

Effects of *Punica granatum* (Pomegranate) Extracts on the Menopause Women

Hyung Jun Kim^{1,†}, Do Hyeong Kwon² and Eun Joo Kum²

¹Department of Oriental Medicine Gynecology, Semyung University, Jecheon-si, 390-711, Korea

²Research Center of Hanil Co., Ltd., Anseong-si, 456-825, Korea

A randomized, double blind, placebo-controlled human intervention study involving 58 menopause women was performed to investigate the effect of pomegranate extracts on menopausal symptoms. The volunteers were randomly distributed into two groups, one taking pomegranate extracts (1.5 g/day) and the other being a placebo by taking oral administration for 8 weeks. The results from this study showed that duration of hot flush and sweating were significantly decreased by taking pomegranate extracts. In addition, menopausal rating scales and the Kuppermann index were significantly decreased in pomegranate extract taking group. This result suggests a possibility that pomegranate extracts can be helpful for menopause women.

Key Words: Pomegranate, Clinical Trial, Menopause syndrome, Hot flush, Sweating, Kuppermann index

서 론

현대 사회의 과학 문명과 의료기술의 발달, 사회생활의 향상 등으로 인간의 평균 수명이 늘어나면서 우리나라의 경우 2005년 기준으로 65세 이상의 노인인구가 9.1%를 차지하여 고령화 사회로 접어들었으며, 앞으로 2026년에는 20.8%로 초 고령화 사회에 진입할 것으로 예상되고 있다. 이러한 가운데 한국 여성의 평균 수명은 2007년도 기준으로 82.4세에 이르렀다 (National Statistical Office, Life-table. 2002). 이로 인해 여성의 평균 폐경 기간이 연장되어 인생의 1/3 이상 긴 기간을 폐경 상태로 지니게 되며 폐경 이후의 삶이 늘어남에 따라 여성의 폐경기 건강관리는 의학적, 사회적으로 중요한 관심사로 등장하게 되었다.

폐경은 난소기능의 정지 후에 일어나는 월경의 영구적인 정지를 의미하며, 갱년기란 폐경 전과 폐경기 동안 그리고 폐경기 이후의 일정 기간을 포함하는 폐경 전후기로서 비생식기로 전환되는 시기를 뜻한다 (한의부인과 학 편찬위원회, 2001; 박철영, 2001). 이 시기에는 여러

가지 내분비학적, 신체적 및 정신적 변화가 일어나는데, 폐경을 포함한 갱년기 여성은 폐경으로 일어나는 여러 증상 뿐 아니라 여성호르몬의 감소로 인하여 안면홍조, 식은땀, 우울증, 심혈관 질환, 골다공증 등, 다양한 갱년기 증후군을 경험하게 되며, 이에 대한 예방책으로 합성 에스트로겐 호르몬 대체요법이 제시되기도 하였다 (Morishige et al., 2001; Cauley et al., 2001).

그러나 2002년 여성건강기구의 연구를 통해 호르몬 요법을 지속적으로 사용하였을 때 관상동맥질환, 뇌졸중, 유방암, 정맥혈전색전증 등의 위험성이 안면홍조, 골절과 직장대장암이 감소하는 유의성을 증가한다고 보고하였으며 (Chlebowski et al., 2003), 호르몬 장기투여 시 자궁암, 자궁출혈 등의 부작용과 간에서 생성되는 혈액응고 인자의 증가로 인한 위험성이 증가하며, 체중 증가, 부종, 불규칙한 출혈, 유방동통과 소화장애 등도 나타날 수 있다고 보고하였다 (이혜숙, 2001). 그 후 많은 여성들에게서 호르몬 치료요법에 대한 부정적인 시각이 형성되었으며 이로 인해 갱년기의 증상인 안면홍조 및 식은 땀 등의 임상증상을 치료할 수 있으며 상대적으로 안전하고 부작용이 적은 치료법을 모색하고자 많은 연구가 진행되었다 (Song et al., 2007).

최근 석류의 추출물 중에 punicic acid, estradiol, β -sistosterol의 생리활성 및 섭취 효과에 대한 보고와 함께 석류추출물에 대한 많은 연구들이 발표되고 있다

*접수일: 2010년 1월 29일 / 수정일: 2010년 3월 12일
채택일: 2010년 3월 15일

†교신저자: 김형준, (우)390-711 충청북도 제천시 신월동 21-11, 세명대학교 제천한방병원 한방 부인/소아과
Tel: 043-649-1819, e-mail: khjoongy@hanmail.net

(Okamoto et al., 2004). 석류나 콩과류에서 발견되는 피토에스트로겐 (phytoestrogen)의 주성분은 이소플라본과 리그난 등의 페놀성 화합물이며 (Aviram et al., 2000; Kim, 2005), 이들은 천연의 성호르몬과 공통성을 갖는 구조를 가지고 있어 암, 심장혈관 질환, 골다공증 등의 만성질환에 대하여 예방 효과가 있다고 보고되고 있다 (Poyranzogle et al., 2002). 또한 석류씨 기름에 함유된 conjugated fatty acid가 항암작용, 면역증진, 항산화작용, 체지방 감소 등을 유발하는 작용물질로 보고되면서 석류 추출물에 대한 지속적인 연구가 진행되고 있다 (Longtin, 2003; Nugteren and Christ-Hazelhof, 1987; Okada et al., 1997; Koh et al., 2005; Lee et al., 2006). 그러나 사람을 대상으로 석류추출물의 갱년기 증상 개선 효과를 입증한 연구는 아직 보고된 바 없어 본 연구를 시도하게 되었다. 연구에 사용된 석류추출물은 석류 (*Punica granatum*, Pomegranate)의 과피와 씨를 제외한 추출물로 다양한 기능성 시험을 통하여 여성 갱년기 증상의 개선이 확인된 물질이다. 석류추출물은 식품공전에 수록된 식품원료로서, 선행 연구된 동물시험에서 석류추출물을 투여한 실험동물의 GOT (glutamic-oxaloacetic transaminase), GPT (glutamic-pyruvic transaminase), 사망동물 등을 확인한 결과 특이한 독성이 나타나지 않은 바, 갱년기 증상 개선을 위한 천연식품소재로서 효능을 평가하고자 인체시험에 사용하였다.

따라서 본 연구는 천연소재로서 에스트로겐이 함유되어 있다고 보고된 (Choi et al., 2002) 석류추출물을 갱년기 증상을 경험하고 있는 피험자에게 섭취하게 하여 갱년기 증상 개선에 효용이 있는지를 알아보기 위해 수행되었다. 석류추출물에 의한 갱년기 증상 개선 효과는 이중맹검, 무작위배정, 위약대조방법으로 수행하였다. 특히 본 연구에서는 여러 지표를 피험자가 주관적으로 평가하여 설문지를 통해 답하던 기존의 측정방식에 더불어 기기측정을 통해 좀 더 객관적인 방법으로 안면홍조, 발한, 발열과 혈류량 증상 개선 효과 등의 지표를 평가하는 방식을 취하였다. 또한 갱년기 증상 개선 효과뿐만 아니라 시험식품 복용 후에 나타나는 부작용 및 안전성 여부도 확인하고자 하였다.

재료 및 방법

연구 대상

연구 대상: 연구 대상은 만 45세 이상 60세 미만의 3개월 이상 생리불순 혹은 폐경 후 1년 이상 무월경 여성

으로서 갱년기 증상을 가진 피험자 중 안면홍조 점수가 10점 (1일 평균 안면홍조 강도 점수와 각 강도별로 발생한 일일 빈도를 곱한 점수) 이상인 여성이며, 각 군 당 29명씩 배정하여 진행하였다. 2008년 11월부터 2009년 5월까지 세명대학교 한방병원을 방문한 폐경 여성 약 72명을 대상으로 스크리닝을 하여 6개월간 무작위, 전향적 연구로 시행하였다.

