

PMS (Post- / Premenopausal Syndrome) 여성에 대한 대체요법의 유효성 및 안전성

¹홍역기 · ²김재수 · ²조한성 · ^{3,5}한인권 · ^{4,5†}이득주
¹강원대학교 바이오산업공학부, ²(주)내츄럴엔도텍, ³삼성제일병원 내분비내과
⁴삼성제일병원 가정의학과, ⁵성균관대학교 의과대학
(접수 : 2003. 12. 10., 게재승인 : 2004. 2. 24.)

Effect and Safety of Replacement Therapy for PMS (Post-/Premenopausal Syndrome)

Eock Kee Hong¹, Jae Soo Kim², Sei Jeong Park², Han Sung Cho², In Kwon Han^{3,5}, and Duck Joo Lee^{4,5†}

¹School of Biotechnology and Bioengineering, Kangwon National University, Chunchon, Korea

²Naturalendo Tech Co., Ltd., Seoul, Korea

³Department of Internal Medicine, Samsung Cheil Hospital, Seoul, Korea

⁴Department of Family Medicine, Samsung Cheil Hospital, Seoul, Korea

⁵School of medicine, Sungkyunkwan University, Seoul 100-380, Korea

(Received : 2003. 12. 10., Accepted : 2004. 2. 24.)

This research was designed to investigate the effects of Estromon including FGF271 (Female Growth Factor 271) which was developed as a phytoestrogen for post- and pre-menopausal syndrome (PMS). The oral administration of two capsules of Estromon twice a day for 3 months significantly improved PMS (Post-/Premenopausal Syndrome) about 5 times more than placebo group (OR=5.04, 95% C.I. 1.40-18.14). In the group of 24 patients having taken Estromon, the concentration of alkaline phosphatase as the bone marker decreased by -9.3 ± 9.5 IU/L after 3 months with a statistic significance. Since the concentration of osteocalcin as the other bone marker also decreased in more patients in Estromon group than in placebo group, the bone density might be expected to be improved in long-term treatment. Serum human growth hormone level increased in 17 out of 24 patients. Triglycerides decreased by -8.0 ± 40 (mg%) after 1 month and by -4.4 ± 36 (mg%) after 3 months in Estromon group while triglycerides increased in both cases in placebo group ($p < 0.01$). Therefore, PMS patients might benefit from Estromon as a phytoestrogen supplement without any serious side effects.

Key Words : PMS, phytoestrogen, FGF271, estromon

서론

우리나라는 의료산업의 지속적인 발전으로 평균수명이 계속 증가 추세에 있다. 미국 여성들의 경우, 인생의 약 1/3을 폐경상태로 보내야 한다는 미국 약사들을 대상으로 한 교육 프로그램 자료가 있으며(1), 한국의 경우도, 미국 여성들에 비해 폐경은 다소 빠른 시기에 진행되고, 수명은

연장되고 있는 추세에 있어 비슷할 것으로 추정된다. 이 시기의 여성은 가정적으로 안정되어 있으며 인생을 충분히 즐길 정도로 여전히 젊음을 유지하고 있다. 그러나 불행히도 80%의 여성이 갱년기 증상을 경험하게 되는데, 많은 경우 여성의 자신감에 심각한 타격을 받을 정도로 불쾌하며, 삶의 질을 악화시킨다(2).

이와 같이 나이가 들면서 난소 기능 저하에 따라 에스트로겐이 부족해지면, 구체적으로 혈관운동 불안정에 따른 일과성 열감이 일어나며, 장기적으로, 비뇨생식기 퇴화, 골다공증, 치아손실, 동맥경화, 치매위험 등이 일어나는데, 이러한 에스트로겐 결핍에 의해 일어나는 증상들을 폐경기증후군 (Pre- and post-menopausal syndrome, PMS)이라고 한다(3, 4). 이러한 증상

† Corresponding Author : School of medicine, Sungkyunkwan University, Seoul 100-380, Korea

