

건강기능식품 기능성 평가 가이드

(민원인 안내서)

월경 전 변화에 의한 불편감 관련

2023. 12.



식품의약품안전처

식품의약품안전평가원

지침서 · 안내서 제 · 개정 점검표

명칭

건강기능식품 기능성 평가 가이드
- 월경 전 변화에 의한 불편감 관련 -

아래에 해당하는 사항에 체크하여 주시기 바랍니다.

등록대상 여부	☐ 이미 등록된 지침서 · 안내서 중 동일 · 유사한 내용의 지침서 · 안내서가 있습니까?	☒ 예 ☐ 아니오
	☒ 상기 질문에 '예'라고 답하신 경우 기존의 지침서 · 안내서의 개정을 우선적으로 고려하시기 바랍니다. 그럼에도 불구하고 동 지침서 · 안내서의 제정이 필요한 경우 그 사유를 아래에 기재해 주시기 바랍니다. (사유 :)	
	☐ 법령(법 · 시행령 · 시행규칙) 또는 행정규칙(고시 · 훈령 · 예규)의 내용을 단순 편집 또는 나열한 것입니까?	☐ 예 ☒ 아니오
	☐ 단순한 사실을 대외적으로 알리는 공고의 내용입니까?	☐ 예 ☒ 아니오
	☐ 1년 이내 한시적 적용 또는 일회성 지시 · 명령에 해당하는 내용입니까?	☐ 예 ☒ 아니오
	☐ 외국 규정을 번역하거나 설명하는 내용입니까?	☐ 예 ☒ 아니오
	☐ 신규 직원 교육을 위해 법령 또는 행정규칙을 알기 쉽게 정리한 자료입니까?	☐ 예 ☒ 아니오
	☒ 상기 사항 중 어느 하나라도 '예'에 해당되는 경우에 지침서 · 안내서 등록 대상이 아닙니다. 지침서 · 안내서 제 · 개정 절차를 적용하실 필요는 없습니다.	
지침서 · 안내서 구분	☐ 내부적으로 행정사무의 통일을 기하기 위하여 반복적으로 행정사무의 세부기준이나 절차를 제시하는 것입니까? (공무원용)	☐ 예(지침서) ☒ 아니오
	☐ 대내외적으로 법령 또는 고시 · 훈령 · 예규 등을 알기 쉽게 풀어서 설명하거나 특정한 사안에 대하여 식품의약품안전처의 입장을 기술하는 것입니까? (민원인용)	☒ 예(안내서) ☐ 아니오
기타 확인 사항	☐ 상위 법령을 일탈하여 새로운 규제를 신설 · 강화하거나 민원인을 구속하는 내용이 있습니까?	☐ 예 ☒ 아니오
	☒ 상기 질문에 '예'라고 답하신 경우 상위법령 일탈 내용을 삭제하시고 지침서 · 안내서 제 · 개정 절차를 진행하시기 바랍니다.	
상기 사항에 대하여 확인하였음. 2023년 12월 일 담당자 확 인(부서장) 이 해 영		

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

본 안내서는 대외적으로 법적 효력을 가지는 것이 아니므로 본문의 기술방식(‘~하여야 한다’ 등)에도 불구하고 민원인 여러분께서 반드시 준수하셔야 하는 사항이 아님을 알려드립니다. 또한, 본 안내서는 2023년 현재의 과학적·기술적 사실 및 유효한 법규를 토대로 작성되었으므로 이후 최신 개정 법규 내용 및 구체적인 사실관계 등에 따라 달리 적용될 수 있음을 알려드립니다.

※ “민원인 안내서”란 대내외적으로 법령 또는 고시·훈령·예규 등을 알기 쉽게 풀어서 설명하거나 특정한 사안에 대하여 식품의약품안전처의 입장을 기술하는 것(식품의약품안전처 지침서등의 관리에 관한 규정 제2조)

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

전화번호: 043-719-4402

팩스번호: 043-719-4420

제·개정 이력

연번	제·개정번호	승인일자	주요내용
1	안내서-0774-01	2017.7.	제정
2	안내서-0774-02	2023.12.	개정 (일반적 사항, 바이오마커, 시험설계 시 고려사항 등)