선정 기준: 3개월 이상 생리불순 혹은 폐경 후 1년 이상 무월경 여성으로 갱년기 증상을 가지고 있으며, 안면홍조 점수가 10점 이상인 만 45세 이상 60세 미만의 여성을 대상으로 인체시험 동의서에 서면 동의한 피험자 중 안면홍조 증상 설문지를 통해 확인된 최근 1주일 동안의 1일 평균 안면홍조 증상 점수가 다음 기준에 해당하는 폐경 여성을 대상으로 하였고, 안면홍조 점수의 기준은 다음과 같다.

- ① 증상 없음 (0점)
- ② 가벼운 증상 (1점): 한 번 시작하면 5분 미만으로 지속된다. 열감이 있고 얼굴이 붉어지지만, 땀은 나지 않으며, 감정적인 변화가 나타나지 않는다. 안면홍조를 가라앉히기 위해 다른 행동을 할 필요가 없다.
- ③ 중간 증상 (2점): 한 번 시작하면 5~15분까지 지속된다. 머리, 얼굴, 목, 귀 혹은 전신에 열감이 느껴지며, 땀이 난다. 또한 긴장하거나 신경질이 난다. 일상생활은 지속할 수 있으나, 열감 때문에 선풍기 및 에어컨을 사용하거나 찬바람을 쐬어야 한다. 밤에 이불을 차거나, 옷을 얇게 입는다.
- ④ 심한 증상 (3점): 한 번 시작하면 15~20분까지 지속된다. 타오르는 듯한 열감을 느낀다. 심하게 땀을 흘린다. 홍조 발생 시 심하게 당황하거나 긴장한다. 안면홍조가 시작되면 하고 있던 일을 멈춰야 할 필요를 느낀다. 이불을 덮지 않으려 하고, 옷을 얇게 입는다.
- ⑤ 아주 심한 증상 (4점): 한번 시작하면 20분 이상 지속된다. 끓는 듯한 아주 심한 열감을 느낀다. 심하게 땀을 흘리는 상황이 반복된다. 우울감 및 탈출하고 싶은 욕구를 느낀다. 일상생활을 하기 어렵다. 숨쉬기 힘들고, 근육경련 혹은 쥐가 나는 것을 느낀다. 차가운 물로 샤워를 하거나 얼음을 피부에 대고 싶어한다. 밤에 자주 깨어있다.

제외 기준: 최소 3개월 전에 호르몬 대체요법을 시행했거나 시행중인 피험자, 뇌졸중, 심질환 (심부전, 협심증,

심근경색), 악성종양, 급성협각녹내장, 조절되지 않는 고혈압 피험자 (>SBP 145 mmHg 또는 DBP 90 mmHg) 또는 폐질환이 있는 피험자, 심한 신기능장애나 간기능장애가 있는 피험자 (serum creatinine > 2.0 mg/dl, ALT, AST, alkaline phosphatase > 정상 상한치 × 2.5), 위장장애 또는 정신학적으로 중요한 병력이 있거나 현재 질환을 앓고 있는 피험자 (정신분열증, 간질, 알콜중독, 거식증, 이상 식욕항진 등), 최근 3개월 이내에 경구용 스테로이드, 갑상선 호르몬 등을 복용하였거나 시험식품의 흡수, 대사, 배설에 영향을 주는 약물 또는 갱년기 증상에 영향을 미칠 수 있는 약물을 복용한 경험이 있거나 기타 인체시험에 참여한 경험이 있는 피험자, 6개월 내 외과적 수술을 받았거나 1개월 내 금지된 치료 (침술이나 갱년기 증상완화 목적의 치료 또는 건강식품, 남용우려가 있는 약물투여)를 받고 있는 피험자, 갑상선 기능항진증 혹은 저하증으로 인하여 갱년기 장애증상과 혼동된다고 판단되는 자, 임신부, 수유부 및 가임 여성, 인체시험당당자의 소견으로 볼 때, 시험의 준수사항을 따를 수 없다고 판단되거나 기타 의사가 부적합하다고 판단되는 피험자 등 위 조건의 어느 하나라도 해당되는 피험자는 본 연구에서 배제하였다.

연구재료

시료제조: 실험에 사용된 석류추출물은 (주)한일양행에서 제조하였으며, 제조 시에는 석류 과피를 제거하고 압착 파쇄한 후 씨를 제거하여 주정 및 물 추출 후 65 brix로 농축하였으며, 이를 주정으로 다시 정제 후 농축하여 실험에 사용하였다.

시험약과 위약의 제조 방법: 1정 (500 mg)당 석류추출물 125 mg을 부형제와 혼합하여 과립을 제조하고 건조한 후 타정하였다. 위약은 유당, 갈락토만난, 포도당 등의 부형제를 혼합한 후 색소를 첨가하여 시험약과 동일한 외형이 되도록 조제하였다.

시험 방법

임상시험 방법: 본 인체시험은 가장 최근에 개정된 헬싱키 선언과 ICH guideline 및 식품의약품안전청의 의약품 임상시험관리기준에 따라 수행되었다. 본 인체시험의 시험계획서, 피험자 동의서 및 기타 인체시험과 관련된 모든 사항은 2008년 11월 12일 세명대학교병원 임상시험 심사위원회 (IRB)의 승인을 취득한 이후에 실시되었다

(세명대학교병원 SMJOH 15-003호).

피험자는 시험에 참여하기 전 준비된 피험자 설명문에 따라 임상시험 전반에 관한 설명을 들은 후 서면 동의를 작성하였다. 설명문에는 임상시험의 목적 및 방법, 예측 효능 및 효과, 이상반응, 위험성, 피해 발생 시 보상 및 치료대책, 자료의 비밀보장 등의 내용이 포함되었다. 또한 본인의 자발적인 의지에 의해 시험에 참여하며, 참여에 동의한 후 언제라도 동의를 철회할 수 있다는 점과 이에 관련된 불이익을 받지 않는다는 점을 명시하였다. 서면 동의를 작성한 피험자에 한하여 시험이 진행되었다.

시험기간, 약물투여 용량 및 방법: 본 시험은 단일기관, 이중맹검, 무작위, 대조식품대조, 비교 인체시험으로 피험자에게 '석류추출물을 함유한 시험약을 아침 점심 저녁 식사 후 4정씩 하루 12정 (석류추출물로 1.5 g/일)을 경구 섭취하였을 때의 갱년기 증상 개선 효과 등의 가능성을 평가하고자 하였다.

시험 진행 중에는 연구자와 피험자 모두 각 피험자가 어느 군에 배정되어 있는지 알지 못하며, 의학적 긴급상황이 발생하기 전까지는 맹검을 해제하지 않았으며, 배정된 군의 비밀을 유지하였다. 인체시험담당자는 대상 피험자에게 부여한 코드대로 인체시험용 식품을 대상 피험자에게 정확히 지급하였고 각 피험자들은 석류추출물을 8주간 하루 12정씩 (아침, 점심, 저녁 총 3회 식사 후 4정씩) 경구 섭취하였다. 스크리닝 방문 시 (시작일 2주 전)에 인체시험책임자는 선정 제외 기준에 따라 피험자를 선별하고, 피험자로부터 서면 동의를 얻고 기초조사, 생명징후, 과거력, 약물 복용 및 치료경험, 갱년기 지수 등을 측정하고 이를 세명대학교병원에서 분석하였다. 중도에 탈락된 환자는 투여 종료 시 항목을 측정하였고 측정 결과는 인체시험담당자에 의하여 임상적 유의성 여부를 판단하였다.