Tel : +82-2-2000-7099/7757, Fax : +82-2-2000-7792

E-mail : djleemd@samsung.co.kr

을 경감시키거나 치료하기 위해 동물성 (Conjugated equine estrogen, CEE) 혹은 화학합성 의약품이 종래에 사용되어져 왔다. 특히 가장 많이 사용되어 온 CEE의 경우, PMS 중 운동혈관계의 이상에 따라 발생하는 일과성 열감 (안면홍조, 밤에 나는 땀 등)이나, 성교통증 등의 비노생식기 퇴화에 따른 증상들이 개선되었다(5, 6). 또한, 간기능을 개선시켜 HDL 콜레스테롤을 증가시키고(7), total 콜레스테롤과 LDL콜레스테롤을 감소시킨다(8, 9). 즉, 폐경기 여성들에게 에스트로젠을 투여하면, 혈관 운동과 비노 생식기 질환을 덜어주고 골다공증 예방과 관리가 가능하며, 심혈관계 질환의 위험을 줄일 수 있다(10). 그러나, 이러한 동물성 유래 에스트로젠 의약품은 미국의 Women's Health Initiative (WHI)에서 16,000여명을 대상으로 한 5년간의 연구결과, 결장직장암을 37% 낮추고, 골절을 24% 감소시켰으나, 유방암이 26%, 심장병 29%, 발작이 41% 증가시켰고, 혈액응고가 2배 높아졌다(11). 이러한 치명적인 부작용으로 최근 FDA에서는 장기처방을 금지할 것을 권고하였다.

이에 따라, 의약품에 비해 그 효과는 떨어지나, 식물성 에스트로젠 (Phytoestrogen)이 대체의약으로서 많은 연구가 이루어지고 있으며, 생체 내에서 에스트로젠의 대체가 가능하면서 부작용이 없는 물질에 대한 요구가 커지고 있는 실정이다. 국내에서는 종합병원의 내분비내과 수준의 규모에서 여성 폐경기 증후군과 관련하여 의약품이 아닌 기능성 식품의 대체요법에 대한 평가가 이루어진 전례가 거의 없는 바, 본 연구에서는 천연식물 추출물을 주 원료로 한 식물성 여성호르몬제를 개발하여 갱년기 증상이 있는 환자들을 대상으로 유효성과 안전성을 평가하고자 하였다.

재료 및 방법

시험참여군

본 임상시험은 실제 임상 사용상황에서 여성호르몬 대체요법에 대한 안전성 및 유효성을 평가하기 위해 공개, 비교 임상시험으로 2003년 5월부터 2003년 8월까지 실시하였다. 참여대상은 환자본인 또는 환자의 대리인이 서면 동의한 PMS 환자로서, 45세 이상의 여성을 대상으로 실험군 (Estromon group) 24명과 대조군 (Placebo group) 24명으로 구성하여 실시하였다. 적합한 대상으로 가능성이 확인된 피험자로부터 서면동의를 취득한 후, 각 시험기관의 시험책임자는 필요한 추가적인 검사를 통해 피험자의 적합성을 재확인하여 포함 및 제외기준을 모두 만족하는 피험자에게만 일련번호로 된 피험자번호를 배정하였다. 피험자번호를 배정받은 피험자는 본 임상시험에 등록된 것으로 간주하였으며 피험자번호는 다른 피험자에게는 재사용하지 않았다. 본 임상시험에 참가한 여성환자들을 대상으로 3개월간 천연호르몬 대체제 복용 후 문진 및 검사에 의한 유효성 (Hot flush, 유방탄력성, 생리, 외분비, 지질(triglyceride, cholesterol, HDL), 체중변화, estradiol, FSH 등)을 평가하였다.

