

발 간 등 록 번 호

안내서-0131-03

건강기능식품 기능성 평가 가이드

‘갱년기 여성건강에 도움을 줄 수 있음’ 편

2019. 6.



식품의약품안전처

식품의약품안전평가원

지침서·안내서 제·개정 점검표

명칭

건강기능식품 기능성 평가 가이드
(‘갱년기 여성건강에 도움을 줄 수 있음’편)

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·안내서 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. 2019년 6 월 일 담당자 확 인(부서장) 이 혜 영		

이 안내서는 건강기능식품 기능성 원료 평가에 대하여 이해를 돕고자, 현재의 과학기술 수준에서 일반적인 사항과 시험방법 등이 제시된 참고자료이며, 질병에 관련된 내용이 포함되는 경우 기능성에 대한 전반적인 이해를 돕기 위한 것이지, 질병의 치료 및 예방을 목적으로 기능성을 설명하는 것은 아닙니다.

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 2019년 6월 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 지침서등의 관리에 관한 규정 제2조)

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

전화번호: 043-719-4416, 4421, 4423, 4428, 4430

팩스번호: 043-719-4420

제·개정 이력

연번	제·개정번호	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.)
3	안내서-0131-02	2018.3.8	개정
4	안내서-0131-03	2019.6.	개정 (기능성 시험방법 등 업데이트)

CONTENTS

※ 건강기능식품의 기능성 개요	1
※ 약어	3
 I 서 론	4
 II 일반적 사항	4
1. 개요	4
2. 보건학적 중요성	13
 III 기능성 시험 방법	14
1. 바이오마커의 선정	14
2. 주요 바이오마커의 측정 방법	18
3. 시험 설계 시 고려사항	26
4. 안전성 평가지표	29
 IV 참고문헌	30

건강기능식품의 기능성 개요

□ 기능성 정의

건강기능식품법률 제3조(정의) : 기능성이란 인체의 구조와 기능에 대하여 영양소를 조절하거나 생리학적 작용 등과 같은 보건용도에 유용한 효과를 얻는 것을 말한다.

□ 기능성 구분

건강기능식품의 기능성은 3가지로 구분할 수 있다.

○ 건강기능식품의 기능성 구분

기능성 구분	기능성 내용	기능성을 가진 원료 또는 성분
영양소 기능	인체의 정상적인 기능이나 생물학적 활동에 대한 영양소의 생리학적 작용	영양소
생리활성 기능	인체의 정상기능이나 생물학적 활동에 특별한 효과가 있어 건강상의 기여나 기능 향상 또는 건강유지·개선을 나타내는 기능	기능성 원료
질병발생 위험감소 기능	질병의 발생 또는 건강상태의 위험감소와 관련한 기능	

□ 건강기능식품 기능성 원료의 기능성 내용과 인정기준

건강기능식품 기능성 원료의 기능성 내용과 인정기준은 다음과 같다.

○ 건강기능식품 기능성 원료의 기능성 내용과 인정기준

구분	기능성 내용	인정기준
질병발생 위험 감소 기능 ¹⁾	○○발생위험 감소에 도움을 줌	기반연구 자료를 통해 생리학적인 효과 또는 기전이 명확하게 입증되어야 하고 일관성 있는 바이오마커의 개선효과가 다수의 인체적용시험 (RCT)에서 확보되어야 함 ※ 질병 관련 바이오마커의 확인
생리활성 기능 ²⁾	○○에 도움을 줄 수 있음	기반연구 자료를 통해 기능성 있는 생리학적인 효과 또는 기전을 추측할 수 있어야 하고 일관성 있는 바이오마커의 개선효과가 최소 1건 이상의 인체적용시험(RCT)에서 확보되어야 함(추측 제안기전과 관련한 바이오마커가 기반연구시험과 인체적용시험에서 일관성 있게 확인되어야 함) ※ 생리활성 관련 바이오마커의 확인

- 1) 제출된 기능성 자료가 질병의 발생 위험 감소를 나타내며, 확보된 과학적 근거 자료의 수준이 상당한 과학적 합의(Significant Scientific Agreement)에 이를 수 있을 정도로 높을 경우 인정. 상당한 과학적 합의(Significant Scientific Agreement)란 성분 또는 원료와 건강효과 간의 상관성이 새로운 과학에 의해 뒤집어지지 않을 정도의 수준으로 관련 분야의 전문가들에 의한 만장일치에 가까운 합의 수준을 말함
- 2) 제출된 기능성 자료가 인체의 정상기능이나 생물학적 활동에 특별한 효과가 있어 건강상의 기여나 기능향상 또는 건강유지개선을 나타내는 경우 인정

약 어

AU	arbitrary unit
BDI	beck depression inventory
DXA	double X-ray energy absorptiometry
E(-)	reduced by estrogen
E(+)	increased by estrogen
eNOS	endothelial nitric oxide synthase
ERK	extracellular signal-regulated kinase
ER α	estrogen receptor- α
ER β	estrogen receptor- β
FP	fluorescence polarization
FSH	follicle stimulating hormone
GABA	γ -aminobutyricacid
GM-CSF	granulocyte macrophage colony-stimulating factor
GPR30	g protein-coupled receptor
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
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 식품의약품 안전처의 기능성(갱년기 여성건강에 도움을 줄 수 있음)에 대한 바이오마커 등의 정보를 제공함으로써 산업체의 기능성원료 연구개발에 적정을 기하고 효율성을 높이고자 작성되었다.

II

일반적 사항

1. 개요

가. 여성의 갱년기

갱년기 증상을 겪게 되는 여성들은 모든 신체 기관의 기능 쇠퇴와 노화를 겪게 되는 시기로서 호르몬 변화에 따른 폐경이라는 사건을 경험하게 된다. 호르몬의 변화는 자연적인 현상이지만 갱년기증후군이라는 신체적, 심리적인 문제를 갖게 한다. 또한 가정 내에서의 자녀와 자신들의 부모 세대 사이에서의 역할 변화, 사회 경제적 책임의 증가, 퇴직 등과 같은 사회적 역할의 변화를 갖게 되는 시기로서 인생의 새로운 전환기라고 할 수 있다.

우리나라 여성의 평균 폐경 연령은 49.7세로서 여성의 평균수명이 83.8세로 발표되고 있다. 이를 고려하면 여성들은 일생 중 30년 동안의 폐경상태로 살게 된다. 해마다 증가하고 있는 노인들의 평균수명을 감안한다면 이러한 중년의 갱년기 관련 증상은 여성의 중요한 건강문제라고 할 수 있다.

