

일부 폐경전후 여성의 갱년기 증상 정도와 과립구/림프구 비율 및 HRV와의 관계

경희대학교 한의과대학 부인과학교실
허수정, 이진무, 이창훈, 이경섭, 장준복

ABSTRACT

A Study of the Relationship between the Degree of Menopausal Symptom and Granulocyte/Lymphocyte Ratio, Heart Rate Variability in Some Perimenopausal Women

Su-Jeong Heo, Jin-Moo Lee, Chang-Hoon Lee,
Kyung-Sub Lee, Jun-Bock Jang
Dept. of Oriental Gynecology, College of Oriental Medicine,
Kyung-Hee University

Objectives: The purpose of this study is to investigate the relationship between the degree of menopausal symptom and granulocyte/lymphocyte ratio, and heart rate variability(HRV).

Methods: From 11th April 2011 to 20th May 2011, a total 30 female subjects (age 41-60) was recruited. We evaluated the degree of menopausal symptoms by Kupperman's index and measured subject's WBC differential count and HRV. The data were analyzed by Kruskal-Wallis test and Spearman correlation test using SPSS/PC ver 13.0 program.

Results:

1. There was no statistically significant difference in granulocyte/lymphocyte ratio and HRV among 4 classified groups according to Kupperman's index.- Mild, Moderate, Severe and Urgent.
2. Granulocyte ratio and general symptom score(within Kupperman's index) significantly showed negative correlation coefficient($r=-0.499$, $p=0.005$), and Lymphocyte ratio and general symptom score significantly showed positive correlation coefficient ($r=0.374$, $p=0.042$).
3. Granulocyte/lymphocyte ratio and HRV showed no significant correlation.

Conclusions: There was no significant relation among the degree of menopausal symptoms and granulocyte/lymphocyte ratio, and HRV. But furthermore large scale study is required.

Key Words: Menopausal syndrome, Granulocyte/Lymphocyte ratio, HRV, Kupperman's index

I. 서론

스트레스는 우울증과 같은 신경증을 유발시킬 뿐만 아니라 신체적으로도 많은 질환에 직접적 영향을 주는 위해 요인으로 알려져 있다¹⁾. 정신-신경-면역학적 관점에서 보면 스트레스라는 심리적 요인은 면역반응을 유발하는 혈액 세포의 변화를 야기하는데, 자율신경계의 장애가 직접적으로 백혈구 아형의 비율을 변화시키는 것으로 알려져 있다²⁾. 교감신경이 우위를 점하면 과립구의 수가 증가하면서 활성화되고, 부교감신경이 우위를 점하면 림프구의 수가 증가하면서 활성화되는데^{3,4)}, 이는 과립구의 표면에는 adrenergic receptor가 존재하고, 림프구의 표면에는 cholinergic receptor가 존재하는 것과 관련 있다⁵⁾.

최근에는 주로 호르몬의 변화에 의한 것으로 알려진 갱년기 증상 또한 스트레스와 밀접한 관련이 있는 것으로 인식되고 있다. 이 시기 여성들은 자녀들이 자라서 가정을 떠나고, 노화에 따른 역할, 책임 및 관계의 재정립 등이 이루어지는 인생의 고비로 인해⁶⁾, 생의 다른 시기에 비해 많은 양의 스트레스에 노출되고, 스트레스량이 많은 여성일수록 갱년기 장애를 더 심하게 호소한다는 연구보고⁷⁾가 있다.

스트레스와 관련하여 심박변이도(Heart Rate Variability, 이하 HRV) 분석방법은 교감-부교감 신경의 균형 상태를 평가하는 신뢰성과 재현성이 높은 비침습적인 자율신경계 기능 평가 방법으로 많은 의학연구에 사용되고 있고⁸⁾, 갱년기 증상과의 상관성 연구⁹⁾에도 활용되었다.

그러나 과립구와 림프구의 비율을 보는 백혈구 분획을 통한 자율신경계 측정 연구는 산모를 대상으로 한 연구^{10,11)} 외에는 거의 없었고, 갱년기 증상과 백혈구 분획 측정에 대한 연구는 아직 이루어진 바 없다.