물질의 투여방법

천연 여성호르몬 대체제의 구성 성분은 FGF271(Female Growth Factor 271)(12) [*Phlomis umbrosa*(속단), *Cynanchum wilfordii*(백하수오), *Zingiberis rhizoma*(건강) 등의 추출물] (84 mg), *Angelica sinensis*(당귀) 추출물(45 mg), Seaweed calcium

(92.9 mg), L-arginine(45 mg), L-lysine(14.9 mg), Isoflavone(12 mg), Vitamin A(0.38 mg), C(0.002 mg), B1(2.99 mg), B6(1 mg), B12(0.0008 mg), D3(0.0025 mg), E(3 mg), 나이아신(5 mg), 바이오틴(0.03 mg), 젖산철(3.73 mg), 스테아린 마그네슘(2.99 mg) 니코틴산아미드(5 mg) 등으로 구성되어있는 경질캡슐제이다. 시험제 투여방법은 1일 2회, 1회 2 캡슐을 투여하였으며, 총 기간은 12주이었다. 피험자는 등록 후 및 4주간 시험제 복용 후 시험기관 방문시에 8주간의 투여용량을 공급받았고, 미사용시에는 시험기관에 반납하였다.

시험 진행시 관찰 및 검사항목

피험자는 시험물질 투여 4주 및 8주후 시험기관을 방문하여 이학적 검사(체온, 맥박, 혈압), 시험물질 투여상황, 병용약물 등을 검사하였으며, 혈액학적 검사로써 WBC (white blood cell), Hemoglobin, Neutrophils, Platelets, 혈액 생화학적 검사로써 AST(aspartate transaminase), ALT(alanine transaminase), Al-p, Creatinine, Total Protein, Albumin, Glucose, 그리고 뇨검사로써 Protein, Keton 등을 검사하였다. 시험제 투여완료시 임상병리검사치의 이상 및 이상반응이 발견되는 환자에 대해 1주일간의 추적조사를 실시하였다.

자료분석

피험자가 일단 탈락 또는 중지되면 재차 등록하지 않았으며, 초기에 임상을 중지한 피험자의 경우 대체하지 않았다. 유효성 평가변수들은 PP(Per-Protocol)분석을 기본으로 하였다. PP(Per-Protocol) 분석에는 ITT (Intention-to-treat) 분석에 해당되는 환자 중, 다음의 기준을 만족시키는 환자를 포함시켰다. ① 연구그룹이 달리 동의하지 않는 한 선정/제외 기준을 만족시키는 피험자, ② 계획된 연구약물의 70%이상 복용한 피험자 (12주 투약완료기준), ③ 시험계획서를 대체로 준수하고 어떠한 탈락기준에도 해당하지 않는 피험자.

안전성 평가는 변수들은 ITT분석을 기본으로 하였다. 결측된 자료에 대하여는 LOCF(last-observation-carried-forward) 방법에 따랐으며 ITT분석은 적어도 한번 이상 시험제를 투여하고 치료개시후 적어도 한번 이상 방문한 모든 환자에 대해 유효성을 평가하였고 초기 중단한 피험자의 자료도 포함하였다.

유효성을 평가하기 위하여 본 임상의 평가변수들을 week 0에서 week 4, 12에 측정하여 기저상태로부터의 변화차이를 Mann-Whitney test, Fisher's Extract test, Student t-test로 분석하였다. 모든 평가변수는 실험군과 대조군의 교차표로 구분하여 요약하고 모든 통계적 검사는 5% 유의성 수준으로 실시하였다.

결과 및 고찰

본 임상시험은 실제 임상 사용상황에서 시험제의 안전성 및 유효성을 평가하기 위하여 삼성제일병원에서 총 48명의 환자를 등록하여 47명에서 안전성을 평가하였다. 그 중 본인거부 1명을 제외하고 프로토콜에 따라 12주 투약 완료된 47명에서 유효성 평가를 하였다. 참가한 환자는 총 48명으로 그중 초기 탈락자 1명을 제외한 연구대상자는 모두 47명으로 대조군 23명, 실험군 24명이었으며 환자의 평균 연령은 53세였으며, 그 범위는 46~66세이었다. 유효성평가는 1차 유효성 평가 항목인 의사와의 일대일 문진