(1) 폐경기의 분류

난소기능의 퇴화는 35세 이후부터 시작되며 폐경은 월경이 완전히 정지 된 후 1년이 지난 시기부터 폐경(menopause)이라고 정의한다. 갱년기로의 전환 과정은 몇 년에 걸쳐 호르몬 변화를 포함하며, 폐경에 이르기까지의 시간을 의미하는 것으로 12개월 연속 생리를 하지 않은 경우 자연 폐경이라고 확정하게 된다. 폐경은 생리의 영구적인 끝으로서 여성에 있어 질병이 아닌 노화과정의 하나로 자연적으로 발생하거나, 수술, 화학 요법, 또는 방사선에 의해서도 발생할 수 있다. 여성호르몬의 점진적인 감소로 폐경기는 폐경전, 폐경, 폐경후의 기간을 갖게 되고 생리적, 심리적인 증상이 나타난다.

표 1. 여성들의 폐경기 분류

폐경기 분류	정의	증상
폐경이행기 (Premenopause, menopausal transition)	월경주기가 일반적으로 규칙적이고 지난 3개월 이내에 월경을 한 경우	에스트로겐저하 생리불순 안면홍조
폐경 (perimenopause)	월경주기가 불규칙적이고 최종 월경일이 12개월 이내인 경우	성선자극호르몬에 반응하는 난포의 고갈로 난포형성과 에스트로겐 생성 중단
폐경후 (postmenopause)	폐경이후의 시기로서 적어도 1년이상 월경이 없는 경우	난소기능이 정지된 상태 프로게스테론 생산 중단 안드로젠의 급격한 감소

자료: LeBoeuf 외, 1996; Barbo, 1987

(2) 갱년기의 호르몬 변화

폐경 이행기, 폐경, 폐경 이후의 시기를 모두 포함하여 갱년기라고 하며, 이 시기에는 여성 호르몬이 변화하는데, 특히 여성호르몬인 에스트로겐의 수준이 감소하게 되는 것이 특징이다 (그림 1).

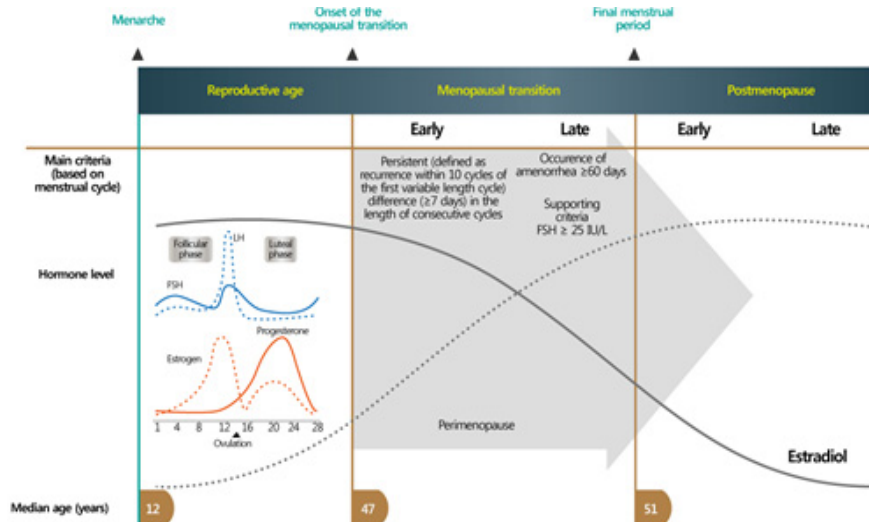


그림 1. 갱년기의 주요 호르몬 변화

[출처: Baker FC et al. Nature and Science of Sleep 10:73-95, 2018]

일반적으로 에스트로겐은 난포자극호르몬(follicle stimulating hormone, FSH)과 황체형성호르몬(luteinizing hormone, LH)에 의해 분비가 조절된다. 시상하부(hypothalamus)에서 생식샘자극호르몬(gonadotropin-releasing hormone, GnRH)이 분비되면, 뇌하수체 전엽에서는 생식샘자극호르몬(gonadotropins)인 난포자극호르몬과 황체형성호르몬이 합성, 분비되도록 자극된다. 여성의 난소에서 황체형성호르몬은 난포막 세포(theca cell)에 작용하여 안드로겐을 분비시키며, 안드로겐은 과립막세포(granulosa cell)로 확산된다. 난포자극호르몬은 난포(follicle)를 성장시키는 주요한 작용을 하며, 과립막세포에 작용하여 안드로겐을 에스트로겐(에스트라디올, 에스트론)으로 전환시켜 분비하도록 한다.

갱년기에는 난소에서 난포의 고갈로 인해 에스트로겐(에스트라디올, 에스트론)의 분비가 감소하게 되는데, 에스트론의 감소율은 에스트라디올보다 작다. 또한 에스트로겐 수준이 감소하면서 시상하부-뇌하수체 축의 음성피드백 기전에 의해 난포자극호르몬과 황체형성호르몬의 분비가 증가하는 것이 특징이다.

(3) 갱년기 증상

갱년기 호르몬의 변화와 함께 다양한 갱년기 증상을 경험할 수 있으며, 개인에 따라 경험하는 증상의 종류, 증정도, 기간에는 차이가 있다. 갱년기 장애는 정서적인 장애가 신체 증상으로 나타나지만 유기적 질병과는 상관이 없으며, 난소기능의 감소로 에스트로겐 호르몬 분비가 먼저 감소하게 되고, 프로게스테론도 감소하면서 나타나는 내분비적인 변화로서 여러 가지 증상이 복합적으로 나타나는 상태를 ‘갱년기 증후군’이라고 한다.

갱년기증후군 또는 폐경증후군은 안면 홍조, 사지통, 땀, 피곤, 두통, 현기증, 마비, 주의집중 결핍 등이 생리적으로 나타나고, 심리적으로 불안과 긴장, 불면증, 조울증, 슬픔과 우울증 등이 복합적으로 나타난다. 2010년도 국제여성건강연구회의 발표에 따르면 갱년기 여성들은 우울증이나 불안, 우울증이 결합된 불안 등의 영향으로 일반적인 심리장애를 겪고, 이후 65세 이상에서는 18%가 정신 질환도 동반하게 된다고 보고되었다. 이러한 심리적 불안과 복합된 우울증은 우울증 자체를 더 심화시키고, 자기평가, 예민한 신경, 쉽게 흥분하는 상태, 공황장애, 불면증, 부주의, 기억상실 등과 연관될 수 있다. 이러한 갱년기의 신체적, 정서적 상태는 건강의 심각한 위험요인이 될 수 있다.