이에 본 연구에서는 41-60세 여성을 대상으로 Kupperman's index를 이용하여 갱년기 증상의 정도를 평가하고, 갱년기 증상 정도와 말초 혈액 내 과립구 및 림프구 비율 및 HRV 측정치와의 관계를 관찰하여 다음과 같은 결과를 얻었기에 보고하는 바이다.

II. 대상 및 방법

1. 연구대상 및 방법

본 연구는 제인한방병원 한방부인과에서 2011년 4월 11일부터 2011년 5월 20일까지 연구내용을 듣고 연구 참여에 동의한 41-60세의 폐경전후 여성을 대상으로 실시하였다. 연구 대상의 선정에 있어서, 심장혈관계 또는 자율신경계 질환의 병력이 있거나 자율신경계에 영향을 줄 수 있는 약물을 복용하고 있을 경우, 갱년기 장애로 인해 현재 호르몬 요법을 받고 있거나, 호르몬 요법을 받은지 8주가 넘지 않은 경우는 제외하였다. 총 30명의 피험자를 대상으로 하여 Kupperman's index 설문지를 작성하도록 하였고, HRV 검사 및 혈액검사를 받도록 하였다.

2. 자료수집

1) 갱년기 증상의 임상척도 평가

갱년기 증상의 정도를 파악하기 위해서 설문지 조사를 이용하였으며, 설문지

의 내용은 Kuppermans' index를 한글로 번역한 것과 대상자의 현재 연령, 폐경 여부, 폐경시의 나이에 관한 추가적 설문문이 첨가되도록 하였다. Kupperman's index 설문지는 혈관운동장애, 비뇨기증상, 정신신경증상, 운동기증상, 소화기증상, 전신증상의 6개 영역, 25개 문항으로 구성되어 있으며, 증상없음(0점)~몹시 괴롭다(3점)로 점수를 계산하여 최대점수는 186점이다. 최 등의 연구¹²⁾에 따라 총 점수가 20점 이하일 경우 경증, 21-40점 사이는 중등도, 41-60점 사이는 중증, 60점 이상일 경우 갱년기 증후군의 위급증으로 분류하였다.

2) HRV 측정

대상자에게 검사 전 5분간 안정을 취하게 한 후, SA-6000(Medicore Co., Ltd., Korea)를 이용하여 조명이 밝고 조용한 방에서 실시하였으며 좌우 손목부위와 좌측 발목부위에 각각 전극을 부착하고 5분간 측정을 시행하였다.

시간영역분석을 통하여 SDNN(the standard deviation of all R-R intervals), Mean HRT(the mean of heart rate), RMSSD (the square root of the mean of the sum of the squares of differences of between adjacent R-R intervals)를 확인하였고, 주파수영역분석을 통하여 TP(total power), VLF(very low frequency), LF(low frequency), HF(high frequency), LF/HF ratio를 확인하였다.

3) WBC differential count 측정

채혈은 대상자들의 전완의 주정맥(antecubital vein)에서 시행하였고, 채취된 말초혈액은 네오딘 의학연구소에 검사를 의뢰하여 WBC(White blood cell, 정상범위 5.2~12.4 K/ μ L), lymphocyte

(정상범위 15~44%), Neutrophil(정상범위 40~80%), Eosinophil(정상범위 0~5%), Basophil(정상범위 0~3%), Monocyte(정상범위 2~10%)을 확인하였고 Granulocyte는 Neutrophil, Eosinophil, Basophil을 합하여 구하였다.

3. 분석 방법

통계 분석은 SPSS 13.0 for Windows (SPSS Inc., Chicago, USA)를 사용하였다. Kupperman's index 점수에 따라 대상자를 경중군, 중등도군, 중증군, 위급증군 4군으로 나누어 각 군에서 측정된 말초혈액 내 과립구/림프구의 비율, HRV 측정치들을 비교분석하기 위해서 비모수적 접근방법인 Kruskal-Wallis test를 사용하였다. 또한 대상자의 Kupperman's index 점수와 HRV 측정치, 과립구 및 림프구의 수치 사이의 상관관계를 확인하기 위해서 비모수적 접근방법인 Spearman correlation test를 시행하였다. 통계적 유의수준은 $p < 0.05$ 으로 설정하였다.