시험 중지 및 탈락 기준: 대상 피험자의 안전성에 문제를 일으킬 수 있다고 담당의사가 판단한 경우, 과도한 예측 이상반응 증상, 사망을 포함한 중대한 이상반응의 경우나 이로 인하여 피험자가 시험 중단을 요구한 경우, 임상시험에 사용되는 식품에 대한 복약순응도가 2회 연속 80% 미만일 경우, 계획된 방문 일에 방문하지 않아 안전성 및 유효성 평가를 하지 못하는 경우 및 병용 금지된 약물의 투약 등 시험계획서 위반의 경우로 항생제

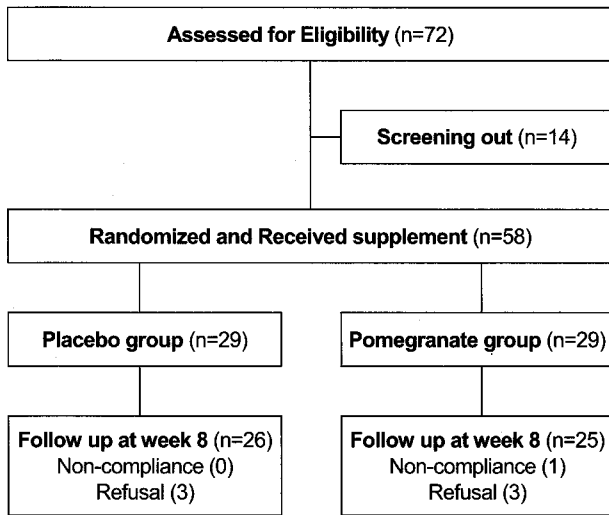


Fig. 1. Flow diagram of clinical trial process used in this study.

및 타 업체에서 제조한 석류추출물제제의 경우 복용량에 관계없이 5일 이상 복용한 피험자는 시험참여를 중지하였다.

추적조사에 실패한 피험자, 피험자 선정 기준 위반인 경우, 기타 시험을 계속하는데 지장을 주는 경우, 피험자에 의해 중지, 탈락되는 경우, 대상 피험자나 그 가족이 시험 중지를 요청한 경우, 치료거부, 비협조, 동의 철회 등의 기타 이유로 인한 시험자로 부적합하다고 판단된 자는 중도 탈락시켰다.

각 항목별 시험 방법: 일반적 특성에 관한 항목은 기기 측정 및 설문조사로 자료를 수집하였으며, 주관적 지표는 각 항목에 부합하는 항목으로 이루어진 설문지를 이용하여 0주와 복용 8주차의 자료를 수집하였다. 또한 객관적 지표인 안면홍조, 발한, 발열과 혈류량 측정은 항온항습실에서 0주와 복용 8주차에 각각의 기기를 이용하여 측정하였으며, 생화학 지표는 혈액 시료를 이용하여 각각의 항목을 분석하였다.

통계분석 방법

본 인체시험의 피험자로부터 얻어진 자료는 PP (per protocol) 분석법으로 분석하였다. PP 분석법은 피험자 중 인체시험계획서대로 완료한 피험자로부터 얻어진 자료를 분석에 포함시키고 0주와 8주의 자료가 있는 경우만을 분석하였다 (Fig. 1). 또한 수집된 자료는 평균 ± 표준편차로 나타내었으며, 양군간의 비교는 SPSS 12.0 for window의 student's t-test, 양 투여 군 내 0주 대비 8주 검

사치는 paired t-test로 분석하였다.

결 과

임상 실험군의 일반적 특성

임상시험에는 총 58명이 참가하였으며, 석류추출물 투여 군에서 4명, 대조식품군에서 3명이 탈락되어 최종 51명을 대상으로 분석하였다 (Fig. 1). 피험자의 연령대는 40, 50대로 구성되었는데 양군에 고르게 분포하고 있어서 연령에 따른 차이를 배제할 수 있었다 ($P=1.000$). 흡연을 하는 사람은 양군 모두 없었으며, 음주를 하는 사람은 석류추출물군에만 5명 (17.2%) 있었으나 통계적으로 유의하지는 않았다. 식사 습관과 운동 습관의 분포도 양군 간에 유의한 차이를 보이지 않았다 (Table 1).

주관적 지표

안면홍조 점수 (Hot flush score)의 개선율: 피험자들의 안면홍조 점수는 복용 전에는 양군이 유사한 정도를 보였으나 복용 8주 후에는 양군에서 통계적으로 유의한 차이를 보여주었다 ($P<0.05$). 8주간의 변화량도 대조식품군에서 투여 전 15.31 ± 6.25 에서 복용 후에는 14.54 ± 8.95 로 0.77 ± 5.79 감소하였으며, 석류추출물군에서는 투여 전 15.40 ± 8.20 에서 8주 후에는 8.16 ± 6.37 로 7.24 ± 9.35 감소하여 석류추출물군의 경우가 대조식품군에 비해 더 많은 개선율을 보였으며, 대조군과 통계적으로 유의한 차이를 나타내었다 ($P<0.01$, Table 2, Fig. 2).

안면홍조의 정도 (Hot flush VAS) 개선율: 피험자들의 안면홍조 정도는 복용 전에는 양군의 통계적인 차이가 관찰되지 않았으나 ($P=0.814$) 8주째에는 양군에서 통계적으로 유의한 차이를 나타내었다 ($P<0.001$). 복용 전후를 분석한 결과, 대조식품군에서는 안면홍조 점수는 복용 전과 비교하여 0.04 ± 1.64 로 증가하였으나, 석류추출물군에서는 투여 전 6.16 ± 1.68 에서 복용 후에는 3.96 ± 2.42 로 2.20 ± 2.22 감소하여 통계적으로 유의한 감소를 나타내었다 ($P<0.001$, Table 2, Fig. 2).

발한 (Sweating VAS)의 정도 변화: 피험자들의 발한 정도는 복용 전에는 대조식품군과 석류추출물군의 통계적인 차이가 관찰되지 않았으나 ($P=0.376$) 8주째에는 양군에서 통계적으로 유의한 차이를 보여주었다 ($P<0.05$). 복용 전후를 paired t-test를 이용하여 분석한 결과, 대조

Table 1. General Characteristics of the placebo and the pomegranate extract taking group

	Placebo group (%) n=29	Pomegranate extract taking group (%) n=29	Total (%) n=58	P-value ^a
Age (years)				1.000
40	6 (20.7)	7 (24.1)	13 (22.3)	
50	23 (79.3)	22 (75.9)	45 (77.6)	
Drinking				0.052
Non	29 (100)	24 (82.8)	53 (91.4)	
Yes	0 (0.0)	5 (17.2)	5 (8.6)	
Eat habit				1.000
Regular	23 (79.3)	23 (79.3)	46 (79.3)	
Irregular	6 (20.7)	6 (20.7)	12 (20.7)	
Exercise habit				0.910
Regular	16 (55.2)	13 (44.8)	29 (50.0)	
Irregular	7 (24.1)	7 (24.1)	14 (24.1)	
Non	6 (20.7)	9 (31.0)	15 (25.9)	

a: χ^2 -test or Fisher's exact test or t-test results

식품군에서는 4.81 ± 2.12 에서 4.81 ± 2.42 로 유의한 감소를 나타내지 않은 반면, 석류추출물군에서는 투여 전 5.32 ± 1.97 에서 3.44 ± 2.36 으로 감소하여 통계적으로 유의한 감소를 나타내었다 ($P < 0.01$). 8주간의 변화량도 석류추출물군의 경우가 대조식품군에 비해 큰 것으로 나타났다 ($P < 0.01$, Table 2, Fig. 2).