우리나라 중년여성의 폐경기를 처음 맞이하는 기간에 나타나는 갱년기 증상은 아래의 표 2와 그림 2와 같이 매우 다양함을 보이고 있으며, 초기에는 안면홍조와 같은 증상을 경험하게 되지만 중기로 가면서 피부 위축, 골다공증과 같은 신체적인 영향이 심화되는 과정을 보인다. 또한 표 3과 같이 폐경증상 중 안면홍조, 근육관절통, 심계항진, 발한 등의 발현 빈도가 높고, 요실금, 성교통 및 성적 불쾌감 등의 증상도 발생한다.

표 2. 갱년기 증상(국내)

초기 증상	중기 증상
- 안면홍조 - 야간발한: 불면증, 피로감, 우울증 - 질위축증상: 분비액감소, 성교통, 출혈, 잦은 감염 - 요로계 문제: 요실금, 빈뇨, 감염	- 피부위축 - 피부건조 - 유방처짐 - 근육통 및 관절통
폐경에 의한 정신적 증상	폐경에 의한 만성적 위험
- 기억력 감소 - 우울증, 불안, 초조, 무력감	- 골다공증 - 심장질환위험

[출처: 산부인과 질환의 최신지견II, 2005]

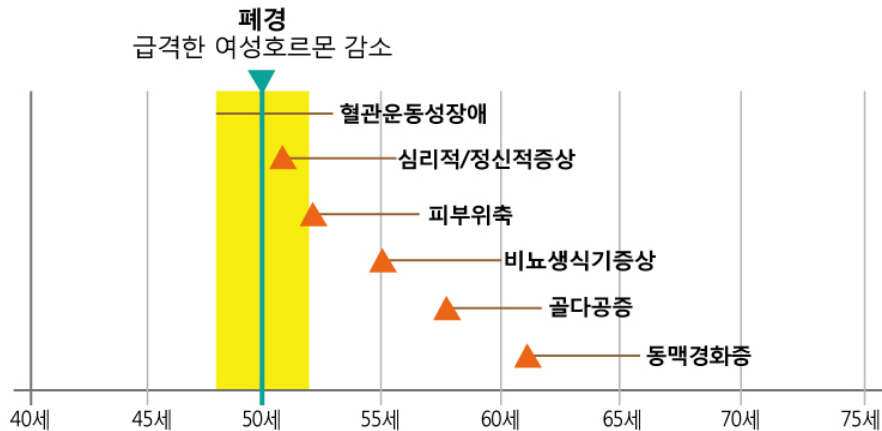


그림 2. 노화에 따른 갱년기 증상

[출처: 갱년기 관리의 최신 지견, 2006]

표 3. 폐경 증상의 발현율(국내)

증상	발현율(%)	증상	발현율(%)
안면홍조	61	근육관절통	46
심계항진	47	피부건조	35
발한	44	빈뇨	28
건망증	48	요실금	16
우울	39	성교통 및 성적불쾌감	22
불면증	28		

[출처: 폐경기 여성의 관리 I, 2007]

나. 갱년기 여성 건강의 주요 증상 및 조절 기전

갱년기 여성 건강의 주요 증상은 체내 에스트로겐 농도의 저하로 인해 발생하며, 에스트로겐 신호전달은 에스트로겐 수용체를 매개하여 일어난다. 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 4). 따라서 갱년기에 에스트로겐이 감소하면서 에스트로겐 수용체가 분포되어 있는 다양한 조직에서 증상들이 나타나게 되는 것이다.

표 4. 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), 난소질세포(interstitial cell), 고환 라이디히세포(Leydig cell), 뇌(편도(amygdala), 분계섬유줄(stria terminals), 중심회백질, 시각교차앞구역)
에스트로겐 수용체- β	장, 고환, 골수, 혈관 내피, 폐, 방광, 전립선 상피, 난소과립막세포(granulosa cell), 뇌(편도(amygdala), 분계섬유줄(stria terminals), 솔기핵(raphe nuclei))
GPR30 (G protein-coupled receptor 30)	부신수질(adrenal medulla), 신우(renal pelvis), 난소, 뇌(소뇌, 해마, 시상하부, 같은 겉질(isocortex), 청반(locus coeruleus), 다리뇌핵(pontine nuclei), 시각교차앞구역, 척수삼차신경핵 등)

(1) 비뇨생식기 위축(Urogenital atrophy)

비뇨생식기 관련 증상들은 갱년기에 나타나는 일반적인 증상으로, 갱년기여성의 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, 가려움증, 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 불편한 열감과 발한이 동반되는 것을 말한다. 안면 홍조의 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.

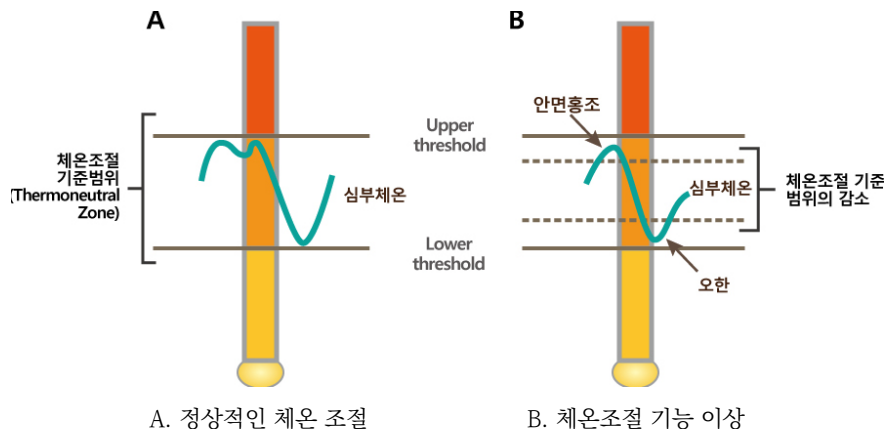


그림 3. 갱년기 체온조절 기준범위의 변화

[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 심부체온이 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(그림 3).

(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(그림 4).