Table 1. Basic characteristics of PMS patients

	Placebo group		Estromon group		Total	
	Mean	SD	Mean	SD	Mean	SD
Age (y)	53.33	5.94	52.79	5.13	53.06	5.50
Weight (kg)	57.93	6.58	57.88	5.75	57.90	6.11
Height (cm)	154.4	5.48	156.56	4.14	155.48	4.93
Waist to Hip Ratio (cm)	79.12	6.27	77.25	5.17	78.19	5.76
Hip Circumference (cm)	94.35	5.50	94.31	4.03	94.33	5.03
Systolic Blood Pressure (mmHg)	118.35	17.52	121.00	14.59	119.67	16.00
Diastolic Blood Pressure (mmHg)	77.04	12.29	76.78	10.30	76.91	11.21
Body Mass Index (kg/m ²)	24.15	2.04	23.50	1.91	23.80	1.98
Follicular Stimulating Homone	50.02	33.71	56.88	32.45	53.45	32.92
Trygliceride	114.13	34.10	118.71	54.09	116.42	44.79
Osteocalcin	44.79	5.86	2.84	6.33	2.96	6.10
Alkaline Phosphatase	2.88	69.88	23.16	76.92	26.05	73.4
Total Cholesterol	196.46	32.93	191.58	43.52	194.02	38.26
High Density Cholosterol	45.33	9.48	48.25	12.03	46.79	11.15
Low Density Cholosterol	24.00				24.00	

P>0.05, Mann-Whitney test

을 통해 폐경기 증상의 개선여부와, 2차 유효성 평가 항목인 SBP (mean changes in systolic blood pressure after 3 months), DBP (changes in diastolic pressure), FSH(changes in follicular stimulation hormone), hGH(changes in insulin-like growth factor type 1), E2(changes in estradiol), TG(changes in serum triglyceride), OC(changes in osteocalcin), ALKP(changes in serum alkaline phosphatase), LDL(changes in low density cholesterol), CHOL(changes in total cholesterol), BMI(changes in body mass index), 체중의 수치를 시험제 투여전 (0주) 및 시험제 투여 4주, 12주에 측정하여 기저상태로부터의 변화차이를 측정하고 평가하였다.

환자의 시험제 투여 전 특징

연구대상자의 임상시험 시행전 전체 특징을 살펴보면 대조군과 실험군 간의 신체특성, 초기 호르몬 수치, 혈중지질 및 골교체율에서는 차이가 없었다(Table 1).

1차 유효성 평가 결과 : 문진을 통한 PMS개선 상태

시험제 투여 3개월 후 갱년기 증상의 변화를 확인한 결과 시험제를 3개월간 복용한 후 실험군에서 다양한 갱년기 증상이 호전된 여성이 대조군에 비해 통계학적으로 유의하게 더 많았으며 시험제 투여로 인한 증상호전 가능성은 치료하지 않은 여성에 비해 약 5배로 나타났다(Table 2).

Table 2. Improvements of the PMS with the natural herbal extracts

	Change of the PMS		
	Non-improvement	Improvement	Total
Placebo Group	18	5	23
%	78.3%	21.7%	100.0%
Estromon Group	10	14	24
%	41.7%	58.3%	100.0%
Total	28	19	47
%	59.6%	40.4%	100.0%

OR = 5.04 (95% C.I. ; 1.4 - 18.1), Fisher's Exact test

2차 유효성 평가

(1) 시험제 투여 여부에 따른 군별 평가 결과

대조군과 실험군 사이에 복용 3개월 이후 통계학적으로 유의한 혈중 지표는 혈중 알카린포스파타제로 실험군에서 더욱 현저한 감소를 보이고 있으며 이는 앞으로의 골밀도의 호전을 예측할 수 있다 (Table 3).

Table 3. Change of the variable by the natural herbal extracts

	Placebo Group	Estromon Group	P Value ^a
Changes of Weight (kg)	0.02	-0.40	ns
SBP (mmHg)	1.23	-2.65	ns
DBP (mmHg)	1.45	-2.26	ns
FSH	-1.84	4.56	ns
hGH	-0.11	0.18	ns
E2	7.13	3.51	ns
TG	7.87	-11.92	ns
OC	0.76	0.64	ns
ALKP	-3.22	-7.79	p < 0.05
CHOL	16.87	16.21	ns
LDL	4.55	5.96	ns
BMI (kg/m ²)	0.20	0.07	ns