안면홍조 1회 지속시간 (Hot flush duration)의 변화: 피험자들의 안면홍조 지속시간은 복용 전에는 양군의 통계적인 차이가 관찰되지 않았으나 ($P = 0.798$) 8주째에는 양군에서 통계적으로 유의한 차이를 보여주었다 ($P < 0.05$). 복용 전후를 paired t-test를 이용하여 분석한 결과, 대조식품군에서는 유의한 감소를 보이지 않은 반면, 석류추출물군에서는 2.92 ± 6.26 의 평균치가 감소하여 통계적으로 유의한 감소를 보여주었다 ($P < 0.05$, Table 2, Fig. 2).

갱년기 정도 평가지수 (MRS)의 변화: 피험자들의 MRS (Menopausal Rating Scale)값은 복용 전에는 양군의 통계적인 차이가 관찰되지 않았으나 ($P = 0.237$) 8주째에는 양군에서 통계적으로 유의한 차이를 보여주었다 ($P < 0.01$). 복용 전후를 paired t-test를 이용하여 분석한 결과, 대조식품군에서는 투여 전 20.69 ± 8.62 에서 8주 후에도 21.35 ± 8.18 로 비슷한 점수를 나타내며 유의한 감소를 보이지 않은 반면, 석류추출물군에서는 복용 전 17.80 ± 8.61 , 8주 후 13.28 ± 6.27 을 나타내어 통계적으로 유의한 감소를 보여주었다 ($P < 0.01$, Table 2, Fig. 2).

갱년기 삶의 질 (MENQOL)의 변화: 피험자들의 MENQOL (Menopausal-Specific Quality of Life Scale)값은 복용 전에는 양군의 통계적인 차이가 관찰되지 않았으나 ($P = 0.375$) 8주째에는 양군에서 통계적으로 유의한 차이를 보여주었다 ($P < 0.01$). 복용 전후를 분석한 결과, 대조식품군에서는 복용 전 84.85 ± 28.10 에서 8주 후에는 82.00 ± 28.94 로 유의한 감소를 보이지 않은 반면, 석류추출물군에서는 복용 전 77.28 ± 32.14 에서 8주 후 59.08 ± 29.45 로 18.20 ± 28.19 감소하여 통계적으로 유의한 감소를 보여주었다 ($P < 0.01$, Table 2, Fig. 2).

갱년기 증상 (KI)의 변화: 피험자들의 KI (Kupperman Index)값은 8주간의 복용에 의해 대조식품군과 석류추출물군 모두에서 통계적으로 유의한 감소를 나타내었다. 그러나 석류추출물군이 복용 전 77.20 ± 38.86 복용 후 64.36 ± 44.14 로 12.84 ± 18.21 감소하였으며, 대조식품군의 83.35 ± 32.51 에서 73.85 ± 34.27 로 9.50 ± 20.88 감소하였다. 이에 두 군 간에는 유의적인 차이는 없으나 석류추출물군이 좀 더 많은 감소를 나타내었다 ($P < 0.01$, Table 2, Fig. 2).

갱년기 증상 빈도 (Menopause symptoms frequency)의 변화: 피험자들의 갱년기 증상 빈도는 8주간의 복용에 의해 대조식품군과 석류추출물군 모두에서 통계적으로 유의한 차이를 나타내었다. 두 군 모두 복용 후의 갱년기 증상이 통계적으로 유의하게 감소하였으며 두 군간의 차이는 나타나지 않았다. 복용 전과 복용 후의 두 군

간의 유의한 차이는 없었으며 통계적인 유의성은 없었다 ($P=0.797$, Table 2, Fig. 2).

객관적 지표

피험자들의 홍반의 변화량을 Mexameter를 이용하여 측정하였다. 그 변화량 값은 8주간의 복용에 의해 두 군 모두 감소하였으나 통계적인 유의성은 없었다 ($P=0.118$)

Thermometer를 이용하여 측정된 발열 (pyrexia)의 변화 값은 8주간의 복용에 의해 대조식품군의 경우는 약간 감소하였고 석류추출물군의 경우는 다소 증가한 양상을 보였으나 양군 모두 통계적인 유의성은 없었다. 발한 (perspiration)의 변화량은 Corneometer로 측정한 결과 8주간의 복용에 의해 대조식품군과 석류추출물군 모두에서 복용 전과 비교하여 통계적으로 유의한 감소를

Table 2. Variations of menopausal symptoms (subjective index) observed in two groups for different period of time

	Period	Placebo group	Pomegranate extract taking group	P-value ^a
Hot flush Score	Week 0	15.31±6.25	15.40±8.20	0.964
	Week 8	14.54±8.95	8.16±6.37	0.005
	Difference	-0.77±5.79	-7.24±9.35	0.004
	P-value ^b	0.504	0.001	
Hot flush VAS	Week 0	6.27±1.61	6.16±1.68	0.814
	Week 8	6.31±2.06	3.96±2.42	0.000
	Difference	0.04±1.64	-2.20±2.22	0.000
	P-value ^b	0.906	0.000	
Sweating VAS	Week 0	4.81±2.12	5.32±1.97	0.376
	Week 8	4.81±2.42	3.44±2.36	0.047
	Difference	0.00±1.65	-1.88±2.13	0.001
	P-value ^b	1.000	0.000	
Hot flush duration	Week 0	5.77±8.01	5.20±7.71	0.798
	Week 8	5.19±5.87	2.28±2.19	0.024
	Difference	-0.58±5.03	-2.92±6.26	0.147
	P-value ^b	0.566	0.029	
MRS	Week 0	20.69±8.62	17.80±8.61	0.237
	Week 8	21.35±8.18	13.28±6.27	0.000
	Difference	0.65±6.38	-4.52±6.01	0.004
	P-value ^b	0.606	0.001	
MENQOL	Week 0	84.85±28.10	77.28±32.14	0.375
	Week 8	82.00±28.94	59.08±29.45	0.007
	Difference	-2.85±16.51	-18.20±28.19	0.021
	P-value ^b	0.388	0.004	
Kupperman Index	Week 0	83.35±32.51	77.20±38.86	0.542
	Week 8	73.85±34.27	64.36±44.14	0.394
	Difference	-9.50±20.88	-12.84±18.21	0.549
	P-value ^b	0.029	0.002	
Menopause symptoms frequency	Week 0	3.62±1.56	3.17±1.31	0.260
	Week 8	2.73±1.64	2.46±1.02	0.481
	Difference	-0.89±1.28	-0.71±18.21	0.797
	P-value ^b	0.002	0.001	

The value are mean ± SD. a, Statistical significance of difference between placebo and pomegranate extract taking group (Student's t-test result); b, Statistical significance of difference between 0 week and 8th week in the same group (Paired t-test results)

보여주었다. 피험자들의 LDPI (Laser Doppler Perfusion Imaging)로 측정된 혈류량 변화 값은 8주간의 복용에 의

해 두 군 모두 감소하였으나 대조식품군에서 통계적으로 유의한 감소를 보였다 (Table 3, Fig. 3).