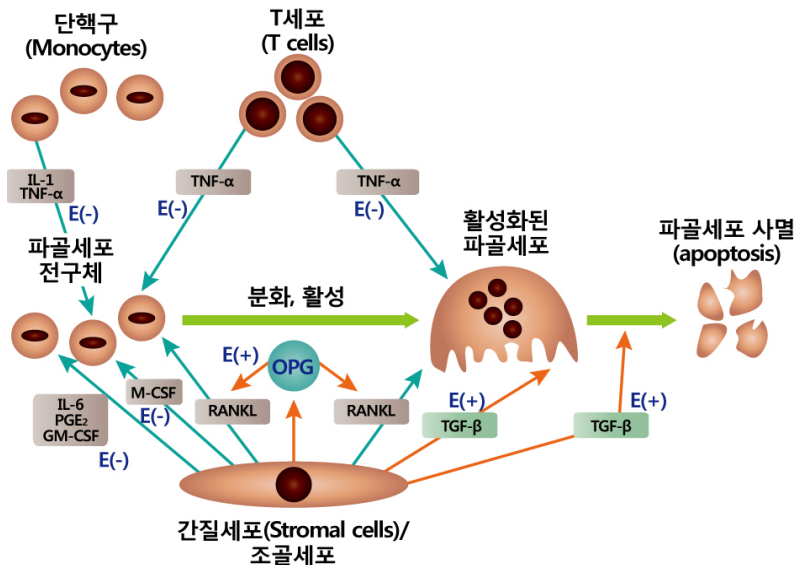


그림 4. 에스트로겐의 골 흡수 억제 기전

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

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

에스트로젠은 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 에스트로젠은 TGF- β (transforming growth factor- β)를 증가시켜 파골세포의 활성을 낮추고 세포 사멸(apoptosis)을 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 에스트로젠의 심혈관계질환 예방 효과를 확인할 수 있었으며, 갱년기의 에스트로젠 감소는 심혈관계질환의 주요 위험 요인으로 여겨지고 있다.

에스트로젠은 혈관내피세포(vascular endothelial cell)에 존재하는 에스트로젠 수용체를 통해 내피 산화질소 합성효소(endothelial nitric oxide synthase)를 활성화시킴으로써 산화질소(nitric oxide)를 생성시켜 혈관 평활근세포를 이완시키고 혈소판의 활성을 억제한다. 또한 여러 연구에서 에스트로젠은 혈중 HDL 콜레스테롤 수준을 증가시키고, LDL 콜레스테롤 및 중성지질을 감소시킨다는 것이 보고되어 있어, 혈중 지질 수준을 조절함으로써 심혈관계질환의 위험을 낮춘다. 그리고 에스트로젠은 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, 아직 명확한 기전은 불분명하다. 다만, 에스트로젠은 세로토닌(serotonin)을 포함하는 신경전달물질(neurotransmitter)들에 영향을 준다고 보고되고 있으며, 폐경에 따른 에스트로젠 감소는 세로토닌의 분비를 감소시키게 된다. 일반적으로 뇌의 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

가. 여성갱년기의 의의

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 비노생식기 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

가. 연구유형별 바이오마커

갱년기 여성건강 기능성을 확인하기 위한 시험관시험, 동물시험 및 인체적용시험의 바이오마커는 아래의 표 5를 참고할 수 있다.

표 5. 갱년기 여성건강 기능성을 확인하기 위한 연구유형별 바이오마커

구분	바이오마커 도메인	주요 바이오마커	측정 가능한 연구유형		
			in vitro	in vivo	Human
에스트로젠 활성	유전자/단백질 발현	에스트로겐수용체- α, β 활성화 및 단백질발현	○	○	
	에스트로젠 반응유전자	ESR1, pS2, mRNA expression	○		
	에스트로젠 신호전달	AKT, Extracellular signal-regulated kinase(ERK) 단백질발현		○	
		Ligand-binding	○		
비노기 계의 변화	질 상태변화	질 각질화 시험		○	
		질성숙지수			○
		질 pH			○
신경전 달물질	신경전달 물질	세로토닌		○	
		노르에피네프린		○	
심혈관 건강	혈관이완	Endothelin-1, 산화질소(NO), Endothelial Nitric Oxide Synthase(eNOS) 등	○	○	○
	혈중지질 수준	중성지방, 총콜레스테롤, LDL-콜레스테롤, HDL-콜레스테롤		○	○
골대사	골흡수	NTx, CTx 등		○	○
	골형성	오스테오칼신, 알칼리 인산분해효소 등	○	○	○
주관적 평가 지표	갱년기지수	Kupperman index(KI), Modified KI			○
		menopause Rating Scale(MRS)			○
		Menopause-Specific Quality of Life (MENQOL) score			○
		Women's Health Questionnaire(WHQ)			○
		Greene Climacteric Scale			○

구분	바이오마커 도메인	주요 바이오마커	측정 가능한 연구유형		
			in vitro	in vivo	Human
	안면홍조 척도	Menopause Quality of life scale (MQOL)			○
		안면홍조점수			○
		안면홍조 정도			○
		발한의 정도			○
		안면홍조 1회 지속시간			○
	우울/불안 척도	Beck 우울척도			○
		상태-특성불안척도(STAI score)			○
		Hospital Anxiety and Depression Scale			○
	수면의질	Athens Insomnia Scale			○
안전성 평가 지표		Sex hormones (E2, FSH, LH)		○	○
		Routine blood chemistry		○	○
		urine chemistry			○
		유방밀도(mammographic density)			○
		자궁내막의 두께			○

나. 바이오마커 설명

(1) 에스트로겐 활성

① 에스트로겐 수용체- α , β

에스트로겐 수용체는 척추동물의 핵 속에 존재하는데, 두 가지 주요 subtype인 ER α 와 ER β 가 있다. 체내 에스트로겐 농도 저하로 갱년기 여성 건강의 주요 증상이 발생하게 되므로 에스트로겐과 이들 에스트로겐 수용체 간의 상호작용은 에스트로겐반응(estrogen-responsive) 유전자 전사에 영향을 미치게 된다. 난소 절제 등으로 에스트로겐 분비가 감소한 갱년기 동물에서 시험물질을 이용하여 에스트로겐 없이도 수용체를 활성화시키는 작용을 확인하는 것이 지표가 된다.

② ESR1, pS2

ESR1, pS2는 에스트로겐 수용체에 의해 발현이 증가되는 에스트로겐-반응 유전자(estrogen-responsive gene) 유전자로서 에스트로겐 유사물질 민감성을 파악할 수 있는 지표이다.

③ AKT, ERK

AKT나 ERK는 세포 표면의 수용체로부터 받은 신호를 세포 핵 속 DNA로 전달하는 역할을 하는 단백질들이다. 에스트로겐 신호전달의 필수적인 지표가 된다.

④ Ligand-binding

시험물질이 에스트로겐 수용체에 대한 결합력을 평가하는 지표이다.

