



### 저작자표시-비영리-변경금지 2.0 대한민국

이용자는 아래의 조건을 따르는 경우에 한하여 자유롭게

- 이 저작물을 복제, 배포, 전송, 전시, 공연 및 방송할 수 있습니다.

다음과 같은 조건을 따라야 합니다:



**저작자표시.** 귀하는 원저작자를 표시하여야 합니다.



**비영리.** 귀하는 이 저작물을 영리 목적으로 이용할 수 없습니다.



**변경금지.** 귀하는 이 저작물을 개작, 변형 또는 가공할 수 없습니다.

- 귀하는, 이 저작물의 재이용이나 배포의 경우, 이 저작물에 적용된 이용허락조건을 명확하게 나타내어야 합니다.
- 저작권자로부터 별도의 허가를 받으면 이러한 조건들은 적용되지 않습니다.

**저작권법에 따른 이용자의 권리는 위의 내용에 의하여 영향을 받지 않습니다.**

이것은 [이용허락규약\(Legal Code\)](#)을 이해하기 쉽게 요약한 것입니다.

[Disclaimer](#)

의학 박사학위 논문

중년기 여성에서 인태반추출물이  
갱년기 증상 및 피로도와  
심혈관질환 위험인자에 미치는 영향

아 주 대 학 교 대 학 원

의 학 과

공 미 회

중년기 여성에서 인태반추출물이  
갱년기 증상 및 피로도와  
심혈관질환 위험인자에 미치는 영향

지도교수 박 셋 별

이 논문을 의학 박사학위 논문으로 제출함.

2007년 2월

아 주 대 학 교 대 학 원

의 학 과

공 미 회

공미회의 의학 박사학위 논문을 인준함.

심사위원장 이 은 주 인

심사위원 이 순 영 인

심사위원 홍 영 선 인

심사위원 조 성 진 인

심사위원 박 셋 별 인

아 주 대 학 교 대 학 원

2006년 12월 22일

## 중년기 여성에서 인태반추출물이 갱년기 증상 및 피로도와 심혈관질환 위험인자에 미치는 영향

**목적:** 주로 민간요법으로 사용되던 인태반이 국내 의학에서 사용되기 시작한 것은 일본에서 발견한 냉장태반장액요법에 의한 인태반추출물을 사용하면서였다. 현재 인태반추출물은 간기능 개선 및 갱년기 증상 개선제로 허가되어 있고, 최근에는 피로 개선 및 피부미백 효과로도 사용되고 있으나 아직까지 연구가 부족한 실정이다. 본 연구에서는 중년기 여성을 대상으로 환자-대조군 연구를 통하여 인태반추출물이 갱년기 증상과 피로 개선에 효과가 있는지를 검증하며, 또한 심혈관질환 위험인자들에는 어떠한 영향을 미치는지 알아보고자 하였다.

**연구대상 및 방법:** 2006 년 5 월부터 7 월까지 40-64 세의 갱년기 증상 및 피로를 호소하는 여성 지원자를 모집하였다. 지원자중 연구대상 제외기준에 해당하는 경우를 빼고 총 84 명을 대상자로 하여 무작위로 위약군 41 명과 태반군 43 명으로 나누었다. 환자 맹검법을 이용하여 태반군에는 인태반추출물을, 위약군에는 생리식염수를 8 주간 복부에 피하 주사하였다. 연구 시작 전과 8 주간의 연구 이후 갱년기 증상과 피로도에 대한 설문조사를 시행하여 비교하였다. 갱년기 증상에 대한 설문은 menopause rating scale(MRS)을 이용하였고, 피로도에 대한 설문은 fatigue severity scale(FSS)과 visual analogue

scale(VAS)을 이용하였다. 또한 연구 전후 신체계측과 혈압 및 혈액검사를 통하여 공복혈당, 인슐린, 인슐린 저항성 지표, 지질 농도 및 hs-CRP 농도 등을 측정하여 심혈관질환 위험인자들에 어떠한 영향을 미치는지 알아보았다.

**결과:** 총 84 명의 연구대상자중 6 명이 연구 도중 중도 탈락하여 최종 분석대상자는 태반군이 40 명, 위약군이 38 명이였다. 갱년기 증상에 대한 설문조사에서는 연구 전에는 위약군과 태반군 사이의 MRS 총점의 차이가 없었으나, 연구 이후에는 태반군의 점수가 위약군보다 유의하게 낮아졌다 ( $P=0.033$ ). 피로에 대한 설문조사에서 위약군의 경우는 FSS 와 VAS 모두 연구 전과 연구 이후에 유의한 변화가 없었으나, 태반군의 경우는 연구 이후 FSS 와 VAS 가 연구 전보다 유의하게 감소하였다(FSS:  $P=0.002$ , VAS:  $P<0.001$ ). 여성호르몬 변화의 경우, 연구 전과 연구 이후 모두 태반군과 위약군 사이의 FSH 농도에는 차이가 없었다. E2 농도는 나이와 체질량지수 보정 후, 연구 전에는 두 군의 차이가 없었으나, 연구 이후에는 태반군의 농도가 위약군보다 유의하게 높아졌다( $P=0.031$ ). 그 외 혈압, 공복혈당, 인슐린, 인슐린 저항성 지표, 지질 농도 및 hs-CRP 농도 등 심혈관질환 위험인자들은 태반군과 위약군 사이에 연구 전후 변화의 차이가 없었다.

**결론:** 갱년기 증상 및 피로를 호소하는 중년기 여성에서 인태반추출물을 8 주간 복부에 피하 주사한 결과 갱년기 증상 및 피로도가 유의하게 호전되었으며, 심혈관질환 위험인자들에는 영향을 미치지 않았다.

---

**핵심어:** 인태반추출물, 갱년기 증상, 피로

## 차 례

국문 요약 .....	i
차례 .....	iii
그림차례 .....	v
표차례 .....	vi
I. 서론 .....	1
II. 연구대상 및 방법 .....	3
A. 연구대상 .....	3
B. 신체계측 및 혈액검사 .....	4
C. 여성갱년기 증상 및 피로도 설문지 .....	6
D. 인태반추출물 성분 분석 및 투약방법 .....	8
E. 통계적 분석방법 .....	10
III. 결과 .....	11
A. 임상적 및 생화학적 특징 비교 .....	11
B. 여성갱년기 증상 변화 .....	16
C. 피로도 변화 .....	18
D. 심혈관질환 위험인자들의 변화 .....	20
E. 인태반추출물 성분 분석 .....	22
IV. 고찰 .....	24
V. 결론 .....	30

참고문헌 .....	31
부록 .....	40
ABSTRACT .....	42



## 그림 차례

Fig. 1. The change of menopause rating scale (MRS) in the two study groups .....	17
Fig. 2. The change of fatigue severity scale (FSS) and visual analogue scale (VAS) of fatigue in the two study groups .....	19

## 표 차례

Table 1. The comparison of clinical and biochemical characteristics between the two study groups at baseline .....	14
Table 2. The comparison of clinical and biochemical characteristics between the two study groups at the end the study period .....	15
Table 3. The change of risk factors of cardiovascular disease in the two study groups .....	21
Table 4. The component analysis of human placental extract (Laennec <sup>®</sup> ) .....	23

## I. 서 론

출산 시 얻어진 태반은 동양의 의학고서인 중국의 약학서 본초강목(本草綱目, 1596 년)과 조선의 동의보감(東醫寶鑑, 1613 년)에 자하거(紫河車)라는 이름으로 기술되어 정신안정작용, 간질, 건망증 및 기관지염이나 허약체질에 효과가 있는 약재로 사용된 기록이 있다. 주로 민간요법으로 쓰여졌던 태반을 일본에서 추출물을 뽑아내는 냉장태반장액요법을 발견하게 되어 1959 년 ‘라에넥’이라는 태반장 주사제가 간경화 치료제로 일본후생노동성의 인가를 받아 발매되었다(심청웅, 2005). 한국에서는 2003 년부터 일본의 인태반추출물 주사제를 수입하여 현재 간기능 개선 및 갱년기 증상 개선제로 허가가 되어 있다.

그러나 태반주사제의 간기능 개선 및 갱년기 증상 개선에 대한 연구는 부족한 실정이다. 간기능 개선 효과에 대해선 주로 일본에서 많은 연구들이 발표되었으나(Sakamoto 등, 1986; Nakayama 등, 1989; Liu 등, 1995; Liu 등, 1998) 대부분 동물 실험이거나 일본어로만 발표되어 한계성이 있으며, 갱년기 증상 개선에 대한 연구는 거의 찾아보기 어렵다. 한편, 피로 개선 효과로도 사용되고 있으나 이에 대한 연구는 거의 없는 상태로 객관적인 검증 없이 경험적으로만 사용되고 있는 실정이다.

그 외에 인태반추출물을 피부미백 효과로도 사용하고 있다. 피부미백 효과는 태반추출물에 들어있는 항멜라닌 역할로 국외(Itho, 1990) 및 국내에서도 몇 연구들이 보고되어 있다(김현진 등, 2003; 유박린 등, 2004; 김정혜 등, 2005). 그러나 오히려 반대로 멜라닌 세포를 활성화시켜 색소 소실성 질환의 치료에도

효과가 있다는 상반된 결과가 있어(Pal 등, 1995; Mallick 등, 2002; Pal 등, 2002; Singh 등, 2005; Saha 등, 2006; Sarkar 등, 2006) 아직도 연구가 필요하다.