III. 결 과

1. 대상자의 일반적 특성

대상자의 연령은 41세부터 60세까지 분포하였으며, 평균연령은 52.40 ± 4.90 세이었다. 총 30명 중 20명이 폐경되었고, 평균 폐경연령은 48.70 ± 3.88 세로 나타났다. Kupperman's index 설문 결과, 평균 총점은 39.40 ± 22.95 점이었고 최고점수는 123점, 최저점수는 13점으로 나타났다. 20점 이하인 경중군은 6명, 21-40점 사이의 중등도군은 13명, 41-60점 사이의 중증군은 7명, 61점 이상의 위급증군은 4명

으로 나타났다.

2. Kupperman's index 점수 분포별 과립구/림프구 비율 및 HRV 측정치의 비교

Kupperman's index로 분류된 경증군,

중등도군, 중증군, 위급증군 사이의 과립구 및 림프구 비율 및 HRV 측정치를 비교하기 위해 Kruskal-Wallis test를 시행한 결과, 모든 값에서 유의한 차이를 보이지 않았다(Table 1).

Table 1. Comparison of Granulocyte/Lymphocyte and HRV among the Mild, Moderate, Severe and Urgent Group

	Mild ≤20 (n = 6)	Moderate 21<score≤40 (n = 13)	Severe 41<score≤60 (n = 7)	Urgent ≥61 (n = 4)	p value
granulocyte(%)	57.65±8.12	60.97±6.42	59.10±5.91	56.70±1.25	0.775
lymphocyte(%)	35.63±6.68	32.26±6.46	34.83±4.94	36.18±0.76	0.255
mean HRT	67.83±4.17	70.15±7.97	68.86±10.51	66.00±8.87	0.775
SDNN	33.75±12.52	31.94±10.02	32.03±8.41	30.26±3.17	0.929
RMSSD	26.96±18.04	25.78±12.43	29.10±12.34	27.56±5.55	0.826
PSI	51.82±34.76	58.92±46.82	62.26±74.00	50.33±24.54	0.976
TP	1018.26±771.36	727.72±443.78	819.21±469.73	643.65±245.71	0.793
LF	304.07±424.28	179.52±145.57	154.08±98.41	179.83±130.62	0.988
HF	146.11±124.46	127.84±110.23	181.25±93.50	175.84±83.73	0.619
LF/HF ratio	1.77±1.02	2.48±2.28	1.08±0.71	1.22±1.02	0.345

The values are mean±standard deviation.

: analyzed by Kruskal-Wallis test

HRT : heart rate

SDNN : the standard deviation of all normal R-R intervals

RMSSD : the square root of the mean of the sum of the squares of differences of between adjacent R-R intervals

TP : total power

VLF : very low frequency

LF : low frequency

HF : high frequency

3. 말초 혈액내 과립구 및 림프구 수치와의 상관성 분석

1) 갱년기 증상의 정도와 과립구/림프구 비율의 상관관계

Kupperman's index 점수와 과립구/림프구 비율 사이의 상관관계를 Spearman

Correlation test로 분석한 결과, Kupperman's index의 총점과는 유의한 상관관계가 없었고, 세부 영역 6가지 중 전신증상 영역 점수에서 과립구의 경우 $r = -0.499$, $p = 0.005$, 림프구의 경우 $r = 0.374$, $p = 0.042$ 로 통계적으로 유의한 상관관계를 보였다(Table 2).