(2) 비노기계의 변화

① 질 각질화

비노생식기 전반에는 에스트로겐과 프로게스테론 수용체가 분포되어 있으므로 갱년기 호르몬 변화에 민감하게 반응한다. 호르몬 저하시 질 내 상피 두께가 얇아지면서 각질화 현상이 나타나게 된다.

② 질 성숙

폐경 후 감소하는 혈중 에스트로겐 농도는 비노생식기에도 영향을 주어, 질 점막의 발적, 탄력성 소실, 주름의 소실, 세포구성의 변화, 질 내 산도의 증가를 가져오는 비노생식기 위축증을 유발한다. 질 상피의 두께와 혈류가 감소하여 건조해지고, 얇아지며, 창백해지고, 질 상피의 성숙도가 떨어져 미성숙한 세포가 더 많아지게 된다.

③ 질 pH

에스트로겐 감소로 인해 질 위축이 되면서 질 내 산도도 산성에서 알칼리성으로 변하게 된다.

(3) 신경전달물질

① 세로토닌

세로토닌(serotonin)은 뇌, 내장조직, 혈소판, 비만세포 등에 들어있는 신경전달물질로서 세로토닌 활성 감소는 우울증의 원인으로 알려져있다. 혈중 에스트로겐 감소는 세로토닌의 활성을 감소시킴으로써 갱년기우울증을 일으킨다.

② 노르에피네프린

여성호르몬인 에스트로겐은 노르에피네프린의 농도와 신경전달 물질의 수용체를 증가시키는 것으로 알려져 있는데, 에스트로겐의 감소되는 갱년기에는 노르에피네프린 감소가 유발될 수 있다. 노르에피네프린의 감소는 우울증의 원인 중 하나로 제시되고 있어 갱년기 동물모델에서 뇌에서의 노르에피네프린 수준을 측정하기도 한다.

(4) 심혈관건강

① 혈관이완지표(산화질소, eNOS, endothelin-1 등)

에스트로젠은 혈관에 직접적으로 작용하여 내피의존성 혈관이완반응을 개선하고, 세포막에 존재하는 eNOS를 활성화시켜 내피유도성 이완인자인 산화질소 분비를 촉진시킨다. Endothelin-1은 혈관 내피세포에서 혈관 수축에 관여하는 인자이며, 혈관 중 산화질소와 상호작용을 한다. 에스트로젠 저하 시 endothelin-1의 수치가 능하게 되고, 내피 세포 기능 부전이나 죽상동맥경화증을 유도하게 된다.

② 혈중지질수준

혈중지질은 중성지방, 총콜레스테롤, LDL-콜레스테롤, HDL-콜레스테롤 등이 있으며, 에스트로젠은 혈중지질대사에 관여한다. 이에 에스트로젠 결핍시 지질 대사균형이 깨져 중성지방 및 LDL-콜레스테롤 수준이 증가하는 것으로 나타난다.

(5) 골대사

① NTx, CTx

갱년기 여성의 경우 골흡수 지표가 골 형성 지표보다 크게 증가되는 것이 일반적이다. 골 흡수 시 콜라겐 분자의 N-말단부와 C-말단부의 짧은 부분이 파골세포에 의해 분해되어 혈액 내로 방출된다. 짧은 절편 부위는 텔로펩티드를 형성하게 되고, N-텔로펩티드(NTx)와 C-텔로펩티드(CTx)가 있다.

② 오스테오칼신, 알칼리 인산분해효소 등

골 형성 지표로는 오스테오칼신과 알칼리 인산분해효소 등이 있다. 오스테오칼신은 뼈와 상이질에 특이성을 가지는 단백질로 조골세포에서 만들어지기 때문에 조골세포의 활동력을 알 수 있어 골 형성 정도를 반영해주는 좋은 단일지표이다. 알칼리 인산분해효소는 조골세포에서 생성되는 인자이며, 골 질환시 증가하는 지표이다.

(6) 주관적 평가 지표

갱년기 여성은 주관적인 심리사회적 증상 및 생리적 증상에 대한 호소가 매우 높다. 이에 검증된 주관적 평가지표를 사용하여 임상 지표로 널리 활용하고 있다.

2. 주요 바이오마커의 측정방법

가. 에스트로겐 활성(Estrogen 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. 또한 세포실험이나 동물실험에서 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

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)

질 상피세포는 세포들의 모양에 따라 부기세포(parabasal cell), 중간세포(intermediate cell), 표면세포(superficial cell)로 이루어져 있는데, 질 성숙 지수는 각 세포의 백분율을 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

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)

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)

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. 심혈관 건강

① 혈관이완지표(산화질소, eNOS, endothelin-1 등)

산화질소의 경우 세포, 동물에서 모두 측정가능하며, 시중에 상용화된 분석 키트를 이용하여 측정가능하다. 산화질소의 대사산물인 혈장 nitrite/nitrate를 측정하게 되며, 비색법으로 540nm에서 측정한다. eNOS의 경우 동물실험시 혈관 등을 이용하여 RNA를 추출하고, cDNA 합성 후 real time PCR로 정량한다. Endothelin-1는 세포, 동물 및 인체 혈액 및 소변을 이용하여 측정할 수 있으며, 상용화된 ELISA를 이용하여 450nm에서 측정한다.

② 혈중지질수준

혈장 지단백질 중 HDL은 dextran sulfate-MgCl₂ 침전법으로 분리하고, 혈장 총 콜레스테롤과 HDL 콜레스테롤 농도는 총 콜레스테롤 측정용 시액의 효소 시약과 반응시킨 후 500 nm에서 흡광도를 측정하여 각각의 표준곡선을 기준으로 농도를 계산한다. LDL 콜레스테롤 농도는 Friedewald 공식으로 계산한다.

$$\begin{aligned} \text{LDL 에스테르, mg/dL} &= \text{Total Chol.} - \text{HDL Chol.} - (\text{Triglyceride}/5) \\ (\text{by Fredwald formula}) \end{aligned}$$

마. 골대사

① NTx, CTx

NTx 및 CTx 측정은 상용화된 키트를 사용할 수 있으며, 제조사에 따라 프로토콜이 상이할 수는 있으나, 대표적으로는 항원을 96-well에 투입하고 sealing 하여 인큐베이션하여 CTx가 well에 흡착할 수 있도록 한다. 워싱과정을 거쳐 표준품과 대조군, 시험군 샘플을 투입하고, primary antibody와 secondary antibody를 순차적으로 반응시킨다. 최종 450nm에서 흡광도 값을 확인한다.