본 연구에서는 갱년기 증상 및 피로를 호소하는 중년기 여성을 대상으로 환자-대조군 연구를 통하여 인태반추출물이 갱년기 증상과 피로를 개선하는 효과가 있는지를 확인해보고자 하였다. 또한 심혈관질환이 갱년기 전후기에 해당하는 중년기 여성에서 급격히 증가하는 것으로 알려져 있으므로(Matthews 등, 1994; Matthews 등, 2001; Lyndaker 와 Hulton, 2004) 이러한 인태반추출물이 혈압과 공복혈당, 인슐린, 인슐린 저항성 지표, 혈중 지질 농도 및 고감도 C-반응성 단백(high sensitivity C-reactive protein, hs-CRP)등 심혈관질환 위험인자들에 어떠한 영향을 주는지도 알아보려고 하였다.

본 연구는 인태반추출물의 갱년기 증상 및 피로 개선 효과에 대한 최초의 환자-대조군 연구이며, 인태반추출물이 심혈관질환 위험인자들에 미치는 영향에 대하여 처음으로 알아본 연구이다.

## II. 연구대상 및 방법

### A. 연구대상

경기도 소재 일개대학병원에서 임상시험윤리위원회의 승인을 받아 2006년 5월부터 7월까지 임상연구에 대한 모집공고를 통하여 40-64세의 갱년기 증상 및 피로를 호소하는 여성 지원자를 모집하였다. 공고를 보고 참여를 원하는 지원자들의 현병력 및 과거력, 약물 투여력을 자세히 설문하였으며, 본 임상연구에 대해 충분한 설명을 한 후, 동의를 하는 사람들을 대상으로 하였다. 병력 및 혈액검사에서 다음과 같은 제외기준에 해당하는 경우를 빼고 최종 연구대상자로 84명을 선정한 후 단순 무작위 추출방법으로 두 군으로 나누어 태반군과 위약군으로 정하였다(태반군 43명, 위약군 41명). 연구대상자 중 제외기준은 만성 신장 질환의 과거력 및 혈청 크레아티닌 >1.5 mg/dL 인 경우, 간경화 과거력 및 기타 출혈성 질환, 암 과거력, 혈전 용해제나 여성호르몬제를 복용하는 경우였다.

## B. 신체계측 및 혈액검사

연구 전 대상자들의 키와 체중을 측정하고, 체질량지수[체중(kg)/키(m)<sup>2</sup>] 를 계산하였다. 키와 체중은 신발을 벗은 상태로 측정하였다. 8 주간의 연구 이후에도 체중을 측정하여 비교하였다.

혈액검사는 연구시작 전에 한번 채혈하고, 8 주간의 투약이 끝나는 마지막 날 공복으로 내원하여 복부주사 투여 받은 이후에 채혈하여 두 번의 혈액검사 결과를 비교하였다.

혈액검사는 최소한 8 시간 이상의 공복 후 정맥혈을 이용하여 측정하였다. 혈액검사로는 혈색소, 혈소판과 백혈구 수, 간기능[aspartate aminotransferase(AST), alanine aminotransferase(ALT), gamma glutamyl transpeptidase( $\gamma$ -GTP)], 지질 농도(총콜레스테롤, 중성지방, 고밀도콜레스테롤), hs-CRP 를 측정하였다. 인슐린 저항성 지표로는 공복혈당(fasting plasma glucose, FPG)과 인슐린(insulin) 농도를 측정하여 HOMA-IR [homeostasis model assessment of insulin resistance,  $FPG(mg/dL) \times insulin(\mu U/mL) / 22.5 \times 18$  ] 및 QUICKI [the quantitative insulin sensitivity check index,  $1 / \{ \log FPG(mg/dL) + \log insulin(\mu U/mL) \}$ ]를 계산하였다(Mattews 등, 1985; Katz 등, 2000). 호르몬 검사로는 난포자극호르몬 (follicular stimulating hormone, FSH)과 난포호르몬(estradiol, E2) 농도를 측정하였다. E2 의 농도는 20 pg/mL 미만은 측정되지 않아 20 pg/mL 미만 농도는 모두 20 pg/mL 로 보고하였다.

Enzymatic colorimetric method(TBA-200FR, Toshiba, Tokyo, Japan)를 이용하여 공복혈당, 총콜레스테롤 및 중성지방 등을 측정하였고, 인슐린 농도 측정에는 IRMA kit(Immunoradiometric assay, Japan)를 이용하였다. hs-CRP 농도 측정에는

latex-photometric immunoassay(TBA-200FR, Toshiba, Tokyo, Japan)를 이용하였고,  
FSH 는 IRMA kit(Biosource, Belgium), E2 는 RIA kit(Radioimmunoassay, DPC, USA)를  
이용하였다.

## C. 여성갱년기 증상 및 피로도 설문지

갱년기 증상과 피로에 대한 설문지를 연구시작 전과 연구 종료일에 총 두 차례 연구자가 설문지에 대한 설명을 한 후 자가 기록방식으로 시행하여 점수 변화를 비교하였다.

갱년기 증상 정도는 menopause rating scale(MRS)를 한국어로 번역 하여 측정 하였다(부록 1). 아직 한국에서는 검증되지 않았으나 외국 연구에서는 신뢰도와 타당도가 인정되어 8 개 국어로 번역하여 사용되고 있다(Hauser 등, 1994; Schneider 등, 2000; Heinemann 등, 2003). MRS 는 11 개의 문항으로 되어 있으며 정신적(MRS-psychologic), 신체적(MRS-somatic) 그리고 비노생식계적(MRS-sexual)인 증상으로 세가지 하위 분류하여 점수를 측정하고 최종적으로 합하여 MRS 총점(MRS-total)을 계산한다. 각 문항에 대하여 전혀 그렇지 않는 경우에는 0 점, 매우 자주 그러한 경우에는 4 점으로 기록하여 MRS 총점이 최저 0 점에서 최고 44 점까지 측정된다. MRS 총점이 0-4 점인 경우는 갱년기 증상이 거의 없다고 할 수 있으며, 5-7 점인 경우는 경미한 정도, 8-15 점인 경우는 중등도, 16 점 이상인 경우는 심한 갱년기 증상으로 평가한다.

피로도를 알아보는 설문지는 해외연구에서 신뢰도와 타당도가 인정되고 (Krupp 등, 1989; Kleinman 등, 2000) 국내연구에서도 한글 번역으로 유용성이 확인된(정규인과 송찬희, 2001) fatigue severity scale(FSS)을 이용하였다(부록 2). FSS 는 총 9 가지 문항으로 각 문항에 대하여 전혀 그렇지 않는 경우에는 1 점, 매우 그러한 경우에는 7 점으로 기록하여, 최저 9 점에서 최고 63 점까지 측정하여 9 로 나누어 평균 점수를 구한다. 피로여부를 나누는 절단점(cut-point)은 연구마다



다르나 국내연구에서(정규인과 송찬희, 2001) 제시하는 최적의 절단점수는 3.22로 민감도 84.1%, 특이도 85.7% 이었다.

총괄적인 피로도에 대하여는 시각척도(visual analogue scale, VAS)을 이용하여 0 점은 '전혀 피로하지 않다' 이고 10 점은 '매우 피곤하다' 고 하여 0 에서 10 점 사이의 점수를 기록하도록 하였다(부록 2).

## D. 인태반추출물 성분 분석 및 투약방법

연구에 사용한 인태반추출물은 (주)일본생물제제와 합자회사로 설립한 (주)지씨제이비피(GCJBP)가 생산하고 (주)녹십자에서 판매하고 있는 라이넥(Laennec®)을 이용하였다. 이는 현재 한국식품안전청에서 만성간질환의 간기능 개선제로 허가되어 사용되고 있다.

(주)일본생물제제에서는 산모의 동의 하에 매독, 임질, 결핵균 외에 간염 바이러스, HIV 등의 검사를 통하여 감염력이 없고 광우병의 가능성을 배제하기 위하여 1980 년 이후 6 개월 이상 유럽 7 개국에 체류하지 않은 36 주 이상의 산모의 태반을 수집하여 원료로 이용한다. 수집된 태반들은 동결용해, 세척, 탈지, 건조를 시행한 후 HBV, HCV, HIV 의 핵산증폭검사(polymerase chain reaction, PCR)를 하여 음성인 경우 원료로 이용한다. 이를 효소와 염산처리로 충분한 가수분해조작을 실시하여 불완전 가수분해물이 생성되지 않도록 한다. 최종적으로 바이러스 재검을 시행한 후 음성인 경우 출하한다(심청웅, 2005).

라이넥 앰플 중 무작위로 추출하여 바이러스, 싸이토카인 및 호르몬 등의 성분분석을 시행하였다. 바이러스 검사는 HBV-PCR, HCV-PCR, HIV-1 RT PCR, VDRL 검사를 시행하였다(결과는 모두 음성). 싸이토카인 분석은 automated biochip array technology(Randox Laboratories Ltd, Antrim, UK)를 이용하였으며, 호르몬 분석은 FSH, E2, testosterone, insulin-like growth factor-1(IGF-1), dehydroepiandrosterone sulfate(DHEA-S)의 농도를 측정하였다. FSH 와 E2 검사는 앞에 설명한 혈액검사와 같은 방법을 이용하였고, testosterone 농도는 RIA kit(Radioimmunoassay, DPC, USA),

IGF-1 은 IRMA kit(DSL, Texas, USA), DHEA-S 는 RIA kit(Radium, Barcelona, Spain)를 이용하였다.