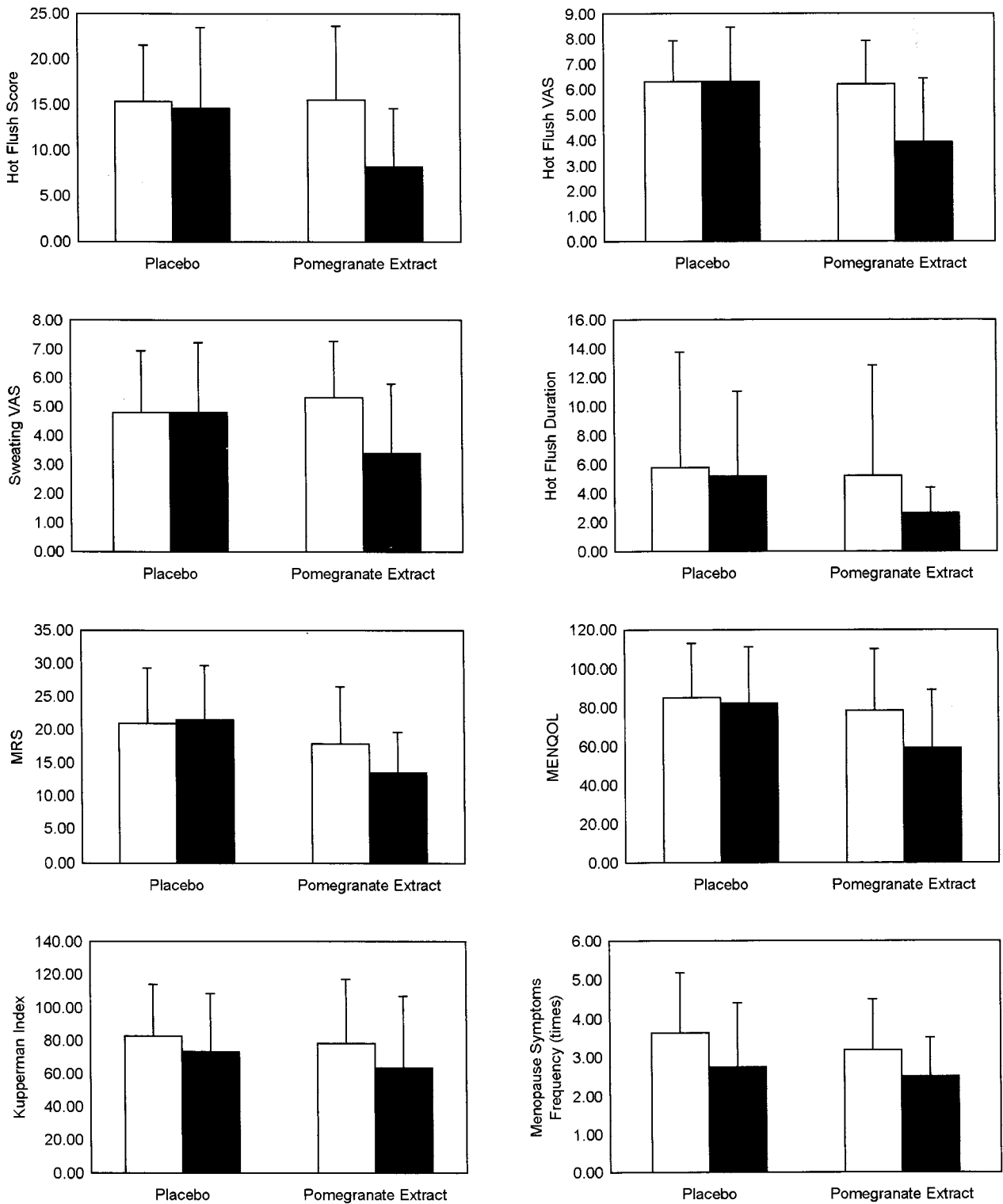


Fig. 2. Variations of menopausal symptoms estimated by using subjective index observed in two groups at different time. The data represent the mean \pm SD. □: 0 week, ■: 8 week

Table 3. Variations of menopausal symptoms (objective index) observed in two groups for different period of time

	Period	Placebo group	Pomegranate extract taking group	<i>P</i> -value ^a
Erythema value	Week 0	9.17±25.36	5.71±36.47	0.803
	Week 8	-8.61±27.41	4.35±20.91	0.068
	Difference	-17.78±31.23	-1.36±35.85	0.118
	<i>P</i> -value ^b	0.008	0.854	
Pyrexia value	Week 0	0.16±0.80	0.10±1.00	0.711
	Week 8	0.06±1.05	0.54±0.84	0.079
	Difference	-0.11±1.38	0.44±1.27	0.136
	<i>P</i> -value ^b	0.691	0.103	
Perspiration value	Week 0	9.69±7.45	8.48±10.27	0.577
	Week 8	4.54±6.17	3.86±7.67	0.730
	Difference	-5.15±9.92	-4.62±10.28	0.843
	<i>P</i> -value ^b	0.014	0.038	
LDPI	Week 0	29.31±33.39	23.33±29.18	0.411
	Week 8	9.33±14.40	20.81±33.18	0.128
	Difference	-19.98±36.13	-2.52±40.71	0.098
	<i>P</i> -value ^b	0.009	0.764	

The value are mean ± SD. a, Statistical significance of difference between placebo and pomegranate extract taking group (Student's t-test result); b, Statistical significance of difference between 0 week and 8th week in the same group (Paired t-test results)

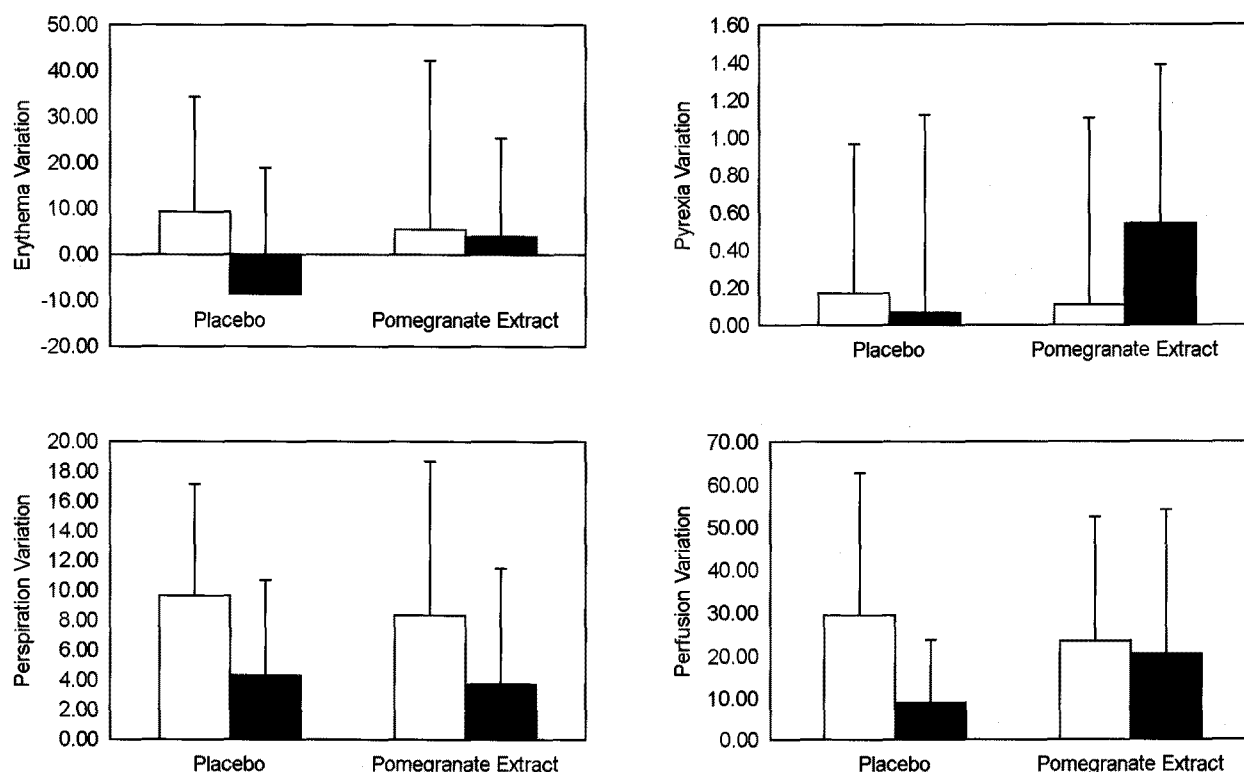


Fig. 3. Variations of menopausal symptoms estimated by using objective index observed in two groups at different time. The data represent the mean ± SD. □: 0 week, ■: 8 week