② 오스테오칼신, 알칼리 인산분해효소 등

혈장 오스테오칼신은 분석 시료에 따라 상용화된 키트를 이용하여 전기화학적발광면역 분석법(electrochemiluminescence immunoassay, ECLIA) 혹은 ELISA 방법으로 분석할 수 있다. 분석방법은 각 제조회사의 매뉴얼을 따르도록 한다. 혈중 알칼리 인산분해효소는 무색인 *p*-nitrophenyl phosphate(PNPP)가 알칼리 상황시 *p*-nitrophenol(황색)으로 변화되어 405nm에서 비색법으로 측정하는 원리로 분석한다.

바. 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 성욕 감소 등의 갱년기 증상을 묻는 문항이 빠져 있다는 제한점이 있으며, 이에 따라 질 건조감과 관련한 문항을 추가 하여 사용하는 경우도 있다.

표 6. 쿠퍼만 인덱스

No.	증상	건강상태정도				가중치
		없음	약간	보통	심함	
1	안면홍조	1	2	3	4	×4
2	발한	1	2	3	4	×2
3	불면증	1	2	3	4	×2
4	신경질	1	2	3	4	×2
5	우울증	1	2	3	4	×2
6	현기증(어지럼증)	1	2	3	4	×1
7	피로감	1	2	3	4	×1
8	두통	1	2	3	4	×1
9	관절/근육통	1	2	3	4	×1
10	가슴두근거림	1	2	3	4	×1
11	질 건조감	1	2	3	4	×1

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

갱년기 여성의 삶의 질을 평가하는 도구로 심리적 증상, 신체 증상, 비뇨 생식기 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.

표 7. MRS

No.	증상	건강상태정도				
		없음	약간	적당	심함	매우심함
1	안면홍조, 발한	0	1	2	3	4
2	가슴두근거림	0	1	2	3	4
3	불면증	0	1	2	3	4
4	우울증	0	1	2	3	4
5	신경질	0	1	2	3	4
6	공황상태	0	1	2	3	4
7	피로감(신체적/정신적)	0	1	2	3	4
8	성 관계 불편	0	1	2	3	4
9	배뇨이상	0	1	2	3	4
10	질 건조감	0	1	2	3	4
11	관절, 근육 불편감	0	1	2	3	4

(3) 갱년기 삶의 질 평가

(Menopause-specific Quality of Life questionnaire, MENQOL)

갱년기 여성의 삶의 질을 평가하는 도구로 혈관운동 증상(vasomotor domain), 심리 사회적 증상(psychosocial domain), 신체적 증상(physical dimension), 성적 증상(sexual domain)의 4가지 영역, 총 29문항으로 이루어져 있다. 증상을 1점(없다)에서 8점(너무 괴롭다)까지의 8점 척도로 점수화하여 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 점수화 하고, 영역별 점수가 높을수록 증상이 심한 것을 의미한다.

(5) 갱년기 증상 척도(Greene Climacteric Scale)

갱년기의 총체적 증상을 측정하는 도구로 심리적 증상, 신체 증상, 혈관운동 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) 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.

(8) 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.

(9) 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.

(10) 안면홍조 1회 지속시간

최근 일주일간 경험한 안면홍조 시 평균 몇 분간 지속되었는지를 평가한다.

(11) 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.

(12) 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.

(13) Athens Insomnia Scale(AIS)

수면의 질을 측정하기 위해 광범위하게 사용되는 도구로서 8가지 항목을 측정하게 되며, 5가지 항목은 야간 수면에 관련된 질문이며, 3가지 항목은 낮 시간 동안의 불편감(dysfunction)에 대해 0~3점의 4점 척도로 점수화 한다. 점수가 높을수록 불면 증상의 빈도와 증상이 심하다는 것을 의미하고, 통상 6점 이상을 불면증으로 진단한다.

ATHENS INSOMNIA SCALE

This scale is intended to record your own assessment of any sleep difficulty you might have experienced. Please, check (by circling the appropriate number) the items below to indicate your estimate of any difficulty, provided that it occurred at least three times per week during the last month.

- SLEEP INDUCTION** (time it takes you to fall asleep after turning-off the lights)

0	1	2	3
No problem	Slightly delayed	Markedly delayed	Very delayed or did not sleep at all
- AWAKENINGS DURING THE NIGHT**

0	1	2	3
No problem	Minor problem	Considerable problem	Serious problem or did not sleep at all
- FINAL AWAKENING EARLIER THAN DESIRED**

0	1	2	3
Not earlier	A little earlier	Markedly earlier	Much earlier or did not sleep at all
- TOTAL SLEEP DURATION**

0	1	2	3
Sufficient	Slightly insufficient	Markedly insufficient	Very insufficient or did not sleep at all
- OVERALL QUALITY OF SLEEP** (no matter how long you slept)

0	1	2	3
Satisfactory	Slightly unsatisfactory	Markedly unsatisfactory	Very unsatisfactory or did not sleep at all
- SENSE OF WELL-BEING DURING THE DAY**

0	1	2	3
Normal	Slightly decreased	Markedly decreased	Very decreased
- FUNCTIONING (PHYSICAL AND MENTAL) DURING THE DAY**

0	1	2	3
Normal	Slightly decreased	Markedly decreased	Very decreased
- SLEEPINESS DURING THE DAY**

0	1	2	3
None	Mild	Considerable	Intense

그림 5. Athens insomnia scale

[출처: Soldatos et al., J Psychosom Res. 55:263-267, 2002]

3. 시험 설계 시 고려사항

가. 시험관시험

(1) 시험계

시험물질의 에스트로겐 활성(estrogenic activity)을 평가하기 위하여 에스트로겐 수용체의 활성화나 단백질 발현을 측정한다. 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.

(2) 바이오마커

갱년기 여성건강 개선을 평가하기 위해 에스트로겐 활성, 혈관이완, 골형성등의 바이오마커들을 측정한다.

(3) 통계처리

시험결과는 대조군과 시험군을 통계적으로 비교하여 $p < 0.05$ 수준에서 유의성을 판정한다.

나. 동물시험

(1) 실험동물

에스트로겐 결핍 갱년기 동물 모델은 주로 난소가 적출된 설치류 모델이 주로 사용되고 있다.

(2) 시험설계

실험동물을 대상으로 식이에 혼합하여 시험물질을 공급하거나, 경구 투여할 수 있다.

(3) 바이오마커

혈액과 조직을 채취하여 에스트로겐 활성, 신경전달물질, 골 대사 등의 다양한 바이오마커를 측정할 수 있다.

(4) 통계처리

시험결과는 대조군과 시험군을 통계적으로 비교하여 $p < 0.05$ 수준에서 유의성을 판정한다.