태반군 43 명에게는 인태반추출물을 주사하고, 위약군 41 명에게는 생리식염수를 주사하였다. 주사는 총 8 주간 복부에 피하주사 하였다. 첫 2 주는 일주일에 2 번 4 cc(1 cc 씩 4 군데), 다음 2 주는 일주일에 2 번 2 cc(1 cc 씩 2 군데), 나머지 4 주는 일주일에 1 번 2 cc(1 cc 씩 2 군데) 주사하여 총 8 주간 12 회 내원하였으며 총 투여량은 32 cc 였다. 주사 치료 시 대상자의 눈을 가리고 투여 받게 하여 대상자가 인태반추출물과 생리식염수 중 무엇을 투약하는지 모르게 하였다.

## E. 통계적 분석방법

통계학적 분석은 SPSS window version 11.5 를 이용하였다. 모든 값들은 데이터탐색을 통하여 1 과 3 사분위수의 3 배를 초과하는 극단값들은 분석 대상에서 제외하였다. 태반군과 위약군의 연구 전 및 연구 이후의 결과에 대한 비교에는 독립표본 t 검정(independent samples t-test)를 이용하였고, 나이와 체질량지수를 보정한 후의 비교에서는 공분산분석 (ANCOVA)을 이용하였다. 또한 태반군과 위약군 각각의 연구 전후의 변화여부는 대응 표본 t-검정(paired samples t-test)을 이용하였다. 모든 값들은 평균±표준편차 형식으로 표현하였으며, 모든 분석은 P value<0.05 일 때 통계학적으로 유의 하다고 보았다.

### III. 결 과

#### A. 임상적 및 생화학적 특징 비교

총 84 명의 연구 대상자중 6 명(태반군 3 명, 위약군 3 명)이 개인적 사정으로 중도 탈락하여 최종으로 8 주간의 연구를 끝내고 분석대상자가 된 사람은 78 명(태반군 40 명, 위약군 38 명)이었다. 태반군의 평균나이는  $51.6 \pm 7.5$  세로 위약군의 평균나이  $55.0 \pm 5.4$  세 보다 적었다( $P=0.023$ , Table 1). 최종 분석 대상자 78 명중 폐경 된 여성은 태반군 19 명, 위약군 25 명으로 태반군과 위약군 사이의 폐경 여성 비율에는 차이가 없었다( $P=0.103$  by  $\chi^2$  test). 고혈압으로 약물치료를 받고 있는 경우는 11 명(태반군 4 명, 위약군 7 명,  $P=0.380$ ), 당뇨병으로 혈당강하제를 복용중인 경우는 3 명(태반군 1 명, 위약군 2 명,  $P=0.595$ ), 고지혈증 진단 후 약물치료중인 경우는 4 명(태반군 1 명, 위약군 3 명,  $P=0.334$ )으로 태반군과 위약군 사이에 심혈관질환과 관련된 동반질환의 비율에도 차이가 없었다.

투약 기간의 부작용으로는 연구 전 동의서 설명 시 미리 설명하였던 주사부위 통증, 발적, 소양증, 멍 등의 국소적 부작용 외에 전신적 부작용은 없었으며, 이는 태반군과 위약군이 동일하였다.

연구 전 신체계측에 대한 태반군과 위약군의 비교에서 체중에는 차이가 없었고, 체질량지수는 태반군이  $23.4 \pm 2.4$   $\text{kg/m}^2$  로 위약군의  $24.9 \pm 2.6$   $\text{kg/m}^2$  보다 작았으나( $P=0.012$ , Table 1) 나이를 보정한 후에는 통계적으로 유의하지 않았다( $P=0.054$  by ANCOVA). 연구 이후에도 태반군과 위약군 사이의 체중의 차이는 없었으며, 체질량지수는 태반군이  $23.4 \pm 2.3$   $\text{kg/m}^2$  으로 위약군의  $24.7 \pm 2.6$   $\text{kg/m}^2$

보다 작았으나(P=0.021, Table 2), 나이를 보정한 후에는 통계적으로 유의한 차이가 없었다(P=0.087 by ANCOVA).

연구 전 혈액검사상 태반군의 AST 와 ALT 농도가 위약군보다 낮았으나(P=0.047, 0.002), 나이와 체질량지수를 보정한 후에는 ALT 농도는 여전히 통계적으로 유의한 차이를 보인 반면(P=0.014), AST 농도는 통계적으로 유의한 차이가 없었다(P=0.133, Table 1). 연구 이후에는 태반군의 ALT 농도만이 위약군보다 낮았으나(P=0.042), 나이와 체질량지수를 보정한 후에는 유의한 차이가 없었다(P=0.323, Table 2). 연구 전과 연구 이후 모두 태반군과 위약군의 AST 와 ALT 평균농도는 정상 참고범위에 해당하였다.

여성호르몬 농도 비교에서 연구전과 연구 이후 모두 태반군과 위약군 사이의 FSH 농도에는 차이가 없었다. E2 농도의 경우, 연구 전 태반군 2 명, 위약군 9 명이 상위 3 사분위수의 3 배를 넘는 극단값을 보여 제외하자 위약군 29 명의 E2 농도는 모두 20 pg/mL 였다. 이는 태반군 38 명의 평균 E2 농도  $43.3 \pm 42.4$  pg/mL 보다 낮았으나(P=0.004) 나이와 체질량지수를 보정한 후에는 통계적으로 유의한 차이를 보이지 않았다(P=0.065, Table 1). 연구 이후에는 위약군 1 명이 E2 농도 측정에서 빠졌으며, 극단값은 태반군이 1 명, 위약군이 8 명으로 분석에서 제외하자 위약군 29 명의 E2 농도가 모두 20 pg/mL 로 태반군 39 명의 평균 E2 농도  $47.8 \pm 39.3$  pg/mL 보다 낮았으며(P<0.001), 이는 나이와 체질량지수를 보정한 이후에도 유의한 차이를 보였다(P=0.031, Table 2).

그 외 연구 전 측정된 혈압, 혈색소, 혈소판 수, 백혈구 수, 크레아티닌,  $\gamma$ -GTP, 공복혈당, 인슐린, 인슐린 저항성 지표(HOMA-IR, QUICKI), 총콜레스테롤, 중성지방, 고밀도콜레스테롤 및 hs-CRP 농도에는 태반군과 위약군의 차이가 없었으며, 연구 이후 측정된 혈색소, 혈소판 수, 백혈구 수, 크레아티닌, AST 및

$\gamma$ -GTP 농도에도 태반군과 위약군 사이에 차이가 없었으며, 연구 전과 이후 모두 각 항목의 평균값들은 정상범위였다(Table 1, 2).

Table 1. The comparison of clinical and biochemical characteristics between the two study groups at baseline

	Placebo (N=38)	HPE (N=40)	P value	P <sup>†</sup> value
age (years)	55.0±5.4	51.6±7.5	0.023	
weight (kg)	59.5±6.7	56.9±6.7	0.096	
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	24.9±2.6 <sup>a</sup>	23.4±2.4	0.012	
SBP (mmHg)	119.3±13.6	117.6±14.3	0.589	0.525
DBP (mmHg)	79.5±5.9	76.5±9.0	0.088	0.499
hemoglobin (g/dL)	13.2±0.9	12.7±1.1	0.060	0.151
platelet (x10 <sup>3</sup> /μL)	255.2±54.4	261.9±60.9	0.610	0.614
WBC (x10 <sup>3</sup> /μL)	6.323±1.309	5.986±1.592 <sup>ab</sup>	0.317	0.898
creatinine (mg/dL)	0.77±0.10	0.76±0.09	0.539	0.430
AST (U/L)	21.4±4.3	19.6±3.5 <sup>b</sup>	0.047	0.133
ALT (U/L)	21.8±8.1	17.3±3.4 <sup>c</sup>	0.002	0.014 <sup>‡</sup>
γ-GTP (U/L)	18.8±10.1 <sup>c</sup>	17.7±9.0 <sup>b</sup>	0.624	0.860
FPG (mg/dL)	96.9±11.1	93.3±7.4 <sup>b</sup>	0.099	0.379
Insulin (μIU/mL)	7.2±3.5 <sup>b</sup>	6.1±3.7 <sup>b</sup>	0.179	0.425
HOMA-IR	1.89±1.22	1.42±0.91 <sup>b</sup>	0.060	0.165
QUICKI	0.36±0.03	0.37±0.04	0.087	0.255
Total cholesterol (mg/dL)	196.3±31.5 <sup>e</sup>	184.2±29.5	0.087	0.491
Triglyceride (mg/dL)	137.6±73.3 <sup>e</sup>	118.7±60.9	0.222	0.852
HDL cholesterol (mg/dL)	56.7±13.8	58.2±12.1	0.595	0.745
hs-CRP (mg/dL)	0.07±0.06	0.06±0.06 <sup>d</sup>	0.569	0.593
FSH (mIU/mL)	42.0±27.5	36.2±31.4	0.384	0.989
E2 (pg/mL)	20.0±0.0 <sup>e</sup>	43.3±42.4 <sup>e</sup>	0.004	0.065

<sup>a</sup>: 1 data missing, <sup>b</sup>: 1 data exclusion d/t extreme value within group, <sup>c</sup>: 2 data exclusion d/t extreme values within group, <sup>d</sup>: 4 data exclusion d/t extreme values within group, <sup>e</sup>: 9 data exclusion d/t extreme values within group, P<sup>†</sup>: comparison of Placebo and HPE after age and BMI adjusted by ANCOVA, <sup>‡</sup>: statistically significant P after adjusted age and BMI, HPE: human placental extract, BMI: body mass index, SBP: systolic blood pressure, DBP: diastolic blood pressure, WBC: white blood cell count, AST: aspartate aminotransferase, ALT: alanine aminotransferase, γ-GTP: gamma glutamyl traspeptidase, FPG : fasting plasma glucose, HOMA-IR: homeostasis model assessment of insulin resistance, QUICKI: the quantitative insulin sensitivity check index, HDL: high density lipoprotein, hs-CRP: high sensitivity C reactive protein, FSH : follicular stimulating hormone, E2: estradiol.