Table 2. The Correlation between Kupperman's Index Score and Granulocyte/Lymphocyte Ratio

	Granulocyte		Lymphocyte	
	Correaltion Coefficient	p-value	Correaltion Coefficient	p-value
Total score	-0.169	0.373	0.093	0.625
Vasomotor	0.116	0.542	0.036	0.851
Urinary	0.269	0.151	-0.286	0.126
Neuropsychic	-0.056	0.767	-0.053	0.780
Musculoskeletal	-0.022	0.908	-0.046	0.809
Digestive	-0.315	0.090	0.304	0.102
General	-0.499	0.005*	0.374	0.042*

*: Statistically Significant(p<0.05) by Spearman Correlation Test.

2) HRV 측정치와 과립구/림프구 비율의 상관관계
HRV 측정치과 과립구/림프구 비율 사이의 상관성을 분석하기 위해 Spearman

Correlation test로 분석한 결과, 통계적으로 유의한 상관관계가 나타나지 않았다(Table 3).

Table 3. The Correlation between HRV and Granulocyte/Lymphocyte Ratio

	Granulocyte		Lymphocyte	
	Correlation Coefficient	p-value	Correlation Coefficient	p-value
mean HRT	0.223	0.235	-0.191	-0.311
SDNN	-0.140	0.462	0.151	0.426
RMSSD	-0.232	0.217	0.148	0.436
PSI	0.305	0.102	-0.261	0.163
T.P.	-0.098	0.606	0.150	0.429
LF	-0.212	0.261	0.248	0.187
HF	-0.162	0.394	0.105	0.581
LF/HF ratio	-0.093	0.624	0.162	0.394

Analyzed by Spearman Correlation Test.

IV. 고 찰

갱년기에는 난소기능의 감퇴와 내분비계의 변화로 인하여 안면홍조, 비뇨생식기 위축, 우울증, 수면장애, 근육통 등의 증상이 나타나고 골다공증과 심혈관 질환의 유병율이 증가하게 된다. 이 시기는 뚜렷한 생물학적 지표가 없어 명확한

규정을 지을 수 없으나, 주로 폐경전후기를 말하며¹³⁾, 일반적으로 45~55세를 전후하여 40~60세까지를 갱년기로 규정 짓고 있다¹⁴⁾.

이 시기의 다각적이고 복합적인 증상들은 주로 호르몬의 변화에 의한 것으로 알려져 있으나, 각 여성의 사회문화적 요인, 성격에 따른 정신적 요인 등에 의해서도 많은 영향을 받는다¹⁵⁾. 이 시기

여성들의 경우, 빈 등지 증후군, 젊음과 건강의 상실, 노화의 의식 등으로 인해 스트레스를 받게 되고, 최근에는 직업을 가진 여성이 많기 때문에 직장에서 오는 스트레스가 더하여 정신적으로 불안정하게 되기 쉽다. 갱년기 장애와 스트레스 사이의 관련에 대한 논란은 많지만, 스트레스는 자율신경계를 자극하여 갱년기 증상을 유발하기 때문에¹⁶⁾ 최근에는 점차 갱년기 증상들의 원인으로 사회심리적 요인에 많은 비중을 두는 방향으로 관점이 바뀌고 있다¹⁷⁾.

스트레스는 자율신경계의 장애를 일으킬 수 있고 자율신경장애가 일어나면 심박변이도가 감소된다¹⁸⁾. HRV는 이러한 심박변이도를 측정, 정량화하여 자율신경계의 기능을 평가하는 비침습적 연구 방법으로 의학영역 연구에 활발히 사용되고 있고⁸⁾, 부인과 영역에서는 다낭성 난소 증후군(PCOS: Polycystic Ovary Syndrome)¹⁹⁾, 월경전증후군(PMS: Premenstrual syndrome)²⁰⁾, 무월경²¹⁾ 등과 관련하여 연구가 이루어졌으며, 갱년기 증상을 평가하는 연구⁹⁾에서도 활용되었다. 그러나 HRV를 이용하여 자율신경계의 기능을 측정할 경우 하루 동안의 리듬과 여러 자극에 의해 그 측정치가 변화할 수 있어 1회의 측정으로는 자율신경계의 전반적인 상태를 반영하기 어렵다.