다. 인체적용시험

(1) 시험대상

(가) 시험대상자(예시)

- 폐경 이행기(3개월 이상 생리가 없는 경우)
- FSH(Follicle stimulating hormone) 30 mIU/mL 초과인 경우
- 폐경(마지막 생리 후 1년 이상 경과)에 해당되는 만 40세~만 65세 여성
- KI(kupperman Index) 점수가 25 이상인 자
- KI 점수 25이하여도 임상적으로 갱년기 증상을 호소하는 경우
- 인체적용시험이 시작되기 전에 본 인체적용시험의 참여를 동의하고, 서면동의서(Informed consent form)에 서명한 자

(나) 대상자 제외기준(예시)

- 체질량지수(BMI : Body Mass Index)가 30 kg/m^2 초과인 여성
- 3개월 이내에 여성 호르몬 등의 호르몬 제제 또는 유사 호르몬제제(식물추출물 등)를 사용한 여성
- 자궁내막증식증, 자궁암, 자궁내막암, 유방암 또는 유방질환의증, 성호르몬 관련
- 암 등의 과거력이 있는 여성
- 자궁절제술을 받은자
- 최근 1년 이내 심한 편두통이 있거나, 혈전색전증, 뇌혈관질환, 심근경색, 불안정형 협심증을 진단 받았거나 관상동맥 성형술을 시행한 과거력이 있는 여성
- 우울증, 불안장애 등의 심한 정신 질환이 있거나, 현재 항우울제 등 정신신경계 약물을 복용 중인 여성
- 폐경 1년 이후 진단되지 않은 비정상 자궁출혈이 있는 여성
- 조절되지 않는 고혈압 환자(160/100 mmHg 이상, 시험대상자 10분 안정 후 측정기준)

- 혈당이 조절되지 않는 당뇨병 환자(공복혈당 180 mg/dL 이상 또는 3개월 이내에 당뇨로 인해 약제를 새로 시작하는 경우)
- TSH 0.1 μ U/mL 이하이거나, 10 μ U/mL 이상인 갑상선 질환자
- 약물이나 알코올 남용자
- ALT 또는 AST가 연구기관 정상 상한치의 3배를 초과하는 경우
- 혈청 Creatinine이 연구기관 정상 상한치의 2배를 초과하는 경우
- 3개월 이내에 갑상선 호르몬 제제, Clonidine, 항응고제 또는 항혈전제(Aspirin, Warfarin, Clopidogrel 등)를 사용한 자
- 1개월 이내에 여성 갱년기 관련 의약품 또는 건강기능식품을 복용한 자
- 비스포스포네이트(Bisphosphonate)제제 등 골다공증 치료제를 복용 또는 투여하고 있는 자
- 채식주의자
- 질식초음파로 두께가 >7 mm인 경우

(2) 시험설계

무작위배정, 위약대조연구(randomized, controlled trial; RCT)를 기본으로 한다.

(3) 바이오마커

여성 갱년기 건강과 관련된 심혈관건강지표, 골대사 지표, 주관적평가 지표 등 다양한 바이오마커를 측정할 수 있다.

(4) 통계처리

시험결과는 대조군과 시험군을 통계적으로 비교하여 $p < 0.05$ 수준에서 유의성을 판정한다.

4. 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 유방 X선 검사를 통한 유방밀도(mammographic density), 질 초음파 검사를 통한 자궁내막의 두께, 혈액학적 검사를 통한 에스트라디올(estradiol), 난포자극호르몬(FSH), 황체형성호르몬(LH) 등이 변화가 없음을 확인할 필요가 있다.

IV

참고문헌

1. 「건강기능식품 기능성평가 가이드」, 식품의약품안전처, 2018
2. 김기진. 콩 단백질 섭취 및 트레드밀 운동이 난소절제 흰 쥐의 신체구성, 혈중 대사변인, 에스트라디올 농도 및 에스트로겐 수용체 유전자 발현에 미치는 영향. 운동과학. 21(2):243-253, 2012
3. 김형준, 임강현, 김명희. 갱년기 여성 안면홍조의 주관적 측정과 객관적 측정의 상관성. 대한간호학회지. 40(6):765-774, 2010
4. 박강인, 김진우, 박경선, 이진무. 단기 입원 프로그램 후 호전된 갱년기 환자의 상열감 및 발한과 그에 대한 치험 1례. 대한한방부인과학회지. 26(3):114-124, 2013
5. 안기훈, 이경옥, 박현태, 신정호, 허준용, 김영태, 김선행, 이규완, 김승희, 배춘식, 김 탁. 난소를 적출한 Rats에서 우울증, 불안장애, 식이섭취에 대한 석류추출물의 효과.
6. 대한폐경학회지. 16(1):39-45, 2010
7. 오기원. 에스트로겐과 심혈관질환. 대한내분비학회지. 19(6):573-582, 2004
8. 오한진. 갱년기 관리의 최신 지견. 의사협회. 2005
9. 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
10. 윤문희, 유성진, 김형준. 안면홍조 증상으로 치료 중인 갱년기 여성에서 안면홍조 점수와 Kupperman's Index, MENQOL, MRS과의 상관성 연구. 대한한방부인과학회지. 24(1):087-098, 2011
11. 이규섭, 조정원, 강문규, 배현수, 김경수, 심인섭. 강제수영실험을 통한 연자육의 항우울 효과. 스트레스 연구. 16(2):99-106, 2008
12. 이문수, 양재원, 고영훈, 조숙행. 우울증을 수반한 폐경 후기 여성에서 세로토인 재흡수억제제와 단기순차병합 호르몬 대체요법 증강치료의 효과: 예비연구. 대한정신약물학회지. 19(4):217-225, 2008
13. 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
14. 차경봉. 산부인과질환의 최신지견. 메드라인. 2005
15. 폐경 여성을 위한 지침서. 폐경기 건강. 대한폐경학회 지음. 제 4판. 2012
16. Alder E. The Blatt-Kupperman menopausal index: a critique. Maturitas.