Table 2. The comparison of clinical and biochemical characteristics between the two study groups at the end the study period

	Placebo (N=38)	HPE (N=40)	P value	P <sup>†</sup> value
weight (kg)	59.1±6.4	56.9±6.4	0.134	
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	24.7±2.6 <sup>a</sup>	23.4±2.3	0.021	
hemoglobin (g/dL)	13.0±0.8	12.9±1.0	0.572	0.890
platelet (x10 <sup>3</sup> /μL)	252.1±49.2	258.8±61.0	0.599	0.484
WBC (x10 <sup>3</sup> /μL)	6.405±1.470	5.929±1.426	0.151	0.481
creatinine (mg/dL)	0.79±0.10	0.77±0.10	0.273	0.116
AST (U/L)	21.5±3.9 <sup>b</sup>	20.3±4.3 <sup>c</sup>	0.208	0.544
ALT (U/L)	22.6±9.4	18.8±6.4 <sup>c</sup>	0.042	0.323
γ-GTP (U/L)	16.2±6.9 <sup>d</sup>	16.8±8.7 <sup>c</sup>	0.761	0.248
FSH (mIU/mL)	43.3±23.5	36.5±28.4	0.250	0.998
E2 (pg/mL)	20.0±0.0 <sup>ae</sup>	47.8±39.3 <sup>b</sup>	<0.001	0.031 <sup>‡</sup>

<sup>a</sup>: 1 data missing, <sup>b</sup>: 1 data exclusion d/t extreme value within group, <sup>c</sup>: 2 data exclusion d/t extreme values within group, <sup>d</sup>: 3 data exclusion d/t extreme values within group, <sup>e</sup>: 8 data exclusion d/t extreme values within group, P<sup>†</sup>: comparison of Placebo and HPE after age and BMI adjusted by ANCOVA, <sup>‡</sup>: statistically significant P after adjusted age and BMI, HPE: human placental extract, BMI: body mass index, WBC: white blood cell count, AST: aspartate aminotrasferase, ALT: alanine aminotransferase, γ-GTP: gamma glutamyl traspeptidase, FSH: follicular stimulating hormone, E2: estradiol.

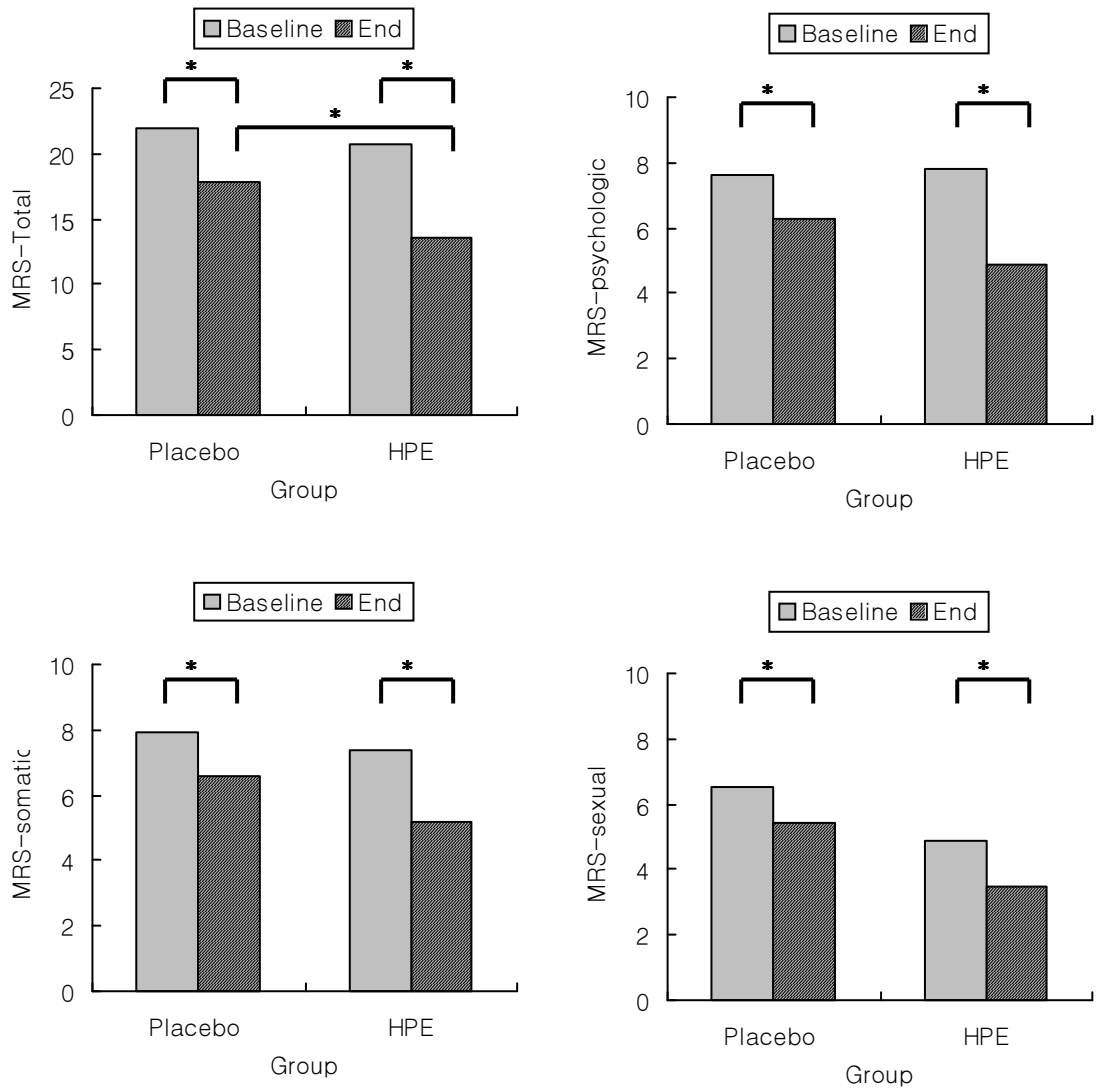
## B. 여성갱년기 증상 변화

여성갱년기 증상 정도를 측정한 MRS 의 비교에서는 연구 전과 이후 각각 여성호르몬 농도(FSH, E2)가 극단값을 보이는 경우를 제외하고 분석하였다.

연구 전 태반군의 MRS 총점(MRS-total)은  $20.7 \pm 7.5$  로 위약군의 MRS 총점  $21.9 \pm 7.5$  와 유의한 차이가 없었으며( $P=0.515$ ), 두 군 모두 평균값이 16 점 이상으로 심한 갱년기 증상에 해당하였다. 세가지 하위분류 점수(MRS-psychologic, MRS-somatic, MRS-sexual)들도 모두 태반군과 위약군 사이에 유의한 차이는 없었다( $P=0.736, 0.525, 0.145$ , Fig. 1).

연구 이후 MRS 비교에는 태반군 1 명이 MRS 를 시행하지 않았다. 연구 이후 측정한 태반군의 MRS 총점은  $13.6 \pm 7.9$  로 위약군의 MRS 총점  $17.8 \pm 7.6$  보다 유의하게 낮았다( $P=0.033$ ). 이러한 MRS 총점의 변화는 나이와 체질량지수를 보정한 후에도 통계적으로 유의하였다( $P=0.046$  by ANCOVA). 연구 이후 MRS 의 세가지 하위분류 점수 비교에서는 태반군과 위약군의 차이가 통계적으로 유의하지 않았으나 태반군의 점수가 위약군보다 낮은 경향을 보였다(MRS-psychologic;  $P=0.089$ , MRS-somatic;  $P=0.089$ , MRS-sexual;  $P=0.061$ , Fig. 1).