※ 건강기능식품의 기능성 개요	1
------------------------	---

※ 약어	3
------------	---

I 서론	4
-------------------	---

II 일반적 사항	4
------------------------	---

1. 개요	4
가. 월경	4
나. 월경 전 변화에 의한 불편한 상태	4
다. 월경 전 불편한 상태의 변화에 영향을 주는 인자	8

III 기능성 시험 방법	15
----------------------------	----

1. 바이오마커의 선정	15
2. 주요 바이오마커의 측정 방법	24
3. 시험 설계 시 고려사항	27
4. 안전성 평가	34

IV 참고문헌	35
----------------------	----

건강기능식품의 기능성 개요

□ 기능성 정의

「건강기능식품에 관한 법률」 제3조(정의) : 기능성이란 인체의 구조와 기능에 대하여 영양소를 조절하거나 생리학적 작용 등과 같은 보건용도에 유용한 효과를 얻는 것을 말한다.

□ 기능성 구분

건강기능식품의 기능성은 3가지로 구분할 수 있다.

○ 건강기능식품의 기능성 구분

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

□ 건강기능식품 기능성 원료의 기능성 내용과 인정기준

건강기능식품 기능성 원료의 기능성 내용과 인정기준은 다음과 같다.

○ 건강기능식품 기능성 원료의 기능성 내용과 인정기준

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

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

약 어

ACOG	American College of Obstetrics and Gynecology
APA	American Psychiatric Association
COPE	The Calendar of Premenstrual Experience
DGLA	Dihomo-gamma linolenic acid
DRSP	Daily Record of Severity of Problems
DSM-V	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders V
DSR	The Penn State Daily Symptom Report
ELISA	Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay
ER	Estrogen receptor
FSH	Follicle stimulating Hormone
GLA	Gamma-linolenic acid
GABA	Gamma-Aminobutyric acid
GHQ	General Health Questionnaire
hCG	human Chorionic Gonadotrophin
LH	Luteinizing hormone
NIMH	National Institute of Mental Health
PGE	Prostaglandin E
PMDD	Premenstrual Dysphoric Disorder
PMS	Premenstrual syndrome
PSST	The premenstrual symptoms screening tool
SDS-PAGE	dodecyl Sulfate-Polyacrylamide Gel Electrophoresis
SPAF	Shortened premenstrual assessment

I 서론

이 민원인 안내서는 건강기능식품 기능성 원료를 개발하는 연구자 및 영업자에게 기능성(월경 전 변화에 의한 불편감 관련)에 대한 바이오마커 등의 정보를 제공함으로써 산업체의 기능성원료 연구개발에 적정을 기하고 효율성을 높이고자 작성되었다.

II 일반적 사항

1. 개요

가. 월경

(1) 정의

가임기 여성의 자궁내막이 주기적으로 분비된 호르몬에 의하여 증식하고 배아의 착상을 준비하며, 임신이 되지 않으면 두꺼워진 자궁내막이 탈락되어 출혈과 함께 질을 통해 배출되는 현상이 월경(menstruation)이다. 보통 28일 정도의 주기를 가지며, 3~7일 정도 지속된다. 생리 주기 동안에는 많은 여성이 신체적 변화를 경험하게 되고, 월경 직전에도 정신적, 신체적 이상증상을 경험하게 된다. 증상의 정도는 다양하여 어떤 여성은 가볍게 지나가지만 일부 여성들은 일상생활에 큰 영향을 줄 정도로 심각한 증상을 겪기도 한다.

나. 월경 전 변화에 의한 불편한 상태

(1) 정의 및 증상

월경전증후군(premenstrual syndrome, PMS)은 월경주기에 따라 다양한 신체적, 정신적 반응을 나타내는 질환으로 월경 전에 나타나는 다양한 증상들의 집합체를 말하며, 대부분 이러한 월경전 증상으로 인해 일상생활이나 직장생활이 영향을 받게 되는 경우가 많다. 일반적으로는 복부 팽만감, 불안, 긴장, 유방통, 우울증, 피로, 의욕저하, 분노, 초조,

집중력 장애, 식욕 변화, 사지의 부종 등 다양한 증상들이 나타나는 심신의학의 일종으로 볼 수 있으며, 특히 월경전증후군이 심한 신체적, 감정적 증상을 동반하는 경우는 월경전불쾌장애(premenstrual dysphoric disorder, PMDD)라고 명명한다.