생화학적 지표

혈중 여성호르몬 FSH (Follicle-stimulating hormone) 및 E2 (Estradiol)의 변화: 피험자들의 FSH 변화는 8주간의 복용에 의해 대조식품군의 경우 복용 전 65.31±25.63에서 복용 후 66.04±26.89로 변화량이 0.73±9.21 mIU/ml로 거의 변화가 없었으나 석류추출물군의 경우 복용 전 68.71

±21.63에서 복용 후 63.94±25.22로 변화량이 4.77±25.26 mIU/ml로 더 많이 감소하였으며, 두 군간의 통계적인 유의성은 없었다 (Table 4, Fig. 4). E2의 평균 변화 값은 8주간의 복용에 의해 대조식품군은 10.32±5.32에서 18.47±29.1로 8.16±25.61 pg/ml만큼 증가하였으나, 석류추출물군은 복용 전 10.50±7.72에서 31.95±56.96으로 21.45±58.44 pg/ml로 증가하여 석류추출물군에서 E2의 양이

Table 4. Variation of hormone levels in blood

	Period	Placebo group	Pomegranate extract taking group	P-value ^a
FSH (mIU/ml)	Week 0	65.31±25.63	68.71±21.63	0.612
	Week 8	66.04±26.89	63.94±25.22	0.774
	Difference	0.73±9.21	-4.77±25.26	0.320
	P-value ^b	0.690	0.362	
Estradiol (pg/ml)	Week 0	10.32±5.32	10.50±7.72	0.923
	Week 8	18.47±29.1	31.95±56.96	0.290
	Difference	8.16±25.61	21.45±58.44	0.295
	P-value ^b	0.117	0.079	

The value are mean ± SD. a, Statistical significance of difference between placebo and pomegranate extract taking group (Student's t-test result); b, Statistical significance of difference between 0 week and 8th week in the same group (Paired t-test results)

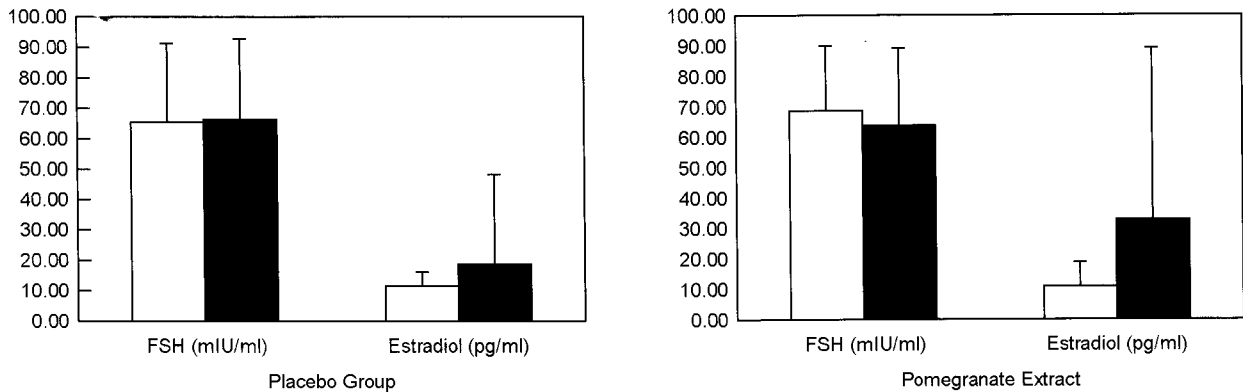


Fig. 4. Hormone level changes in the blood at different time. The data represent the mean ± SD. □: 0 week, ■: 8 week

Table 5. Variation of bone metabolism-related factors in two groups

		Placebo	Pomegranate extract taking group	P-value ^a
Osteocalcin (ng/ml)	Week 0	6.01±2.02	6.21±2.86	0.771
	Week 8	5.77±2.59	5.85±2.56	0.917
	Difference	-0.24±1.95	-0.37±1.58	0.800
	P-value ^b	0.534	0.258	
ALP activity (U/l)	Week 0	28.56±10.28	29.33±8.88	0.998
	Week 8	34.08±12.64	32.92±11.62	0.668
	Difference	-5.52±11.64	-3.59±6.63	0.442
	P-value ^b	0.023	0.012	

The value are mean ± SD. a, Statistical significance of difference between placebo and pomegranate extract taking group (Student's t-test result); b, Statistical significance of difference between 0 week and 8th week in the same group (Paired t-test results)

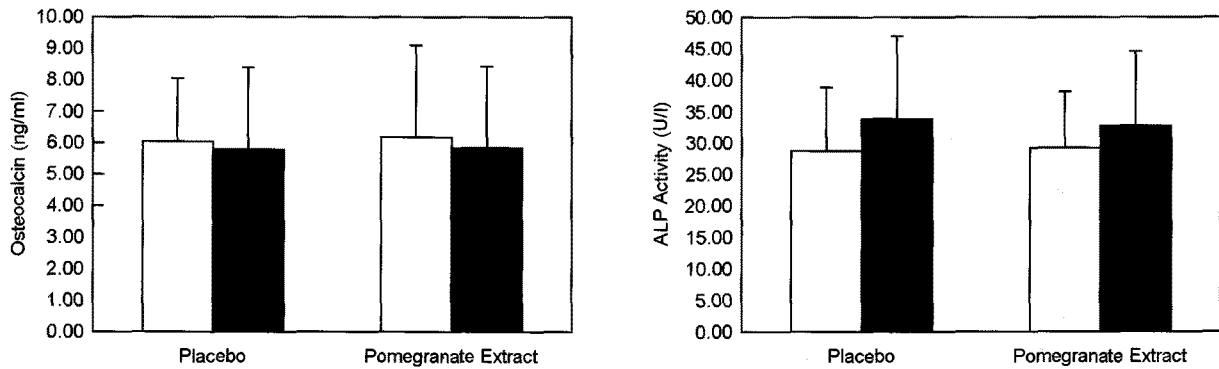


Fig. 5. Variation of bone metabolism-related factors in two groups at different time. The data represent the mean \pm SD. □: 0 week, ■: 8

Table 6. Variable lipid metabolism-related factors in two groups for different period of time

	Placebo group		P-value ^a	Pomegranate extract taking group		P-value ^a
	0 week	8 week		0 week	8 week	
Total cholesterol (mg/dl)	203.9 \pm 37.8	202.4 \pm 32.8	0.813	200.4 \pm 36.3	204.1 \pm 33.0	0.479
HDL cholesterol (mg/dl)	51.76 \pm 12.28	50.49 \pm 13.68	0.257	45.63 \pm 8.87	46.41 \pm 7.73	0.550
LDL cholesterol (mg/dl)	111.8 \pm 28.3	115.2 \pm 25.1	0.484	117.7 \pm 28.8	123.4 \pm 29.1	0.224
Triglyceride (mg/dl)	182.0 \pm 105.8	192.1 \pm 11.6	0.400	184.6 \pm 95.5	197.1 \pm 61.1	0.433

The value are mean \pm SD. a, Statistical significance of difference between 0 week and 8th week in the same group (Paired t-test results)

대조식품군에 비해 더 증가하는 양상을 보였으나, 양군간의 통계적 유의성은 나타나지 않았다 (Table 4, Fig. 4).