- 29(1):19-24, 1998
17. Anagnostis A, Papadopoulos AI. Effects of a diet rich in sesame (*Sesamum indicum*) pericarp on the expression of estrogen receptor α and oestrogen receptor b in rat prostate and uterus. *British J of Nutr.* 102:703-708, 2009
 18. Andrikoula M, Prelevic G. Menopausal hot flushes revisited. *Climacteric.* 12:3-15, 2009
 19. Archer DF, Sturdee DW, et al. Menopausal hot flushes and night sweats: where are we now?. *Climacteric.* 14: 515-528, 2011
 20. Ascenzi P, Bocedi A, Marino M. Structure-function relationship of estrogen receptor alpha and beta: impact on human health. *Mol Aspects Med.* 27:299-402, 2006
 21. Baker FC, de Zambotti M, Colrain IM, Bei B. Sleep problems during the menopausal transition: prevalence, impact, and management challenges. *Nat Sci Sleep.* 10:73-95, 2018
 22. Brodman K, Erdmann AJ, Lorge I, Wolff HG, Broadbent TH. The cornell medical index-health questionnaireII. as a diagnostic instrument. *JAMA* 145:152-157, 1951
 23. Bruce D, Rymer J. Symptoms of the menopause. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 23:25-32, 2009
 24. Burger et al. Estrogen replacement enhances EDHF-mediated vasodilation of mesenteric and uterine resistance arteries: role of endothelial cell Ca^{2+} . *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 296:pE503-512, 2009
 25. 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.* 26:510516, 2012
 26. 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.* 33:200-212, 2008
 27. 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.* 10:247-257, 2007

28. 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
29. Harrison's principles of internal medicine. 18th ed./ editors, Dan L. Longo [et al.] New York : McGraw-Hill, 2012
30. Hunter MS. The women's health questionnaire (WHQ):frequently asked questions (faq). *Health Qual Life Outcomes*. 41:1-5, 2003
31. Kim NN, Stankovic M, Armagan A, Cushman TT, Goldstein I, Traish AM. Effects of tamoxifen on vaginal blood flow and epithelial morphology in the rat. *BMC Womens Health*. 6:14-23, 2006
32. 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
33. Kitanohara M, Yamamoto T, Masunaga S, Ohishi M, Komatsu Y, Nagase M. Effect of porcine placental extract on the mild menopausal symptoms of climacteric women. *Climacteric*. 20(2):144-150, 2017
34. Lalert L, Kruevaisayawan H, Amatyakul P, Ingkaninan K, Khongsombat O. Neuroprotective effect of Asparagus racemosus root extract via the enhancement of brain-derived neurotrophic factor and estrogen receptor in ovariectomized rats. *J Ethnopharmacol*. 225:336-341, 2018
35. Lambert MNT, Thorup AC, Hansen ESS, Jeppesen PB. Combined Red Clover isoflavones and probiotics potentially reduce menopausal vasomotor symptoms. *PLoS One*. 12(6):e0176590, 2017
36. Lee KJ, Ji GE. The effect of fermented red ginseng on depression is mediated by lipids. *Nutr Neurosci*. 17:7-15, 2014
37. Liu D and Bachmann KA. An Investigation of the Relationship Between Estrogen, Estrogen Metabolites and Blood Cholesterol Levels in Ovariectomized Rats. *J Pharmacol Exp Ther*. 286:561-568, 1998
38. Lloyd KB, Hornsby LB. Complementary and alternative medications for women's health issues. *Nutr Clin Pract*. 24:589-608, 2009
39. Mendelsohn ME. Protective effects of estrogen on the cardiovascular system. *Am J Cardiol* 89(12A): 12E-17E; discussion 17E-18E, 2002
40. Mueller SO. Overview of in vitro tools to assess the estrogenic and antiestrogenic

- activity of phytoestrogens. J Chromatogr B. 777:155-165, 2002
41. Munro IC, Harwood M, Hlywka JJ, Stephen AM, Doull J, Flamm WG, Adlercreutz H. Soy isoflavones: a safety review. Nutr Rev. 61:1-33, 2003
 42. Parhizkar S, Latiff LA, Rahman SA, Dollah MA, Parichehr H. Assessing estrogenic activity of *Nigella sativa* in ovariectomized rats using vaginal cornification assay. Afr J Pharm Pharmacol. 5:137-142, 2011
 43. Riggs, BL. The mechanisms of estrogen regulation of bone resorption. J Clin Invest. 106:1203-4, 2000
 44. Santoro N. Perimenopause: From Research to Practice. J Womens Health (Larchmt). 25(4):332-9, 2016
 45. Shim MK, Lee YJ. Estrogen receptor is activated by Korean Red Ginseng in vitro but not in vivo. J Ginseng Res. 36:169-175, 2012
 46. Soldatos CR, Dikeos DG, Paparrigopoulos TJ. The diagnostic validity of the Athens Insomnia Scale. J Psychosom Res. 55:263-267, 2002
 47. Steels E, Steele ML, Harold M, Coulson S. Efficacy of a Proprietary *Trigonella foenum-graecum* L. De-Husked Seed Extract in Reducing Menopausal Symptoms in Otherwise Healthy Women: A Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Study. Phytother Res. 31(9):1316-1322, 2017
 48. Tobias JH, Compston JE. Does estrogen stimulate osteoblast function in postmenopausal women?. Bone. 24(2):121-4, 1999
 49. 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. Int J Gynaecol Obstet. 67:169-174, 1999
 50. Wang X, Zhang N, Huo Q, Sun M, Lv S, Yang Q. Huaier aqueous extract suppresses human breast cancer cell proliferation through inhibition of estrogen receptor α signaling. Int J Oncol. 43:321-8, 2013
 51. Zhang F, Chen Y, Long J, Dong L, Wang Y, Chen Y. Effect of n-3 and n-6 polyunsaturated fatty acids on lipid metabolic genes and estrogen receptor expression in MCF-7 breast cancer cells. Clin Lab. 61(3-4):397-403, 2015
 52. 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

건강기능식품 기능성 평가 가이드(민원인 안내서) - ‘갱년기 여성건강에 도움을 줄 수 있음’ 편 -

발 행 인 : 이동희

편 집 위 원 장 : 황인균

편 집 위 원 : 이혜영, 권용관, 허수정, 서은채, 국주희, 김준영,
이미영, 오재명, 황경미, 방수진, 이요아, 정혜진,
김선후, 송진희

발 행 처 : 식품의약품안전평가원

발 행 일 : 2019년 6월

문 의 처 : 식품위해평가부 영양기능연구팀

(043-719-4416, 4421, 4423, 4428, 4430)

건강기능식품 기능성 평가 가이드

‘갱년기 여성건강에 도움을 줄 수 있음’ 편



【부패. 공익신고】 신고자 및 신고내용은 보호됩니다.

- ▶ 식약처 홈페이지 “국민소통 > 국민신문고 > 부패.공익신고” 코너
- ▶ 식약처 홈페이지 “국민소통 > 신고센터 > 부패.공익신고 상담” 코너