태반군과 위약군 각각의 연구 전후의 변화에서는 두 군 모두 MRS 총점 및 세가지 하위분류 점수가 연구 이후에 연구 전 보다 유의하게 감소하였다(all  $P < 0.05$  by paired sample-t test)



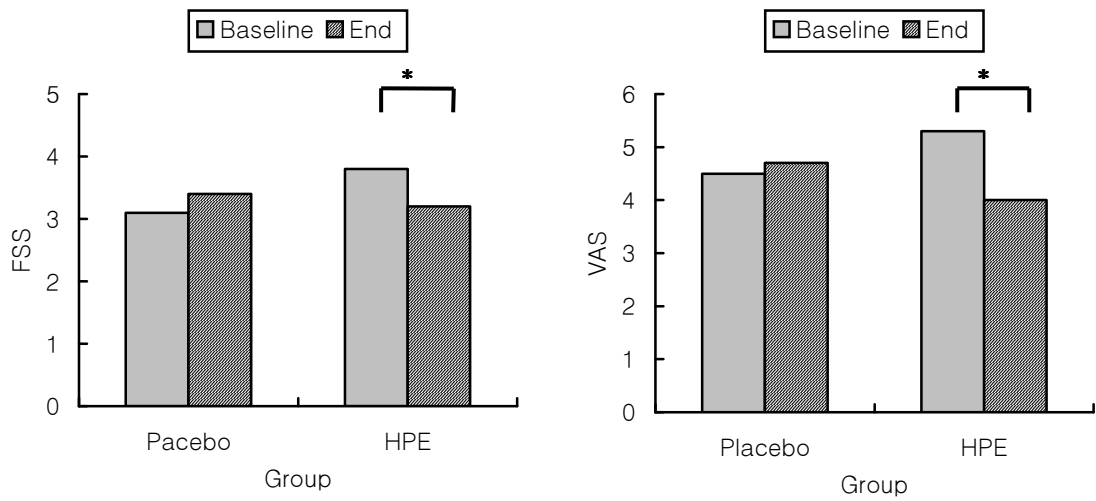
**Fig. 1. The change of menopause rating scale(MRS) in the two study groups. \*: P value <0.05, HPE: human placental extract.**

## C. 피로도 변화

피로도를 알아본 FSS 와 VAS 설문은 연구 전에는 태반군 40 명과 위약군 38 명이 모두 측정하였으나, 연구 이후 일부에서 설문지를 시행하지 않아 연구 이후 FSS 를 측정한 태반군은 39 명, 위약군은 36 명이었으며, VAS 를 측정한 경우는 태반군 35 명, 위약군 31 명이었다.

태반군의 연구 이후 측정한 평균 FSS 점수는  $3.2 \pm 1.4$  으로 연구 전 측정한 평균 FSS 점수  $3.8 \pm 1.3$  보다 유의하게 감소하였다( $P=0.002$ , Fig. 2). 그러나 위약군의 경우는 연구 이후 측정한 평균 FSS 점수가  $3.4 \pm 1.4$  로 연구 전 측정한 평균 FSS 점수  $3.1 \pm 1.1$  보다 약간 증가하는 것처럼 보였으나 통계적 유의성은 없었다( $P=0.196$ ).

VAS 의 경우, 태반군은 연구 이후의 VAS 가  $4.0 \pm 2.1$  로 연구 전의  $5.3 \pm 2.0$  보다 유의하게 감소한 반면( $P<0.001$ , Fig. 2), 위약군은 연구 이후의 VAS 가  $4.7 \pm 1.9$  로 연구 전의  $4.5 \pm 1.7$  보다 오히려 약간 증가 하였으나 통계적으로 유의성은 없었다( $P=0.844$ ).



**Fig. 2. The change of fatigue severity scale (FSS) and visual analogue scale (VAS) of fatigue in the two study groups. \*: P value <0.05 by paired sample t-test, HPE: human placental extract.**

#### D. 심혈관질환 위험인자들의 변화

태반군과 위약군 사이의 연구 전후의 혈압, 공복혈당, 인슐린, 인슐린 저항성 지표(HOMA-IR, QUICKI), 지질 농도(총콜레스테롤, 중성지방, 고밀도 콜레스테롤) 및 hs-CRP 농도 등 심혈관질환 위험인자들의 변화에는 두 군의 유의한 차이가 없었다(Table 3)

Table 3. The change of risk factors of cardiovascular disease in the two study groups.

	Placebo(N=38)		HPE(N=40)		P value (Placebo vs HPE) <sup>‡</sup>
	end	difference <sup>†</sup>	end	difference <sup>†</sup>	
SBP (mmHg)	117.6±11.0 <sup>a</sup>	-2.3±13.8	115.8±10.6 <sup>a</sup>	-1.8±12.1	0.866
DBP (mmHg)	77.3±6.6 <sup>a</sup>	-2.2±5.5	76.0±7.5 <sup>a</sup>	-0.3±8.5	0.247
FPG (mg/dL)	94.2±6.0 <sup>b</sup>	-0.8±7.1	92.7±7.2	-0.7±7.2	0.944
Insulin (μIU/mL)	5.3±2.9 <sup>a</sup>	-2.0±3.0	5.3±3.2	-1.0±3.2	0.161
HOMA-IR	1.28±0.73 <sup>a</sup>	-0.64±1.12	1.21±0.76	-0.24±0.82	0.079
QUICKI	0.38±0.04 <sup>a</sup>	0.03±0.04	0.39±0.04	0.01±0.04	0.148
Total cholesterol (mg/dL)	199.7±39.9	1.5±28.4	189.8±32.1	5.6±25.7	0.510
Triglyceride (mg/dL)	130.9±64.3	-10.8±70.5	123.0±66.6	4.4±44.1	0.274
HDL cholesterol (mg/dL)	56.5±11.9	-0.2±7.5	57.6±12.7	-0.6±6.3	0.766
hs-CRP (mg/dL)	0.08±0.06 <sup>b</sup>	0.01±0.07	0.06±0.05 <sup>b</sup>	-0.00±0.40	0.306

<sup>a</sup>: 1 data missing, <sup>b</sup>: 2 data exclusion d/t extreme values within group, <sup>†</sup>: mean±SD of change from baseline, <sup>‡</sup>: P values are for the comparison between groups(change from baseline), HPE: human placental extract, SBP: systolic blood pressure, DBP: diastolic blood pressure, FPG: fasting plasma glucose, HOMA-IR: homeostasis model assessment of insulin resistance, QUICKI: the quantitative insulin sensitivity check index, HDL: high density lipoprotein, hs-CRP: high sensitivity C reactive protein

## E. 인태반추출물 성분 분석

본 연구에서 사용한 인태반추출물의 성분분석은 표 4 와 같다.



Table 4. The component analysis of human placental extract (Laennec®)

Cytokines		
Interleukin-1 $\alpha$	0.67	pg/mL
Interleukin-1 $\beta$	<0.01	pg/mL
Interleukin-2	6.14	pg/mL
Interleukin-4	<0.01	pg/mL
Interleukin-6	<0.01	pg/mL
Interleukin-8	<0.01	pg/mL
Interleukin-10	<0.01	pg/mL
VEGF	<0.01	pg/mL
TNF- $\alpha$	<0.01	pg/mL
Interferon- $\gamma$	<0.01	pg/mL
EGF	<0.01	pg/mL
MCP-1	<0.01	pg/mL
Hormones		
Estradiol	94	pg/mL
FSH	2.8	mIU/mL
Testosterone	<0.2	ng/mL
IGF-1	<10	$\mu$ IU/mL
DHEA-S	<6	$\mu$ g/dL

VEGF: vascular endothelial growth factor, TNF: tumor necrosis factor, EGF: epidermal growth factor, MCP: monocyte chemotactic protein, IGF: insulin like growth factor, DHEA-S: dehydroepiandrosterone sulfate.

#### IV. 고 찰

본 연구 결과 인태반추출물을 8 주간 복부에 피하 주사한 결과 투여 전보다 갱년기 증상 개선 정도가 위약군보다 유의하였으며, 피로도가 유의하게 개선되었다. 혈압, 공복혈당, 인슐린, 인슐린 저항성 지표, 지질농도 및 hs-CRP 등의 심혈관질환 위험인자들에는 유의한 영향을 미치지 않았다.

갱년기 증상의 비교에서 연구 전 태반군과 위약군 모두 평균 MRS 총점이 16 점 이상으로 대상자들이 심한 갱년기 증상을 가지고 있는 경우였다. 인태반추출물을 투여 받은 경우나 위약을 투여 받은 경우 모두 MRS 총점 및 세가지 하위분류 점수가 모두 연구 전보다 감소하였다. 이는 갱년기 증상이 주관적 현상으로 증상 개선에 위약효과가 관여했음을 알 수 있다. 그러나 위약을 투여 받은 경우는 MRS 총점이 감소된 이후에도 평균점수가 16 점 이상으로 심한 갱년기 증상을 나타내었으나, 인태반추출물을 투여 받은 경우에는 평균점수가  $13.6 \pm 7.9$  점으로 투약 전 16 점 이상인 심한 갱년기 증상에서 중등도로 감소하였고 이는 연구 이후 MRS 총점이 위약투여군 보다 유의하게 낮은 점수로 인태반추출물이 위약보다 유의하게 갱년기 증상 정도를 개선했다고 할 수 있다.

이렇게 인태반추출물을 투여한 경우가 위약을 투여한 경우보다 유의하게 갱년기 증상을 개선시킨 기전으로는 두 군의 E2 농도 변화의 차이로 설명할 수 있다. 연구 전에는 두 군의 E2 농도에 유의한 차이가 없던 것이 연구 이후에는 인태반추출물을 투여 받은 경우가 위약을 투여 받은 경우보다 E2 농도가 유의하게 높았다. 따라서 이렇게 인태반추출물 투여한 경우 E2 농도가 높아지므로 갱년기 증상개선에 효과를 보였다고 할 수 있다.

인태반추출물이 E2 농도를 높인 기전으로는 인태반추출물 주사제 중 무작위로 추출하여 시행한 호르몬 분석에서 E2 가 94 pg/mL 함유된 것으로 설명해 볼 수 있겠다. 그러나 함유된 호르몬의 양이 일반적으로 갱년기 치료를 위한 호르몬제의 양에 비하면 극소량이고, 인태반추출물이 복합제제이므로 단순하게 인태반추출물에 포함된 E2 로 인하여 인태반추출물을 투여 받은 경우 혈중 E2 농도를 상승시켰다고 단언할 수는 없어 추가적인 연구가 필요하다.