SBP means changes in systolic blood pressure after 3 months, DBP; Changes in diastolic pressure, FSH; Changes in follicular stimulation hormone, hGH; Changes in human growth hormone, E2; Changes in estradiol, TG; Changes in serum trygliceride, OC; Changes in osteocalcin, ALKP; Changes in serum alkaline phosphatase, CHOL; Changes in total cholesterol, LDL; Changes in low density cholesterol, BMI; Changes in body mass index

a. Mann-Whitney test

(2) 혈중 오스테오칼신 (Osteocalcin)과 알카린포스파타제 (ALKP)의 농도 변화

골교체율의 지표인 혈중 오스테오칼신의 농도와 알카린포스파타제의 농도 및 군별 변화를 Table 4~6에 나타내었다. 골교체율 중 골형성지표인 오스테오칼신 수치는 실험군에서 감소한 여성이 더 많았으며, 또 다른 골형성지표인 혈중 알카린 포스파타제의 감소는 앞으로 골형성으로 이어질 가능성을 보는 지표로서 실험

군에서 감소한 여성이 더 많아 1년 후 골밀도 상승효과가 기대된다.

Table 4. Change of the osteocalcin concentration

		Osteocalcin concentration		
		Decrease	Increase or Non	Total
Placebo Group		7	16	23
	%	30.4%	69.6%	100.0%
Estromon Group		10	14	24
	%	41.7%	58.3%	100.0%
Total		17	30	47
	%	36.2%	63.8%	100.0%

p>0.05, Fisher's Exact test

Table 5. Change of the ALKP

		ALKP01		
		Decrease	Increase or Non	Total
MED 0		18	5	23
	MED %	78.3%	21.7%	100.0%
1		19	5	24
	MED %	79.2%	20.8%	100.0%
Total		37	10	47
	MED %	78.7%	21.3%	100.0%

Table 6. Change of the ALKP concentration

The change of ALKP concentration (IU/L)		
	Estromon group	Placebo group
1 month	-5.5±7.4	0.96±10.7
3 month	-9.3±9.5	-5.4±7.6

p<0.01, Student t-test

(3) 혈중 성장호르몬 (IGF-1)수치의 증감

시험제를 3개월간 복용한 후 체내 성장 호르몬 수치의 증감을 살펴본 결과, 실험군에서 혈중 성장호르몬 수치가 높은 여성이 더 많았다(Table 7).

Table 7. Change of the hGH (Human Growth Hormone)

		human Growth Hormone		
		Decrease or Non	Increase	Total
Placebo Group		8	14	22
	%	36.4%	63.6%	100.0%
Estromon Group		7	17	24
	%	29.2%	70.8%	100.0%
Total		15	31	46
	%	32.6%	67.4%	100.0%

p>0.05, Fisher's Exact test

(4) 혈중 중성지방 농도 변화

혈중 중성지방의 농도변화를 살펴본 결과 시험제 실험군에서 혈중 중성지방이 감소한 여성의 수가 더 많았다. 시험제 투여 1개월 후 대조군에서는 투여전 대비 26.9±62 (mg%) 증가하였고, 3개월 후 12.852 (mg%) 증가하였으나, 실험군에서는 1개월 후 -8.040 (mg%) 감소하였고, 3개월 후 -4.436 (mg%) 감소하여 통계적으로 유의하게 감소하였다(P < 0.01, Student t-test) (Table 8).

Table 8. Change of the triglyceride concentration

	change of triglyceride concentration (mg%)	
	Estromon group	Placebo group
1 month	-8.0±40	26.9±62
3 month	-4.4±36	12.8±52

p<0.01, Student t-test

(5) 체중의 변화

시험제 3개월 투여 후 실험군에서 체중에 대한 변화는 없었으며, 여성호르몬 대체요법시 관찰되는 체중증가 양상을 보이지 않았다. 이는 기존의 여성호르몬 요법 시행시 복용 대상자들이 호르몬제 복용을 꺼려하는 문제를 극복한 것으로 보다 안정적인 치료 효과를 기대할 수 있었다(Table 9).