자율신경계의 기능을 평가하기 위해서는 심박변이도를 측정하는 것 외에도 말초혈액 내 백혈구 분획을 측정하는 방법이 있다. 백혈구의 분포는 자율신경계의 지배를 받아서 과립구의 수와 기능은 교감신경에 의해 활성화되고, 림프구의 수와 기능은 부교감신경에 의해 활성화된

다³⁾. 이는 과립구의 표면에는 adrenergic receptor가 존재하고, 림프구의 표면에는 cholinergic receptor가 존재하기 때문이다⁵⁾. 백혈구 분획에 대한 정상 성인의 평균값은 과립구가 약 60%, 림프구가 약 35%이지만³⁾ 교감신경 긴장상태에서는 과립구의 비율이 더 높아지고, 부교감신경 긴장상태에서는 림프구의 비율이 더 높아지게 된다. 백혈구 수명은 수일간으로²²⁾ 백혈구 분획 측정은 며칠간의 자율신경계 활성화 상태의 평균값을 알 수 있게 해주므로, HRV와는 달리 1회의 측정으로 비교적 안정된 값을 얻을 수 있는 장점이 있다. 따라서 본 연구는 자율신경계의 평가도구로서 HRV 뿐만 아니라 말초혈액 내 과립구 및 림프구의 비율을 측정하여 갱년기 증상 정도와의 관련성을 살펴보고자 하였다.

이번 연구에서는 41-60세의 30명 여성을 대상으로 Kupperman's index를 사용하여 갱년기 증상의 정도를 경증군(총점 20점 이하), 중등도군(총점 21-40점 사이), 중등군(총점 41-60점 사이), 위급증군(총점 61점 이상) 네 군으로 나누어, 각 군간 과립구/림프구 비율과 HRV 측정치를 비교한 결과 유의한 차이를 나타내는 값은 없었다(Table 1). 안 등의 연구⁹⁾ 결과에서는 Kupperman's index를 통한 갱년기 지수가 mean HRT와는 양의 상관관계, RMSSD, SDNN, TP와는 음의 상관관계가 있음을 밝혔으나, 본 연구에서는 중등도군에서 과립구수치, mean HRT, LF/HF ratio가 가장 높게 나타나고, RMSSD, 림프구 수치가 가장 낮게 나타나는 경향을 보였고, 통계적 유의성에는 도달하지 못했다.

과립구/림프구 비율과 Kupperman's index

의 총점 간의 연관성을 보고자 Spearman correlation test를 한 결과, 유의한 상관관계는 관찰되지 않았다. Kupperman's index의 문항을 세부적으로 분류했을 때, 혈관운동장애, 비뇨기증상, 정신신경증상, 운동기증상, 소화기증상, 전신증상의 6개 영역으로 나눌 수 있고, 각 영역별 점수와 과립구/림프구 비율 사이의 상관관계를 분석한 결과, 전신증상 영역 점수에서 과립구의 경우 $r=-0.499$, $p=0.005$, 림프구의 경우 $r=0.374$, $p=0.042$ 로 통계적으로 유의한 상관관계를 보였다(Table 2). 이는 어지럽거나, 피로를 쉽게 느끼거나, 잘 붓는 등의 전신증상은 림프구 비율이 높을수록 증가하고 이는 부교감신경의 활성화와 관련이 있을 것으로 생각된다.

HRV 측정치와 과립구/림프구 비율의 상관관계를 분석하기 위해 Spearman Correlation test를 시행한 결과, 유의한 상관관계는 없었다(Table 3). HRV 측정치 중 LF가 교감신경의 활동성, HF가 부교감신경의 활동성을 나타내고, 백혈구 분획에서 과립구 수치의 증가가 교감신경의 활성화, 림프구 수치의 증가가 부교감신경의 활성화를 나타낸다고 하였다. 그러나 본 연구에서는 백혈구 분획과 HRV 측정치 사이의 연관성은 없는 것으로 나타났고, 이는 추후 재확인 요구된다.