골대사 관련 (Osteocalcin 및 ALP activity) 변화: 피험자들의 Osteocalcin의 평균값은 8주간의 복용에 의해 대조식품군과 석류추출물군 모두 각각 0.24 \pm 1.95 ng/ml 및 0.37 \pm 1.58 ng/ml씩 감소하였으나 양군간의 통계적인 유의성은 나타나지 않았다 (Table 5, Fig. 5). 또한 두 군의 Bone specific ALP activity 값은 8주간의 복용에 의해 대조식품군은 5.52 \pm 11.64 U/L, 석류추출물은 3.59 \pm 6.63 U/L 증가하였으며, 두 군 모두 통계적으로 유의한 증가를 나타내었으나 양군간의 통계적으로 유의한 차이는 나타나지 않았다 (Table 5, Fig. 5).

지질대사 관련 (Total cholesterol, HDL-cholesterol, LDL-cholesterol 및 Triglyceride) 변화: 피험자들의 혈액생화학적 검사 중 지질대사와 관련된 항목의 지표에서 총 콜레스테롤 함량은 대조식품군에서는 203.9 \pm 37.8에서 202.4 \pm 32.8 mg/dl로 감소하였으며, 석류추출물군에서는 200.4 \pm 36.3에서 204.1 \pm 33.0 mg/dl로 다소 증가하였으나 통계적으로 유의성은 나타나지 않았다 ($P=0.813, 0.479$). HDL 콜레스테롤의 수치는 대조식품군이 51.76 \pm 12.28에서 8주 후 50.49 \pm 13.68 mg/dl로 감소하였으며, 석류추출물군

에서는 45.63 \pm 8.87에서 8주 후에는 46.41 \pm 7.73 mg/dl로 증가하였으나 두 군 모두 통계적으로 유의한 차이는 없었다 ($P=0.257, 0.550$). LDL 콜레스테롤의 함량은 대조식품군과 석류추출물군 모두 111.8 \pm 28.3에서 115.2 \pm 25.1 mg/dl, 117.7 \pm 28.8에서 123.4 \pm 29.1 mg/dl로 증가하였지만 통계적으로 유의한 차이를 나타내지는 않았다 ($P=0.484, 0.224$). Triglyceride의 변화량은 대조식품군의 경우 182.0 \pm 105.8에서 192.1 \pm 11.6, 석류추출물군은 184.6 \pm 95.5에서 197.1 \pm 61.1로 두 군 모두 8주차에서 증가하는 경향을 보였지만 통계적으로 유의성이 나타나지 않았다 ($P=0.400, 0.433$, Table 6, Fig. 6)

안전성 분석

시험식품을 복용한 후 1회 이상 안전성에 대한 조사가 된 피험자를 대상으로 평가한 결과, 전체 58명의 피험자 중에서 이상반응이 있다고 응답한 피험자는 18명이었고 석류추출물 복용군에서 6명, 대조식품군에서는 총 12명이 이상증상을 보였으나 모두 명백하게 시험식품과의 관련성 있는 것은 아닌 것으로 판단되었다. 또한 중대한 이상반응이나 증상을 호소한 피험자는 한 명도 없었다.

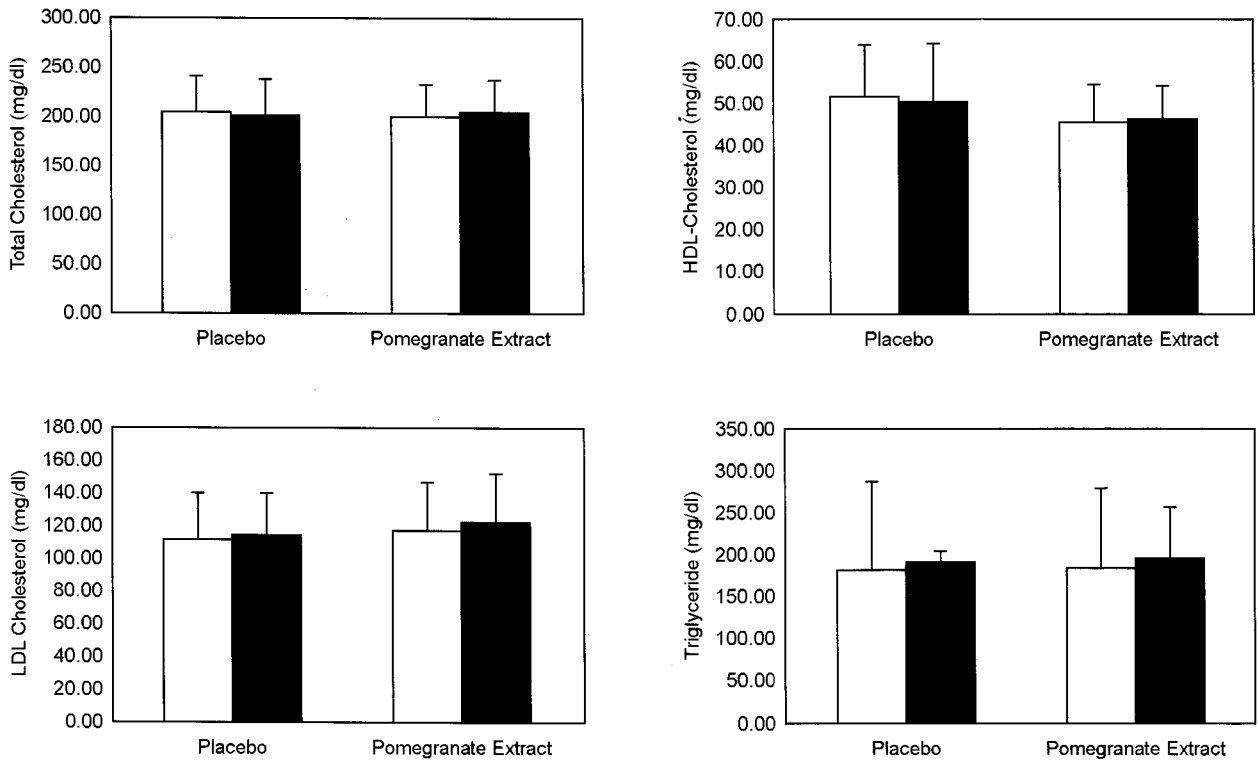


Fig. 6. Variation of lipid metabolism-related factors in two groups at different time. The data represent the mean \pm SD, \square : 0 week, \blacksquare : 8