본 연구 결과 위약을 투여 받은 경우는 피로도를 반영하는 FSS 와 VAS 의 점수가 연구 전과 연구 이후의 변화가 유의하지 않았으나, 인태반추출물을 투여 받은 경우에는 연구 전과 비교하여 유의하게 FSS 와 VAS 점수가 감소하여 피로도를 개선하는 효과를 보였다.

피로는 일차 진료에서 흔히 보는 증상으로 일상생활에 지장을 줄 정도의 피로를 호소하며 의료기관을 찾는 환자는 많으나(신호철 등, 1993; 김철환 등, 2000), 비특이적이고 주관적인 특성으로 객관적인 평가를 내리기 어렵다(Chalder 등, 1993). 또한 특별한 기질적 질환이 피로의 원인이 되는 경우는 많지 않아(신호철 등, 1993) 원인을 규명하고 해결하기가 어려운 상태이다. 피로의 원인으로는 정신적인 원인이 대부분을 차지한다고 보고되고 있으나(박기홍, 1996), 정신적인 원인만으로는 만성피로증후군에 대한 설명이 부족하여 현재는 면역기능의 이상, 만성적인 염증상태 및 다양한 바이러스 감염설도 원인으로 제시되고 있다(Devanur 와 Kerr, 2006).

인태반추출물을 투여한 경우 위약을 투여한 경우와는 다르게 피로 정도가 유의하게 개선된 기전으로 먼저 과거 연구에서(Banerjee 등, 1992; Banerjee 등, 1994; Sur 등, 2003) 알려진 인태반추출물의 항염증 효과로 설명해 볼 수 있겠다. 과거 연구에서 보면 인태반추출물이 carrageenin 및 prostaglandin 으로 유도한

급성염증을 억제하는 효과가 거의 NSAID 와 동등하였다고 보고되고 있으며, 만성적으로 치유되지 않는 상처의 회복이나(Biswas 등, 2001; Shukla 등, 2004; Chakraborty 등, 2006), 방사선 치료 등으로 유발되는 구강염 등에 효과가 있었다는 보고가 있다(Anil 와 Beena, 1993; Kaushal 등, 2001; Worthington 등, 2004). 따라서 이러한 인태반추출물의 항염증 작용이 만성피로의 원인으로 제시되는 만성적 염증상태를 개선하여 피로도를 개선했으리라 설명할 수 있다. 두 번째로 설명 가능한 기전은 인태반추출물의 면역력 증가 효과이다. 피로의 원인으로 면역기능의 이상이 제시되고 있으며, 본 연구에서 인태반추출물 주사제 중 하나를 무작위로 추출하여 시행한 싸이토카인 분석에서 인터루킨-2 가 6.14 pg/mL 함유되어 있었다. 인터루킨-2 는 면역력을 증가시키는 싸이토카인으로 항암치료에 고용량요법이 이용되고 있다(Atkins 등, 2004). 따라서 이러한 기전으로 인태반추출물이 피로 개선에 도움이 되었으리라 생각한다. 추후 인태반추출물을 투약 받은 사람의 투약 전후의 싸이토카인 변화를 분석할 필요가 있다. 마지막으로 인태반추출물의 피로 개선 기전으로 설명이 가능한 것은 인태반추출물의 성분으로 알려진 단백질, 핵산, 아미노산, 지질, 비타민, 미네랄 등의(Carotti 와 Allegra, 1981; Shibasaki 등, 1982; Nordlund 와 Halder, 1990; Tonello 등, 1996) 효과로 설명해 볼 수 있겠다. 각종 영양분들의 동화적(anabolic) 역할이 에너지 생성에 도움을 주어 피로를 개선한다고 생각해 볼 수 있다.

본 연구에서 심혈관질환 위험인자인 hs-CRP 의 농도는 연구 전후 변화가 없어 인태반추출물이 hs-CRP 농도에 영향을 주지 않았다. hs-CRP 는 염증지표로서 심혈관질환을 발생시키는 죽상경화판(atherosclerotic plaque)의 불안정성을 나타내며, 향후 심혈관질환의 발생을 예측하는 지표로서 기존에 알려진 고전적인 심혈관질환 위험인자들에 비해 예측력이 더 강하다고 제시되고 있다(Hashimoto

등, 2001; Ridker 등, 2004). 그러나 본 연구의 한계점은 분석대상자들의 연구 전 평균 hs-CRP 농도가 정상범위이고 연구 이후에도 정상범위이므로 연구 전후의 변화가 의미 없다고 할 수 있다. 본 연구 분석에서는 평균값이 3 사분위를 3 배 넘는 극단값을 제외하여 연구 전 측정된 hs-CRP 농도에 이상이 있던 경우는 분석에서 제외되었다. 본 연구에서 연구 전 측정된 hs-CRP 농도에서 극단값으로 제외된 인태반추출물 투여군 4 명의 hs-CRP 농도(3.93, 0.59, 0.50, 0.46 mg/dL)는 본원의 참고 정상기준(0.02-0.22 mg/dL)을 초과하였다. 분석대상자에서는 제외되었으나 4 명의 인태반추출물 투여 받은 이후 측정된 hs-CRP 농도가 모두 감소하였으며 기저질환인 류마티스 관절염을 가지고 있었던 1 명을(연구 전 hs-CRP=3.93 mg/dL, 연구 이후 hs-CRP=1.78 mg/dL) 제외한 나머지 3 명은 모두 연구 이후 측정된 hs-CRP 농도가 정상범위로 낮아졌다.

앞에서 언급한 인태반추출물의 항염증 효과를 생각하면 인태반추출물의 hs-CRP 감소 가능성을 보여준다고 할 수 있다. 그러나 본 연구에서는 hs-CRP 농도 이상자가 적어 통계적 분석이 불가능하였으므로 추후 hs-CRP 이상자에서의 인태반추출물의 영향에 대한 추가 연구가 필요하겠다. 또한 과거 연구에서 보면 인태반추출물이 혈소판 응집을 억제하는 효과가 보고되었으므로(Hutton 등, 1980; Banerjee 등, 1994; Sur 등, 2003) 추후 이에 대한 임상연구도 추가하여, 인태반추출물이 심혈관 질환에 도움을 주는 역할을 하는지에 대한 규명이 필요하겠다.

본 연구에서 인태반추출물의 투여는 혈압, 공복혈당, 인슐린, 인슐린 저항성 지표, 지질 농도 및 hs-CRP 농도 등에 영향을 주지 않았으며 체중에도 변화를 주지 않아 심혈관질환 위험인자들에는 영향을 미치지 않았다. 따라서 갱년기 전후기인 중년기 때 급격히 증가되는 심혈관질환의 위험에는 인태반추출물이

영향을 주지 않는다는 것을 알 수 있었다. 그러나 이는 8 주간의 단기적인 연구이므로 보다 장기간의 전향적 연구가 필요하겠다.

연구에 이용한 인태반추출물은 현재 간기능 개선제로 허가가 되어 있는데, 본 연구결과 8 주간의 복부 피하 주사로는 간기능 수치 변화가 유의하지 않았다. 그러나 과거 연구들은 동물실험에서 간의 부분절제 후 인태반추출물을 투여한 결과 간 실질의 재생을 촉진한다거나(Nakayama 등, 1989), 사염화탄소 투여로 인위적 간경화 및 간독성을 유발한 후 인태반추출물을 투여하자 AST 및 ALT 가 호전되고 조직검사상의 간세포 괴사를 억제시켰다는 보고들이 있다(Nakayama 등, 1989; Liu 등, 1998). 즉 간손상을 유발시킨 후 인태반추출물이 회복하는 효과를 살펴본 것이므로 본 연구처럼 연구 전 혈액검사상 간기능이 정상인 대상군에 있어서는 인태반추출물의 간기능 개선 효과를 판정할 수 없다. 따라서 추후 간기능 장애를 보이는 군에서만 따로 투여하는 연구가 필요하겠다.

인태반추출물이 간기능을 개선시키는 기전으로는 인태반에 포함되어 있는 hepatocyte growth factor(HGF)의 영향으로 설명되고 있다(Wolf 등, 1991; Saito 등, 1995). 인태반에서 추출된 HGF 가 매우 강력하게 간세포의 유사 분열을 촉진한다고 하였다. 그러나 인태반추출물은 안전성을 위하여 인태반에 가열, 멸균 등의 처리를 하여 열에 불안정한 HGF 는 거의 포함되어 있지 않았다(Liu 등, 1995). 그러나 간세포의 유사 분열을 유도하는 효과는 HGF 를 10pM 정도 처리한 경우와 거의 동등한 효과를 보여 인태반추출물이 간세포를 재생시키는 효과에는 HGF 외에 알려지지 않은 어떤 내인성 물질이 작용했을 가능성을 보여 주고 있다(Liu 등, 1995; Liu 등, 1998).

본 연구의 한계점으로 첫째, 갱년기 증상이나 피로라는 것이 주관적이므로 오직 설문점수로만 측정할 수 밖에 없었다는 것이다. 둘째로, 연구 대상자들이

중년기 여성으로 폐경 전 여성과 폐경 후 여성이 혼재되어 있다는 점이다. 특히 E2 농도의 경우 20 pg/mL 미만은 측정이 되지 않아 모두 20 pg/mL 으로 보고되어 폐경 후 여성들의 E2 농도가 정확히 반영되지 못했다는 점이다. 셋째로, 본 연구는 8 주간의 투여 전 후의 변화를 살펴본 단기간의 연구로 장기적인 효과에 대해서는 설명할 수 없다는 것이다. 마지막으로 인태반추출물이 본 연구결과처럼 중년기 여성에서 E2 농도를 높인다면 여성호르몬 투여로 위험도가 증가하는 자궁 내막증식증(Corson 등, 1999; Kurman 등 2000)과, 유방 관련 질환(Utian 등, 2001; Rossouw 등, 2002) 등의 장기적인 부작용이 인태반추출물 투여에 의해 영향을 미치는지 여부를 검증할 필요가 있겠다.