Table 9. Change of the Weight

		Change the weight		
		Decrease	Increase or Non	Total
Placebo Group		10	13	23
	%	43.5%	56.5%	100.0%
Estromon Group		14	10	24
	%	58.3%	41.7%	100.0%
Total		24	23	47
	%	51.1%	48.9%	100.0%

p>0.05, Fisher's Exact test

(6) 시험제 투여 치료전 갱년기 증상이 있던 대상자의 변화
치료 시작 이전 갱년기 증상이 있던 환자가 치료 후 증상의 호전이 있는 사람은 대조군에 비해 실험군에서 더 많았다(Table 10).

Table 10. Change of the symptoms

		Change the symptoms		
		Non-change	Change	Total
Placebo Group		5	1	6
	%	83.3%	16.7%	100.0%
Estromon Group		3	4	7
	%	42.9%	57.1%	100.0%
Total		8	5	13
	%	61.5%	38.5%	100.0%

OR = 6.67

p > 0.05, Fisher's Exact test

안전성

본 임상시험 결과, 등록된 총 47명 중 7명 (이상반응발현 증례율=14.89%)에서 7건의 이상반응이 보고되었다. 시험제와의 인과관계에 관계없이 보고된 이상반응 종류별 발현건수와 발현 빈도를 살펴보면, 소화불량 3건, 피부발진이 3건, 설사가 1건으로 나타났다. 모두 7명이 약물에 의한 부작용으로 감지되었으며 이중 소화불량, 피부 발진, 설사가 가장 많았고 대조군이 실험군에 비해 부작용이 더 많았다. 시험제와의 인과관계를 배제할 수 없는 이상반응 (관련성 의심, 많음, 명백)의 발현빈도를 살펴보면, 소화불량이 1건 (4%), 피부발진이 1건 (4%)으로 나타났으며, 실제 시험제 복용에서 우려할만한 부작용의 발현은 없는 것으로 나타났다(Table 11).

Table 11. Frequency of side effects (N=47)

	Placebo Group (%)	Estromon Group (%)
Digestion badness	2(8)	1(4)
Skin eruption	2(8)	1(4)
Diarrhea	1(4)	0(0)
Total	5(20)	2(8)

이상반응

본 임상시험에서는 시험기간 중 발생한 모든 이상반응은 시험제와 인과관계에 관계없이 보고하도록 하였다. 시험제 복용 중 발생한 중대한 이상반응은 1건도 발생하지 않아 병원 임상시험위원회 (IRB)에 보고된 경우는 전혀 없었다. 안정성 평가항목인 Creatinine, ALT, AST, Total Protein, Albumin, Ketone, Glucose에서 임상시험 전후 수치의 변화가 통계적으로 유의성을 나타내었고 이는 모두 정상범위 안에 속하는 값으로 임상적으로 크게 의의가 없는 것으로 사료된다.

요 약

폐경 전후 여성에서의 갱년기 증상 등은 흔하게 발생하는 문제이며 이에 대한 해결책으로서 오랜 기간 동안 여성 호르몬 대체요법이 사용되어져 왔다. 그러나 최근 여성호르몬 대체요법에 따른 유방암 및 심혈관 질환 위험 증가로, 자연 여성호르몬 대체요법의 사용 효과에 대한 관심이 높아지고 있다. 이 연구는 자연생약 추출물이 갱년기 증상에 미치는 영향을 관찰하여 복합 자연요법의 유용성을 밝히고자 하였다.