이번 연구는 Kupperman's index를 통해 갱년기 증상의 정도를 평가하여 말초 혈액 내 과립구 및 림프구의 비율과 HRV 측정값과의 관련성을 살펴보고자 하였으나, 몇 가지 한계점을 가지고 있다. 첫째로 실험 대상자의 수($n=30$)가 작아, 통계적으로 유의성 있는 결론을 도출하지 못하여 해석에 난점이 있었다.

둘째로 Kupperman's index는 갱년기 증후군의 진단을 위하여 널리 사용되고 있는 기준 척도이고, 여러 연구들²³⁻²⁵⁾에서 활용되고 있으나, 자가 기입식 설문으로 증상의 심각도 기록이 대상자의 주관적인 판단에 의존된다는 단점이 있다. 셋째로 연령의 범위가 41세에서 60세로 넓어 연령에 따른 HRV 및 백혈구 분획의 편차를 줄이지 못했다. 하지만 이러한 한계점에도 불구하고 본 연구는 말초 혈액의 백혈구 분획을 통해 갱년기 여성의 자율신경계 상태를 평가하고, 갱년기 증상 정도와의 관련성을 살펴봄으로써, 향후 관련 연구에 기초자료를 제공하는데 의의가 있을 것으로 생각된다. 향후 다수의 대상자를 모집하여 추가적 대규모 연구가 필요할 것으로 생각된다.

V. 결 론

제인한방병원 한방부인과에서 2011년 4월 11일부터 2011년 5월 20일까지 41-60세의 폐경전후 여성 30명을 대상으로 하여 Kupperman's index 설문을 실시하고, HRV 검사 및 WBC differential count를 시행하여 분석한 결과 다음과 같은 결론을 얻었다.

1. Kupperman's index 점수별로 분류한 네 군에서 과립구 및 림프구 비율과 HRV 측정치는 통계적으로 유의한 차이를 보이지 않았다.
2. 말초 혈액내 과립구 및 림프구 비율과 Kupperman's index 점수 사이의 상관관계를 분석한 결과, 전신증상 영역 점수에서 과립구의 경우 $r=-0.499$, $p=0.005$,

- 림프구의 경우 $r=0.374$, $p=0.042$ 로 통계적으로 유의한 상관관계를 보였다.
3. 말초 혈액내 과립구 및 림프구 비율과 HRV 측정치 사이에는 통계적으로 유의한 상관관계가 없었다.

□ 투 고 일 : 2011년 10월 27일

□ 심 사 일 : 2011년 11월 01일

□ 게재확정일 : 2011년 11월 07일

참고문헌

1. 남기정 등. 타액중 Cortisol과 만성 스트레스와의 연관성. 가정의학회지. 2002; 23(11):695.
2. 최명애 등. 스트레스와 면역. 서울:군자출판사. 2003:267-75.
3. Toru Abo, Toshihiko Kawamura. Immunomodulation by the Autonomic Nervous System: Therapeutic Approach for Cancer, Collagen Disease, and Inflammatory Bowel Disease. Therapeutic Apheresis. 2002;6(5):348-57.
4. Kawamura T, Fukuda M, Abo T. Suppressive effect of antiulcer agents on granulocytes—a role of granulocytes for gastric ulcer formation. Digest. Dis. Sci. 2000;45(9):1786-91.
5. Tsukahara A, Tada T, Abo T. Adrenergic stimulation simultaneously induces the expansion of granulocytes and extrathymic T cells in mice. Biomed Res. 1997;18:237-46.
6. Karen A. Matthews. Myths and Realities of the menopause. Psychosomatic medicine. 1992;54:1-9.
7. 정숙형 등. 갱년기 증상에 대한 생활 스트레스의 영향. 가정의학회지. 1997; 18(2):147-58.
8. Kamath MV, Fallen EL. Power spectral analysis of heart rate variability: a noninvasive signature of cardiac autonomic function. Crit Rev Biomed Eng. 1993;21(3):245-311.
9. 안수정 등. 갱년기 증상의 척도로서의 심박 변이도의 활용에 관한 연구. 대한한방부인과학회지. 2005;18(3):192-202.
10. 박정경 등. 일부 산모의 기허상태와 CBC 및 HRV의 관계연구. 대한한방부인과학회지. 2008;21(1):231-41.
11. 박가영, 김태희. 30대 초반의 초산, 경산부의 CBC 및 HRV 비교. 대한한방부인과학회지. 2008;21(4):128-38.
12. 최정은 등. 갱년기 증후군 여성 환자 50인의 임상 양상 분석. 대한한방부인과학회지. 2002;15(2):144-54.
13. 대한산부인과학회 교과서편찬위원회. 부인과학 4판. 서울:도서출판 고려의학. 2007:563-74.
14. Macpherson K.I. Menopause as Disease: The Social Construction of a Metaphor. AJS. 1981;3(2):95-114.
15. 이소영, 이상훈, 기백석. 폐경기 여성의 정신적 스트레스에 관한 연구. 대한산부회지. 1996;39(3), 555-61.
16. 김조자. 환자 스트레스와 가족방문에 대한 실증적 연구. 연세대학교 박사학위논문. 1983.
17. Larocco. S.A et al. Womens Knowledge about the menopause. Nursing research. 1980;29(1):3-61.
18. Holly R. Impact of acute mental stress on sympathetic nerve activity