## V. 결 론

인태반추출물이 갱년기 증상 개선 및 피로 개선 효과로 사용되고 있으나 이에 대한 연구는 거의 없는 상태로 객관적 검증 없이 경험적으로만 사용되고 있었다. 본 연구 결과 환자-대조군 연구를 통하여 갱년기 증상 및 피로를 호소하는 중년기 여성에게 8 주간의 인태반추출물을 복부에 피하 주사한 결과 위약군과는 다르게 갱년기 증상과 피로 정도가 유의하게 개선되었다. 또한 여성에서 갱년기 전후기인 중년기에 심혈관질환이 급격히 증가하는데, 인태반추출물의 투여가 체중, 혈압, 공복혈당, 인슐린, 인슐린 저항성 지표, 지질 농도 및 hs-CRP 농도 등 심혈관질환 위험인자들에는 영향을 미치지 않았다.



## 참고문헌

1. 김정혜 , 최선영 , 김선옥 , 윤상웅 , 박경찬 , 허창훈: 색소성질환에 대한 태반추출물 국소주사법의 효과. *대한피부과학회지* 43: 175, 2005
2. 김현진 , 이진우 , 김영일 , 이무형: 태반추출물이 SK30 인체 악성 흑색종 세포주의 tyrosinase, TRP-1과 TRP-2 발현에 미치는 영향. *대한피부과학회지* 41: 1612-1618, 2003
3. 김철환, 신호철, 박용우: 만성피로 및 만성피로증후군의 유병률. *가정의학회지* 21: 1288-1297, 2000
4. 박기홍: 만성피로. *가정의학회지* 17: 19-23, 1996
5. 심청웅: The placenta therapy; 태반의 임상적 실제. 서울, 도서출판 엠디월드, 2005
6. 신호철, 최한석, 최창진, 송상욱: 가정의학과 외래에 피로를 주소로 내원한 환자분석. *가정의학회지* 14: 833-842, 1993
7. 유박린 , 최천필 , 심우영 , 허충림 , 이무형: 태반 추출물의 자외선 조사 후 색소침착 억제 효과. *대한피부과학회지* 42: 161-162, 2004
8. 정규인, 송찬희: 피로와 우울,불안증 환자에서 Fatigue Severity Scale의 임상적 유용성. *정신신체의학* 9: 164-173, 2001
9. Anil S, Beena VT: Oral submucous fibrosis in a 12-year-old girl: case report. *Pediatr*

*Dent* 15: 120-122, 1993

10. Atkins MB, Regan M, McDermott D: Update on the role of interleukin2 and other cytokines in the treatment of patients with stage IV renal carcinoma. *Clin Cancer Res* 15: 6342S-6346S, 2004
11. Banerjee KK, Bishayee A, Chatterjee M: Role of human placental extract on succinic dehydrogenase activity in carrageenin-induced edema in rats in vivo and its effect on erythrocyte lysis, platelet aggregation and trypsin activity in vitro. *Indian J Physiol Pharmacol* 38: 121-124, 1994
12. Banerjee KK, Bishayee A, Chatterjee M: Anti-inflammatory effect of human placental extract: a biochemical mechanistic approach. *Riv Eur Sci Med Farmacol* 14: 361-366, 1992
13. Biswas TK, Auddy B, Bhattacharya NP, Bhattacharya S, Mukherjee B: Wound healing activity of human placental extracts in rats. *Acta Pharmacol Sin* 22: 1113– 1116, 2001
14. Carotti D, Allegra E: An approach to chemical characterization of human placenta extracts: proteins, pepetides, and amino acids analyses. *Physiol Chem Phys* 13: 129-136, 1981

15. Chakraborty PD, Bhattacharyya D, Pal S, Ali N: In vitro induction of nitric oxide by mouse peritoneal macrophages treated with human placental extract. *Int Immunopharmacol* 6: 100-107, 2006
16. Chalder T, Berelowitz G, Pawlikowska T, Watts L, Wessely S, Wright D, Wallace EP: Development of a fatigue scale. *J Psychosom Res* 37: 147-153, 1993
17. Corson SL, Richart RM, Caubel P, Lim P: Effect of a unique constant-estrogen, pulsed-progestin hormone replacement therapy containing 17 beta-estradiol and norgestimate on endometrial histology. *Int J Fertil Womens Med* 44(6): 279-285, 1999
18. Devanur LD, Kerr JR: Chronic fatigue syndrome. *J Clin Virol* 37: 135-150, 2006
19. Hashimoto H, Kitagawa K, Hougaku H, Shimizu Y, Sakaguchi M, Nagai Y, Iyama S, Yamanishi H, Matsumoto M, Hori M: C-reactive protein is an independent predictor of the rate of increase in early carotid atherosclerosis. *Circulation* 104: 63-67, 2001
20. Hauser GA, Hyber IC, Keller PJ, Lauritzen C, Schneider HP: Evaluation of climacteric symptoms (Menopause Rating Scale). *Zentralbl Gynakol* 116: 16-23, 1994

21. Heinemann LA, Patthoff P, Schneider HP : International versions of the Menopause Rating Scale (MRS). *Health Qual Life Outcomes* 1: 28, 2003
22. Hutton RA, Dandona P, Chow PP, Craft IL: Inhibition of platelet aggregation by placental extracts. *Thromb Res* 17 (Suppl) : 465-471, 1980
23. Itho H: Functions and whitening effect of placenta. *Frangrance J* 6: 67-71, 1990
24. Katz A, Nambi SS, Mather K, Baron AD, Follmann DA, Sullivan G, Quon MJ: Quantitative insulin sensitivity check index: a simple, accurate method for assessing insulin sensitivity in humans. *J Clin Endocrinol Metab* 85: 2402-2410, 2000
25. Kaushal V, Verma K, Manocha S, Hooda HS, Das BP: Clinical evaluation of human placental extract (placentrex) in radiation-induced oral mucositis. *Int J Tissue React* 23: 105-110, 2001
26. Kleinman L, Zodet MW, Hakim Z, Aledort J, Barker C, Chan K, Krupp L, Revicki D : Psychometric evaluation of the fatigue severity scale for use in chronic hepatitis C. *Qual Life Res* 9: 499-508, 2000

27. Krupp LB, LaRocca NG, Muir-Nash J, Steinberg AD: The fatigue severity scale. Application to patients with multiple sclerosis and systemic lupus erythematosus. *Arch Neurol* 46: 1121-1123, 1989
28. Kurman RJ, Felix JC, Archer DF, Nanavati N, Arce J, Moyer DL: Norethindrone acetate and estradiol-induced endometrial hyperplasia. *Obstet Gynecol* 96(3): 373-379, 2000
29. Liu KX, Kato Y, Kaku T, Sugiyama Y: Human placental extract stimulates liver regeneration in rats. *Biol Pharm Bul* 21: 44-49, 1998
30. Liu KS, Okazawa I, Kaku TI: Effect of Laennec on liver regeneration. *Clinical Pharmacol Ther* 5: 2187-2194. 1995
31. Lyndaker C, Hulton L: The influence of age on symptoms of perimenopause. *J Obstet Gynecol Neonatal Nurs* 33: 340-347, 2004
32. Mallick S, Mandal SK, Bhadra R: Human placental lipid induces mitogenesis and melanogenesis in B16F10 melanoma cells. *J Biosci.* 27: 243-249, 2002

33. Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, Naylor BA, Treacher DF, Turner RC: Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia* 28: 412-419, 1985
34. Matthews KA, Kuller LH, Sutton-Tyrrell K, Chang YF: Changes in cardiovascular risk factors during the perimenopause and postmenopause and carotid artery atherosclerosis in healthy women. *Stroke* 32: 1104-1111, 2001
35. Matthews KA, Wing RR, Kuller LH, Meilahn EN, Plantinga P: Influence of the perimenopause on cardiovascular risk factors and symptoms of middle-aged healthy women. *Arch Intern Med* 154: 2349-2355, 1994
36. Nakayama S, Kodama K, Oguchi K: A comparative study of human placenta hydrolysate (Laennec) by intravenous or subcutaneous injection on liver regeneration after partial hepatectomy in normal and CCl<sub>4</sub>-induced cirrhosis rats. *Nippon Yakurigaku Zasshi* 94: 289-297, 1989
37. Nakayama S, Yamauchi M, Oguchi K: A comparative study of Laennec by intravenous or subcutaneous injection of CCL<sub>4</sub>-induced acute or chronic liver injury in rats. *Nippon Yakurigaku Zasshi* 94: 137-144, 1989