세계보건기구에서 발표한 국제질병분류(ICD-11)에서 PMDD를 정의한 바로는 지난 1년간의 월경주기 동안에 기분 증상(우울증, 과민성), 신체 증상(기면, 관절통, 과식) 또는 인지 증상(집중력 장애, 건망증)의 유형을 경험하고, 월경이 시작된 후 며칠 이내에 호전되기 시작하는 상태를 의미한다.

발생하는 증상 중 정신적 증상으로는 약 50%에서 기분장애(mood disorder)를 호소하고 있으며, 신경과민, 충동성 및 공격성이 증가하고 주의 집중이나 기억력, 인지력 장애 등이 발생하고 있다. 육체적인 증상으로는 유방의 팽만감과 복부 팽만감, 통증, 사지 부종, 체중 증가, 전신 피로감, 관절통, 변비, 식욕(과식증) 및 수면 변화가 발생한다. 이러한 월경전 증상은 보통 월경 7일에서 10일 전에 나타나서 월경과 함께 증상이 완전히 소실되고 이후 다시 황체기가 시작할 때까지는 무증상으로 지내다가 다시 증상이 주기적으로 반복된다(그림 1).

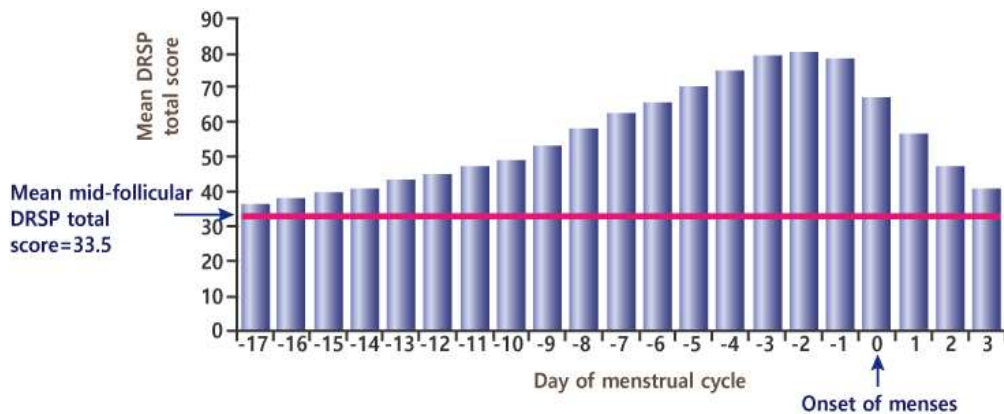


그림 1. PMDD 증상 발현 빈도
(DRSP=Dialy record of severity of problems)

[출처: Yonkers et al.]

(2) 진단

월경전증후군의 진단 기준은 미국산부인과학회(American College of Obstetrics and Gynecology, ACOG) 및 미국정신과학회(American Psychiatric Association, APA)에서 제시한 기준을 주로 사용하고 있다.

미국산부인과학회에서 제시한 진단 기준에 의하면 다음의 정서적·신체적 증상에서 각각 1개 이상의 증상이 월경 전 5일 동안, 3회의 월경주기에서 연속적으로 나타나면 PMS로 진단한다(표 1). 단, 이러한 증상은 월경이 시작된 지 4일 이내에 사라지고 일상생활을 크게 방해하지 않아야 한다.

표 1. 미국산부인과학회 월경전증후군 진단기준(ACOG)

정서적 증상(Emotional symptoms)	신체적 증상(physical symptoms)
신경과민(Irritability) 우울(Depression) 분노의 폭발(Angry outbursts) 불안(Anxiety) 혼란(Confusion) 사회적 위축(Social withdrawal) 집중력 저하(Poor concentration) 낮잠 시간 증가(Increase nap taking) 불면(Insomnia) 성적습관 변화(Change in sexual desire) 우울증세(Crying spells)	식욕의 현저한 변화 (Marked change in appetite) 유방 통증(Breast tenderness) 체중증가(Bloating and weight gain) 복부 팽만감(Abdominal bloating) 두통(Headache) 신체통증(Aches and pains) 사지 부종(Swelling of extremities) 피로(Fatigue) 피부질환(Skin problems) 복부 불편감(Gastrointestinal symptoms)
- 진단을 위해서는 증상이 황체기에 주기적으로 나타나야 하며, 신체적 증상, 정서적 증상이 적어도 각각 1개씩은 있어야 한다.	