- and regional blood flow in advanced heart failure. *Circulation*. 1997;96(6):1835-42.
19. 이미주 등. PCOS 여성의 HRV 특성 분석을 통한 한의학적 진단 활용성에 관한 연구. *대한한방부인과학회지*. 2010;23(4):155-63.
 20. 박경선 등. 월경전 증후군(PMS)환자의 Heart Rate Variability(HRV) 특성에 관한 연구. *대한한방부인과학회지*. 2008;21(3):99-110.
 21. 정재혁 등. 무월경 환자의 DITI와 HRV, 체성분 분석을 통한 특성 연구. *대한한방부인과학회지*. 2009;22(4):94-101.
 22. 대한진단검사의학회. *진단검사의학 제3판*. 서울:고려의학. 2001:237-45.
 23. 배경연 등. 한방의료기관에 내원한 갱년기 여성을 대상으로 한 Kupperman's index와 MENQOL의 비교 연구. *대한한방부인과학회지*. 2006;19(3):215-30.
 24. 구희준 등. Kupperman's index로 평가된 갱년기증후군 치험 2례. *대한한방부인과학회지*. 2008;21(3):257-68.
 25. 이병익 등. 폐경기증상 치료에서 승마 추출물과 호르몬보충요법의 비교연구. *대한산부회지*. 2002;45(8):1330-5.

〈첨부 : Kupperman's index〉

이름 : / 나이 : 세 /
 폐경유무(폐경했다/ 아직 월경한다/ 폐경년도:)

귀하께서 느끼는 증상의 정도를 표기하여 주십시오.

	증상	증상 없음 (0)	참을만 하다 (1)	힘들다 (2)	몹시 괴롭다 (3)	점수
혈관운동장애	얼굴이 화끈거리고 열감이 있다.					×4
	몸이 차고 냉감이 있다.					
비뇨기증상	소변을 자주 보거나 잔뇨감있다.					×3
	소변을 참기 힘들고 지리는 때가 있다.					
정신신경증상	머리가 무겁거나 아프다.					×4
	귀에서 소리가 난다.					
	마음이 불안하다.					×2
	신경질, 짜증이 잘난다.					
	우울한 기분이 든다.					
	가슴이 두근거린다.					×1
운동기 증상	등, 허리가 아프다.					×1
	어깨, 뒷머리가 아프다.					×3
소화기 증상	속이 메스껍거나 구토증이 자주난다.					×3
	변비가 있거나 설사를 자주한다.					
	배가 더부룩하고 입맛이 없다.					
전신증상	어지럽다.					×1
	피로를 쉽게 느낀다.					
	관절이 아프다.					
	근육이 아프다.					×3
	땀이 많이 난다.					
	몸이 잘 붓는다.					
	입이 마른다.					×1
	피부가 스멀거려서 벌레가 기어다니는 느낌이다.					
	감각이 예민해지거나 둔해졌다.					
	몸이 저리다.					×2

총점 ()