연구 시점에서 실험군과 대조군간의 기초적인 신체 특성과 혈중 호르몬 수치, 골대사지표, 그리고 혈중 지질은 차이가 없었다. 성장호르몬 수치로서 IGF-1 혈중농도가 실험군에서 증가하였으나, 통계적 유의성은 없었다. 연구시점에 갱년기증상을 가지고 있었던 대상자중 실험군에서는 57.1%, 대조군에서는 16.7%에서 증상이 개선되었으며 (OR=6.67, 95% C.I. 0.49-91.33), 연구 개시점에는 특별한 증상을 느끼지는 않았으나 연구 종료 시점에서 이전에 비해 개선된 효과를 보였다고 대답한 대상자는 실험군에서 58.3%, 대조군에서는 21.7%로서 실험군에서 개선된 비율이 통계학적으로 유의하게 높았다(OR=5.04, 95% C.I. 1.40-18.14). 치료 후 3개월에 시행한 실험군과 대조군 사이의 체질량지수, 혈압, 혈중 E2, FSH, Osteocalcin, Total cholesterol, LDL, HDL, TG 등은 연구개시점과 연구종료 시점 사이에서의 평균변화는 통계학적으로 의미있는 차이를 보이지 않았으나, 골생성 지표인 혈중 ALKP는 시험제 투여 3개월 이후 실험군에서 통계학적으로 유의한 감소를 보여 1년 후 골밀도의 상승효과가 기대되었다(p<0.01). 혈중 중성지방 (TG)은 시험제 투여 1개월 후 대조군에서는 투여전 대비 26.9±62 (mg%) 증가하였고, 3개월 후 12.852 (mg%) 증가하였으나, 실험군에서는 1개월후 -8.040 (mg%) 감소하였고, 3개월 후 -4.436 (mg%) 감소하여 통계적으로 유의하게 감소하였다(p < 0.01, Student t-test).

시험제 3개월 치료후 실험군의 체중, 수축기 혈압, 이완기 혈압은 대조군에 비하여 감소하는 비율이 높았으나 통계학적인 유의성은 보이지 않았다(p > 0.05). 연구시점에 고혈압 상태였으나 시험제 투여 3개월 후 정상혈압으로 판정된 사람의 비율은 실험군

에서 대조군에 비해 더 많았으나 통계학적인 의미는 없었다(p > 0.05).

REFERENCES

1. U.S. Pharmacist Continuing Education (2001), The new science of estrogen receptors, ACPE Program No. 430-000-99-004-H01, US Pharmacist.
2. Oldenhave, A., L. J. Jaszmann, A. A. Haspels, and W. T. Everaerd (1993), Impact of Climactric on well being. A survey based on 5213 women 39 to 60 years old, *Am. J. Obstet. Gynecol.* **168**, 772-780.
3. Clarke, A. P. and J. A. Shuttinga (1992), Targeted estrogen/progestogen replacement therapy for osteoporosis: calculation of health care cost savings, *Osteoporosis Int.* **2**, 195-200.
4. Cummings, S. R., S. M. Rubin, and D. Black (1990), The future of hip fractures in the United States: numbers, costs and potential effects of postmenopausal estrogen, *Clin. Orthop.* **252**, 163-166.
5. Pornel, B. (1996), Efficacy and safety of Menorest in two positive-controlled studies, *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* **64**(suppl 1), S35-S37.
6. Wren, B. (1996), Menorest : a clinical overview, *Int. J. Gynaecol. Obstet.* **52**(suppl 1), S27-S29.
7. Mashchak, C. A., R. A. Lobo, R. Dozono-Takano, P. Eggena, R. M. Nakamura, P. F. Brenner, and D. R. Mishell Jr. (1982), Comparison of pharmacodynamic properties of various estrogen formulations, *Am. J. Obstet. Gynecol.* **144**, 511-518.
8. Adami, S., M. Rossini, N. Zamberlan, F. Bertoldo, R. Dorizzi, and V. Lo Cascio (1993), Long-term effects of transdermal and oral estrogens on serum lipids and lipoproteins in postmenopausal women, *Maturitas* **17**, 191-196.
9. Meschia, M., F. Bruschi, M. Soma, F. Amicarelli, R. Paoletti, and P. Crosignani (1998), Effects of oral and transdermal hormone replacement therapy on lipoprotein(A) and lipids: a randomized controlled trial, *Menopause* **5**, 157-162.
10. Maddox, R. W., D. S. Carson, and C. L. Barnes (1998), Estrogens and postmenopausal women, *US Pharmacist* **23**, 141-150.
11. Writing group for the women's health initiative investigators (2002), Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal woman: principal results from the women's Health initiatives randomized controlled trial, *JAMA* **288**, 321-323.
12. Kim, J. S., J. H. Park, H. S. Cho, J. S. Park, and E. K. Hong (2002), Effect of plant extract [FGF271] on estrogen replacement, *Kor. J. Biotechnol. Bioeng.* **17**, 409-415.