 건강한 사람이나 정서장애(emotional disorder)로 진단받은 사람 모두를 대상으로 사용 가능하며, 21개 항목, 0-3점의 4점 척도로 점수화한다. 점수가 높을수록 우울 증상의 빈도와 증상이 심하다는 것을 의미한다.

(14) Cornell Medical Index(CMI) health questionnaire

의사의 개입 없이 개인에 대한 방대한 양의 의학적, 정신의학적 정보를 수집하는 도구이다. 4 페이지, 195 문항으로 구성된 상세한 의학적 인터뷰로서 심리학적 질문이 많이 포함되어 있다.

(15) 상태-특성 불안 척도(State-Trait Anxiety Inventory score, STAI score)

가장 잘 알려진 불안감(anxiety) 자가 측정 도구로 2가지 영역으로 구성되어, 첫 번째 영역의 20항목은 측정 당시의 불안감을 측정하고(state), 두 번째 영역의 20항목은 오래 계속되는 특징적(기질적) 수준의 불안감(trait)을 측정한다.

아. 안전성 평가지표

갱년기 증상 개선 효과를 확인하기 위한 연구에서는 다른 기능성 연구와 마찬가지로 안전성 평가를 위하여 일반적인 임상병리검사(혈액, 소변)를 실시하고 활력징후(체온, 맥박, 혈압 등), 알레르기 반응, 체중 변화 등의 이상반응을 확인하며, 또한 갱년기 기능성 원료의 작용 기전으로 인하여 아래와 같은 안전성 평가를 추가로 실시하는 것을 권장하고 있다.

안전성과 관련하여 내분비 기능에 미치는 영향을 측정한 연구들에서는 에스트라디올(estradiol), 난포자극호르몬, 황체형성호르몬 등이 변화가 없음을 확인할 필요가 있다.

1. Anagnostis A and Papadopoulos AI. Effects of a diet rich in sesame (*Sesamum indicum*) pericarp on the expression of oestrogen receptor a and oestrogen receptor b in rat prostate and uterus, *British Journal of Nutrition* 102:703-708, 2009
2. Andrikoula, M. and G. Prelevic. Menopausal hot flushes revisited. *Climacteric* 12(1):3-15, 2009
3. Archer, D. F., D. W. Sturdee, et al. Menopausal hot flushes and night sweats: where are we now? *Climacteric* 14(5): 515-528, 2011
4. Ascenzi P, Bocedi A, Marino M. Structure-function relationship of estrogen receptor alpha and beta: impact on human health. *Mol Aspects Med* 27(4):299-402, 2006
5. Brodman K, Erdmann AJ, Lorge I, Wolff HG, Broadbent TH. The cornell medical index-health questionnaireII. as a diagnostic instrument, *JAMA*.145(3):152-157, 1951
6. Bruce D, Rymer J. Symptoms of the menopause. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 23(1):25-32, 2009
7. Burger et al. Estrogen replacement enhances EDHF-mediated vasodilation of mesenteric and uterine resistance arteries: role of endothelial cell Ca^{2+} , *American journal of physiology endocrinology and metabolism* 296:pE503-512, 2009
8. Chang A, Kwak BY, Yi KT, Kim JS. The Effect of Herbal Extract (EstroG-100) on Pre-, Peri- and Post-Menopausal Women: A Randomized Double-blind, Placebo-controlled Study. *Phytother. Res* 26:510 - 516, 2012
9. Chilibeck PD, Cornish SM. Effect of estrogenic compounds (estrogen or phytoestrogens) combined with exercise on bone and muscle mass in older individuals. *Appl Physiol Nutr Metab* 33(1):200-212, 2008

10. Deecher, D. C. and K. Dorries. Understanding the pathophysiology of vasomotor symptoms (hot flushes and night sweats) that occur in perimenopause, menopause, and postmenopause life stages. Arch Womens Ment Health 10(6):247-257, 2007
11. Exercise for vasomotor menopausal symptoms (Review), The Cochrane Collaboration. 2007
12. Greathouse L, Bredfeldt T, Everitt JI. Environmental Estrogens Differentially Engage the Histone Methyltransferase EZH2 to Increase Risk of Uterine Tumorigenesis, Molecular Cancer Research 10:546-557, 2012
13. Harrison's principles of internal medicine. 18th ed./ editors, Dan L. Longo ... [et al.] New York : McGraw-Hill, 2012
14. Hunter MS. The women's health questionnaire (WHQ):frequently asked questions (faq), Health Qual Life Outcomes 41:1-5, 2003
15. Kim et al., Effects of tamoxifen on vaginal blood flow and epithelial morphology in the rat, BMC Womens Health 6(14), 2006
16. Kim HC, Kum EJ, Kwon DH, Lee HY. The effect of Pomegranate Extract on the menopausal syndromes, J. Exp. Biomed. Sci. 15:217-227, 2009
17. Lee KJ, Ji GE. The effect of fermented red ginseng on depression is mediated by lipids, Nutritional Neuroscience 17(1):7-15, 2014
18. Liu D and Bachmann KA. An Investigation of the Relationship Between Estrogen, Estrogen Metabolites and Blood Cholesterol Levels in Ovariectomized Rats, The journal of pharmacology and experimental therapeutics 286(1):561-568, 1998
19. Lloyd KB1, Hornsby LB. Complementary and alternative medications for women's health issues. Nutr Clin Pract 24(5):589-608, 2009
20. Mendelsohn, M. E. "Protective effects of estrogen on the

cardiovascular system." Am J Cardiol 89(12A): 12E-17E; discussion 17E-18E, 2002

21. Mueller SO. Overview of in vitro tools to assess the estrogenic and antiestrogenic activity of phytoestrogens, J Chromatogr B 777:155-165, 2002