고찰

갱년기는 점진적으로 난소의 기능이 소실되어가는 시기로 폐경 전후 3~4년간을 말한다. 여성의 폐경은 여성호르몬의 감소로 인하여 나타나는데 여성호르몬이 감소하면 안면홍조, 발한, 배뇨장애, 우울증, 성기능 장애, 피부의 노화 등 여러 증상이 나타나며 이러한 증상을 '갱년기 증후군'이라 한다. 현재 갱년기 장애 개선 및 치료를 위하여 많은 약물요법들이 개발되고 있으며 호르몬 대체요법이 사용되고 있으나 (Morishige et al., 2001; Cauley et al., 2001) 과량의 호르몬으로 인하여 자궁내막암, 유방암 등의 발생 빈도가 증가되는 것으로 알려져 위험성이 있음이 보고되어 왔다 (Chlebowski RT et al., 2003). 이런 현실에서 천연자원으로부터 에스트로겐 활성을 가지면서도 부작용이 없는 호르몬 대체요법의 대안으로써 여성호르몬의 대체물질 및 기능성 물질의 검색하고자 하는 연구가 식품 및 의약품 산업에서 계속되고 있으며 대표적으로 콩과류의 이소플라본, 승마, 식류 등이 있다. 특히 식류에는 여러 기능성분이 함유되어 있으며 (Lansky and Newman, 2007), 이를 이용한 효능 보고도 많이 수행

되었으나 인체를 대상으로 갱년기 증상 개선에 관한 자료는 전무한 상태이다. 이에 본 연구는 식이 및 환경요인을 배제한 상태에서 식류추출물의 복용을 통해 안면홍조 증상 개선 효과를 확인하기 위해 이중맹검, 무작위 배정, 위약대조 방법을 사용하였으며, 그 결과 식류추출물의 복용은 대조식품의 복용에 비하여 안면홍조 증상을 개선하고 안면홍조의 정도, 지속시간 등에서도 개선됨을 보였고, 발한, 홍반과 같은 갱년기 증상도 의미 있게 개선됨을 보였다. 또한 갱년기 증상의 완화와 함께 혈중 여성호르몬의 양은 증가하는 양상을 보였고, 갱년기 정도 평가지수 및 갱년기 삶의 질 또한 개선하는 것으로 조사되었다. 또한 계절적인 요인이나 피험자의 식이 및 운동 여부와는 특별한 관계를 보이지는 않았으며, 8주로 복용 기간이 짧아 여성호르몬과 골 대사 지표들의 확연한 차이가 나타나지는 않았다. 이러한 한계에도 불구하고 갱년기 여성 피험자에서 식류추출물의 복용은 안면홍조 증상을 개선하고 갱년기 증상을 완화할 수 있는 효과를 충분히 기대할 수 있을 것으로 보인다. 또한 두 군에서 발생한 이상반응의 종류가 동일하여 식류추출물에서 발생한 이상반응의 원인이 식류추출물과는 관련성이 없는 것으로 보이며, 또한 실험실 검사치 및 생체

정후에 영향을 미치지 않음으로 석류추출물의 사용에 따른 안전성을 입증하였다고 할 수 있었다. 이에 본 연구는 인체시험을 통해 갱년기 여성이 석류추출물을 꾸준히 섭취함으로써 안면홍조 증상의 개선을 비롯한 전반적인 갱년기 증상의 개선에 도움을 줄 수 있다는 임상 결과를 얻었으며, 이는 여러 가지 부작용을 나타내고 있는 다른 의학적인 방법에 비해 보다 안전하고 효과적인 갱년기 증상 개선 방법을 제시하는 것으로 사료된다.

REFERENCES

- Aviram M, Dornfeld L, Rosenblat M, Volkova N, Kaplan M, Coleman R, Hayek T, Presser D, Fuhman B. Pomegranate juice consumption reduces oxidative stress, atherogenic modifications to LDL and platelet aggregation: studies in humans and in atherosclerotic apolipoprotein E-deficient mice. *Am J Clin Nutr*. 2000. 71: 1062-1076.
- Cauley JA, Zmuda JM, Ensrud KE, Bauer DC. Timing of estrogen replacement therapy for optimal osteoporosis prevention. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001. 86: 5700-5705.
- Chlebowski RT, Hendrix SL, Langer RD, Stefanick ML, Gass M, Lane D, Rodabough RJ, Gilligan MA, Cyr MG, Thomson CA, Khandekar J, Petrovitch Helen, McTiernan A. Influence of Estrogen Plus Progestin on Breast Cancer and Mammography in Healthy Postmenopausal Women: The Women's Health Initiative Randomized Trial. *JAMA: Journal of the American Medical Association*. 2003. 289(4): 3243-3253.
- Choi OK, Chung KS, Cho GS, Hwang MO, Yoo YS. Proximate compositions and selected phytoestrogens of Iranian black pomegranate extract and its products. *Korean J Food and Nutr*. 2002. 15(2): 119-125.
- Kim SH, Kim IH, Kang BH, Cha TY, Lee JH, Rim SO, Song KS, Song BH, Kim JG, Lee JM. Analysis of extraction characteristics of phytoestrogen components from punica granatum L. *J Korean Soc Appl Biol Chem*. 2005. 48(4): 352-357.
- Koh JH, Hwang MO, Moon JS, Hwang SY, Son JY. Antioxidative and antimicrobial activities of pomegranate seed extracts. *Korean J Food Cookery Sci*. 2005. 21: 171-179.
- Lee YH, Hyun SH, Choung SY. Effect of singled and mixed pomegranate on postmenopausal symptoms in ovariectomized rats. *Yakhak Hoeji*. 2006. 50: 177-183.
- Lemay A, Dodis S, Kodri N, Jacques H, Forst JC. Flaxseed dietary supplement versus hormone replacement therapy in hypercholesterolemic menopausal women. *Obstetrics and Gynecology*. 2002. 100: 495-504.
- Longtin R. The pomegranate: nature's power fruit?. *J Nat'l Cancer Inst*. 2003. 95: 346-348.
- Morishige K, Matsumoto K, Ohmichi M, Nishio Y, Adachi K, Hayakawa J, Nukui K, Tasaka K, Kurachi H, Murata Y. Clinical features affecting the results of estrogen replacement therapy on bone density in Japanese postmenopausal women. *Gynecol Obstet Invest*. 2001. 52: 223-226.
- National Statistical Office. Life-table. 2002. Dae-jeon, Korea.
- Nugteren DH, Christ-Hazelhof E. Naturally occurring conjugated octadecatrienoic acid are strong inhibitors of prostaglandin biosynthesis. *Prostaglandins* 1987. 33: 403-417.
- Okada M, Hayashi N, Kometani M, Nakao K, Inukai T. Influences of ovariectomy and continuous replacement of β -estradiol on the tail skin temperature and behavior in the forced swimming test in rats. *Jpn J pharmacol*. 1997. 73: 93-96.
- Okamoto JM, Yoko OH, Hideyuki Y, Hiroyuki Y. Pomegranate extract improves a depressive state and bone properties in menopausal syndrome model ovariectomized mice. *J Ethnopharmacol*. 2004. 92: 93-101.
- Park CY. Management of later diseases in climacteric women. *J Kyung Hee Univ. Med. Center*. 2001. 17(1): 19-30.
- Poyranzogle E, Gokmen V, Artjk N. Organic acids and phenolic compounds in pomegranates grown in turkey. *J Food composition analysis*. 2002. 15: 567-575.
- Song BH, Tran NA, Bae SY. Pomegranate as resource of phytoestrogen and anticancer substances. *Kor. J. Microbiol. Biotechnol*. 2007. 35(2): 81-97.
- 이혜숙. 갱년기 여성의 호르몬 대체요법 경험에 관한 연구. 2001. 11. 중앙대 대학원 박사학위논문. 서울, 대한민국.
- 한의학부인과학 편찬위원회. 한의학부인과학(상). 2001. 218-234. 도서출판 정담. 서울, 대한민국.