38. Nordlund JJ, Halder R: Melagenina. An analysis of published and other available data. *Dermatologica* 181: 1-4, 1990
39. Pal P, Mallick S, Mandal SK, Das M, Dutta AK, Datta PK, Bera R, Bhadra R: A human placental extract: in vivo and in vitro assessments of its melanocyte growth and pigment-inducing activities. *Int J Dermatol* 41: 760-767, 2002
40. Pal P, Roy R, Datta PK, Dutta AK, Biswas B, Bhadra R: Hydroalcoholic human placental extract: skin pigmenting activity and gross chemical composition. *Int J Dermatol* 34: 61-66, 1995
41. Ridker PM, Wilson PW, Grundy SM: Should C-reactive protein be added to metabolic syndrome and to assessment of global cardiovascular risk? *Circulation* 109: 2818-2825, 2004
42. Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL, LaCroix AZ, Kooperberg C, Stefanick ML, Jackson RD, Beresford SA, Howard BV, Johnson KC, Kotchen JM, Ockene J: Writing Group for the Women's Health Initiative Investigators: Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results From the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA* 288(3): 321-333, 2002
43. Saha B, Singh SK, Sarkar C, Mallick S, Bera R, Bhadra R: Transcriptional activation of tyrosinase gene by human placental sphingolipid. *Glycoconj J* 23: 259-268, 2006

44. Saito S, Sakakura S, Enomoto M, Ichijo M, Matsumoto K, Nakamura T: Hepatocyte growth factor promotes the growth of cytotrophoblasts by the paracrine mechanism. *J Biochemi (Tokyo)* 117: 671-676, 1995
45. Sakamoto K, Tonooka M, Abe K, Usami K, Kasahara T: Comparative studies on rat primary cultured and isolated hepatocytes in the evaluation of a therapeutic agents for liver disease. *Jpn J Pharmacol* 41: 424-426, 1986
46. Sarkar C, Singh SK, Mandal SK, Saha B, Bera R, Ratha J, Datta PK, Bhadra R: Human placental protein/peptides stimulate melanin synthesis by enhancing tyrosinase gene expression. *Mol Cell Biochem* 285: 133-142, 2006
47. Schneider HP, Heinemann LA, Rosemeier HP, Potthoff P, Behre HM: The Menopause Rating Scale (MRS): reliability of scores of menopausal complaints. *Climacteric* 3: 59-64, 2000
48. Shibasaki T, Odagiri E, Shizume K, Ling N: Corticotropin-releasing factor-like activity in human placental extracts. *J Clin Endocrinol Metab* 55: 384-386, 1982
49. Shukla VK, Rasheed MA, Kumar M, Gupta SK, Pandey SS: A trial to determine the role of placental extract in the treatment of chronic non-healing wounds. *J Wound Care* 13: 177-179, 2004



50. Singh SK, Sarkar C, Mallick S, Saha B, Bera R, Bhadra R: Human placental lipid induces melanogenesis through p38 MAPK in B16F10 mouse melanoma. *Pigment Cell Res* 18: 113-121, 2005
51. Sur TK, Biswas TK, Ali L, Mukherjee B: Anti-inflammatory and anti-platelet aggregation activity of human placental extract. *Acta Pharmacol Sin* 24: 187-192, 2003
52. Tonello G, Daglio M, Zaccarelli N, Sottofattori E, Mazzei M, Balbi A : Chracterization and quantitation of the active polynucleotide fraction(PDRN) from human placenta, a tissue repair stimulating agent. *J Pharm Biomed Anal* 14: 1555-1560, 1996
53. Utian WH, Shoupe D, Bachmann G, Pinkerton JV, Pickar JH: Relief of vasomotor symptoms and vaginal atrophy with lower doses of conjugated equine estrogens and medroxyprogesterone acetate. *Fertil Steril* 75(6): 1065-1079, 2001
54. Wolf HK, Zarnegar R, Oliver L, Michalopoulos GK: Hepatocyte growth factor in human placenta and trophoblastic disease. *Am J Pathol* 138: 1035-1043, 1991
55. Worthington HV, Eden OB, Clarkson JE: Interventions for preventing oral candidiasis for patients with cancer receiving treatment. *Cochrane Database Syst Rev* 18, 2004

Appendix 1.

# 설문지 (갱년기)

아주대학교병원 가정의학과

환자 ID		성 별	<input type="checkbox"/> 여
나 이		성 명	

상기 설문지는 갱년기 관련 증상에 관한 질문으로,

해당되는 정도에 따라서 해주시기 바랍니다.

	전혀 그렇지 않다	약간 그렇다	보통 그렇다	자주 그렇다	매우 자주 그렇다
1. 얼굴이 붉어지고 땀이 난다.	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4
2. 가슴이 답답하거나 두근거린다.	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4
3. 잠들이 어렵거나 자는 중에 자주 깬다.	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4
4. 슬프거나 우울함 등 기분이 저하 되었다.	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4
5. 예민하거나 신경증이 난다.	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4
6. 편각지 많고 무언가 불안하다.	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4
7. 기억력이나 집중력이 저하 되었다.	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4
8. 설실함이나 욕구가 감소되었다.	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4
9. 소변을 자주보거나 요실금증상이 있다.	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4
10. 눈비율이 줄어들고 색깔이 탁해졌다.	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4
11. 어기저기 관공이나 근육에 뭉침이 있다.	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4

Total Score =

Appendix 2.

## 피로설문지(Fatigue Severity Scale)

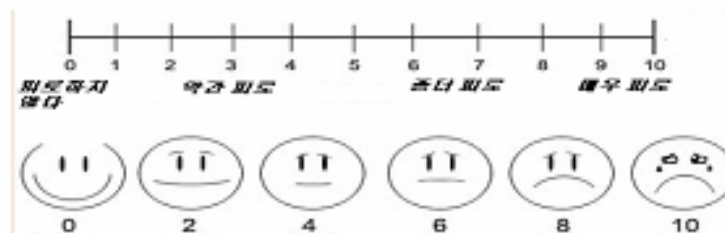
아주대학교병원 가정의학과

환자 ID		성 별	<input type="checkbox"/> 남 <input type="checkbox"/> 여
나 이		성 명	

**1점에서 7점까지 설문에 대해 심한 정도를 표시하여 주십시오**

	← 적은 것보다				→ 매우 그렇다		
	1	2	3	4	5	6	7
1. 피로하면 의욕이 떨어진다							
2. 운동을 하면 피곤해진다							
3. 선계 피곤해진다							
4. 피로 때문에 심혈관들이 감소된다							
5. 피로로 인해 몸무게 문제가 생긴다							
6. 피로 때문에 지속적인 심혈관들이 어렵다							
7. 피로 때문에 업무나 책임을 다하지 못한다							
8. 내가 먹고 있는 가장 힘든 음식을 세가지 본다면 그 중에 피로가 포함된다							
9. 피로 때문에 걱정, 걱정, 사회생활에 지장을 받는다							

**피로한 정도에 따라 0점에서 10점 사이 표시하여 주세요**



<visual analogue scale>

-ABSTRACT-

**Effect of Human Placental Extract on Menopausal Symptom Scale,  
Fatigue Scale, and Risk Factors of Cardiovascular Disease  
in Middle-Aged Women.**

Mi Hee Kong

Department of Medical Sciences

The Graduate School, Ajou University

(Supervised by Assistant Professor Sat Byul Park)

**Purpose:** Human placenta, often used as a folk remedies, has been used in current medicine from discovered extracted methods of human placenta in Japan. Currently, human placental extract (HPE) was approved for improvements of liver function and menopausal symptoms. Recently, HPE has been used to treat fatigue and whitening of skin. However, evidence based studies are insufficient. This study was aimed to find the effect on menopausal and fatigue symptoms, and risk factors of cardiovascular disease of HPE in middle-aged women by case-control study.

**Material & Methods:** The volunteers, 40-64 aged women with symptoms of fatigue and menopausal, were recruited between May 2006 and July 2006. Total 84 subjects

after excluding according to the exclusion criteria were categorized randomly into placebo group (N=41) and HPE group (N=43). HPE group was injected HPE via abdominal subcutaneous for 8 weeks and placebo group was injected normal saline by patient-blind method. The questionnaires about menopausal and fatigue symptoms were checked at baseline and at 8 weeks. Menopausal rating scale (MRS) was used for the questionnaire about menopausal symptom. The questionnaire about fatigue was used fatigue severity scale (FSS) and visual analogue scale(VAS). And, anthropometries, blood pressure, and risk factors of cardiovascular disease (fasting plasma glucose, insulin, markers of insulin resistance, lipid levels, and hs-CRP) were measured at baseline and at the end of the study.

**Results:** 6 subjects were dropped during study period in total 84 subjects. So, the number of subjects included final analysis 40 in HPE group and 38 in placebo group. In questionnaire about menopausal symptom, MRS-total score wasn't different between HPE and placebo groups at baseline, but MRS-total score of HPE group was decreased significantly than the MRS-total score of the placebo group at the end of the study period( $P=0.033$ ). In questionnaire about fatigue, FSS and VAS scores did not change during the study period in placebo group, but FSS and VAS scores were decreased significantly than baseline in HPE group at the end of the study period(FSS:  $P=0.002$ , VAS:  $P<0.001$ ). In hormonal analysis, FSH level was not significantly different between HPE and placebo groups at baseline and at the end of the study period. E2 level was not significantly different between HPE and placebo groups at baseline, but E2 level of HPE group increased significantly at the end of

the study period than the level of the placebo group( $P=0.031$ ). The change of risk factors of cardiovascular disease such as blood pressure, fasting plasma glucose, insulin, markers of insulin resistance, lipid levels, and hs-CRP was not different between HPE group and placebo group over the study period.

**Conclusions:** Menopausal and fatigue symptoms were improved after 8 weeks of HPE injection in middle-aged women with menopausal symptom and fatigue, and risk factors of cardiovascular disease did not change over the study period.

---

Key Words: human placental extract, menopausal symptom, fatigue