22. Munro IC, Harwood M, Hlywka JJ, Stephen AM, Doull J, Flamm WG, Adlercreutz H. Soy isoflavones: a safety review. Nutr Rev 61(1):1-33, 2003

23. Parhizkar S, Latiff LA, Rahman SA, Dollah MA, Parichehr H. Assessing estrogenic activity of Nigella sativa in ovariectomized rats using vaginal cornification assay, African Journal of Pharmacy and Pharmacology 5(2):137-142, 2011

24. Riggs, B. L. "The mechanisms of estrogen regulation of bone resorption." J Clin Invest 106(10):1203-4, 2000

25. Shim MK, Lee YJ. Estrogen receptor is activated by Korean Red Ginseng in vitro but not in vivo, J Ginseng Res 36(2):169-175, 2012

26. Tobias, J. H. and J. E. Compston (1999). "Does estrogen stimulate osteoblast function in postmenopausal women?" Bone 24(2): 121-4.

27. TodeU T, Kikuchi Y, Hirata J, Kita T, Nakata H, Nagata I. Effect of Korean red ginseng on psychological functions in patients with severe climacteric syndromes, International Journal of Gynecology & Obstetrics 67:169-174, 1999

28. Zgang W, Yang J, Wang J, Xia P, Xu Y, Jia H, Chen Y. Comparative studies on the increase of uterine weight and related mechanisms of cadmium and p-nonylphenol, Toxicology 241:84-91, 2007

29. 김기진. 콩 단백질 섭취 및 트레이드밀 운동이 난소절제 흰 쥐의 신체구성, 혈중 대사변인, 에스트라디올 농도 및 에스트로겐 수용체 유전자 발현에 미치는 영향, 운동과학 21(2):243-253, 2012

30. 김정아, 김동철. 溫膽湯 加減方으로 증상 호전된 갱년기 증후군 환자 치험 4례, 대한한방부인과학회지 27(1):206-216, 2014

31. 김형준, 임강현, 김명희. 갱년기 여성 안면홍조의 주관적 측정과 객관적 측정의 상관성, 대한간호학회지 40(6):765-774, 2010
32. 박강인, 김진우, 박경선, 이진무. 단기 입원 프로그램 후 호전된 갱년기 환자의 상열감 및 발한과다에 대한 치험 1례, 대한한방부인과학회지 26(3):114-124, 2013
33. 안기훈, 이경옥, 박현태, 신정호, 허준용, 김영태, 김선행, 이규완, 김승희, 배춘식, 김 탁. 난소를 적출한 Rats에서 우울증, 불안장애, 식이섭취에 대한 석류추출물의 효과, 대한폐경학회지 16(1):39-45, 2010
34. 오기원. 에스트로겐과 심혈관질환. 대한내분비학회지 19(6):573-582, 2004
35. 오홍근, 김정훈, 신은혜, 강영례, 이봉근, 박상훈, 문대인, 권이성, 김영필, 최민휴, 김옥진, 박광현, 이학용. 도라지 추출물 연양갱이 β -amyloid에 의한 세포독성 및 Scopolamine에 의해 유도된 인지능 저하 동물 모델의 개선효과, Korean J. Plant Res, 26(4):417-425, 2013
36. 윤문희, 유성진, 김형준. 안면홍조 증상으로 치료 중인 갱년기 여성에서 안면홍조 점수와 Kupperman's Index, MENQOL, MRS과의 상관성 연구, 대한한방부인과학회지 24(1):087-098, 2011
37. 이규섭, 조정원, 강문규, 배현수, 김경수, 심인섭. 강제수영실험을 통한 연자육의 항우울 효과, 스트레스 연구 16(2):99-106, 2008
38. 이문수, 양재원, 고영훈, 조숙행. 우울증을 수반한 폐경 후기 여성에서 세로토인재흡수억제제와 단기순차병합 호르몬 대치요법 증강치료의 효과: 예비연구, 대한정신약물학회지 19(4):217-225, 2008
39. 이옥화, 김진경, 이한송이, 조여원. 중증도 갱년기 증상을 가진 폐경 후 여성에서 식품군별 섭취패턴에 따른 영양소 섭취상태, 식사의 질 및 삶의 질에 관한 연구, 대한지역사회영양학회지 17(1):69-80, 2012
40. 산부인과학 지침과 개요, 셋째판. 대한산부인과학회
41. 인체생리학, 양서원
45. 폐경 여성을 위한 지침서. 폐경기 건강. 대한폐경학회 지음. 제 4판. 2012

건강기능식품 기능성 평가 가이드

- ‘갱년기 여성건강에 도움을 줄 수 있음’ 편 -

발 행 인 : 손여원

편 집 위 원 장 : 서세정

편 집 위 원 : 구용의, 이화정, 오현숙, 최윤주, 권용관, 서일원,
오재명, 이진희, 신용운, 김민식, 황경미, 유광수,
구태현, 배윤영, 강윤정, 문명희, 임용래, 권혜진,
최문지

발 행 처 : 식품의약품안전평가원

발 행 일 : 2015. 12.

문 의 처 : 영양기능연구팀(043-719-4422)



식품의약품안전평가원

NATIONAL INSTITUTE OF FOOD AND DRUG SAFETY EVALUATION

식품의약품안전평가원 영양기능연구팀

충북 청주시 흥덕구 오송읍 오송생명2로 187 오송보건의료행정타운

TEL : 043) 719-4422 FAX : 043) 719-4420

www.mfds.go.kr

건강기능식품 기능성 평가 가이드

'갱년기 여성건강'에 도움을 줄 수 있음' 편