미국정신과학회는 월경전증후군과 구분하여 PMDD의 기준을 제시하였다.

미국정신과학회에서는 DSM-V(Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders-V)에 따라 PMDD를 진단하며, PMDD의 진단은 증상 중 적어도 5개가 있어야 하며 1번과 4번 중 적어도 한 개는 포함되어야 한다(표 2). 이러한 증상은 월경 전에 나타나야 하며 월경 시작 후 완화되어야 한다. 진단 기준을 충족하기 위한 증상의 시간적 및 주기적 특성을 확인하기 위해 두 번의 연속 배란주기 동안의 증상을 전향적으로

살펴야 한다. PMDD에 대한 증상은 대부분 정상적인 업무, 학교, 사회 활동 및 타인과의 관계에 영향을 미칠 정도로 심각하다. 월경전증후군보다 더 심각한 상태로 반드시 감별해야 하는 것으로 되어 있다.

표 2. 미국정신과학회 월경전불쾌장애 진단기준(DSM-V)

증상의 시기
기준 A : 지난 1년간 대부분의 월경주기에서 다음 11가지 증상 중 최소 5개 (특히 나열된 처음 4개 중 최소 1개 포함)가 월경이 시작되기 전 마지막 주에 나타나야 하며, 월경이 시작되면 완화되거나 소실되어야 함
증상
기준 B : 다음 증상 중 하나 (또는 그 이상)가 있어야 함 1) 현저한 정서적 불안정(예 : 기분 변화, 갑자기 슬프거나 눈물이 나거나 거부감에 대한 민감성 증가) 2) 현저한 과민성 또는 분노 또는 대인 관계 갈등 증가 3) 현저하게 우울한 기분, 절망감 또는 자기 비하적인 생각 4) 현저한 불안, 긴장 및 / 또는 절제된 느낌 기준 C : 위의 기준 B의 현재 증상과 결합하여 총 5 개의 증상에 도달하려면 다음 증상 중 하나 (또는 그 이상)가 추가로 존재해야 함. 1) 일상 활동에 대한 관심 감소(예 : 직장, 학교, 친구, 취미). 2) 주관적인 집중력 어려움 3) 무기력, 쉽게 피로 또는 현저한 에너지 부족 4) 식욕의 현저한 변화; 과식 또는 특정 음식에 대한 갈망 5) 수면 과다 또는 불면증 6) 압도적이거나 통제 불가능한 느낌 7) 유방 압통 또는 부기와 같은 신체적 증상; 관절 또는 근육통, 팽만감 또는 체중 증가
심각도
기준 D : 기준 AC에서 관찰된 증상은 직장, 학교, 일상적인 사회 활동 또는 타인과의 관계에 대한 임상적으로 심각한 고통을 받고 있다고 판단할 수 있음 기준 E : 다른 정신적장애의 고려가 필요. 장애는 주요 우울 장애, 공황 장애, 지속성 우울 장애(기분 저하) 또는 성격 장애와 같은 증상과 함께 발생할 수 있음
장애의 확인
기준 F : 기준 A는 적어도 2개의 증상주기 동안 전형적인 일일평가로 확인되어야 함. 기준 G : 물질(예 : 약물 남용, 약물, 기타 치료) 또는 다른 의학적 상태(예 : 갑상선 기능 항진증)의 생리적 영향으로 나타나는 증상은 제외함

다. 월경 전 불편한 상태의 변화에 영향을 주는 인자

월경전증후군의 원인과 기전은 아직 분명하게 밝혀지지 않았지만, 대표적인 PMS 원인에 대한 가설은 크게 내분비계요인과 신경전달물질요인으로 나누어진다. 내분비계 요인으로는 저혈당(hypoglycemia), 고프로락틴혈증(hyperprolactinemia), 혈중 estradiol 및 프로게스테론의 변동(fluctuation), 알도스테론(aldosterone) 수준 증가, 과잉의 항이노호르몬, 야간 멜라토닌 농도의 수준 저하 등이 포함된다. 신경전달물질에는 세로토닌, γ -aminobutyric acid(GABA), 내제적 오피에이드(endogenous opiate) 등의 관련성이 알려지고 있다. 그 외 유전적 요인, 생활습관요인(약물복용, 흡연, 음주와 카페인 섭취, 식사 패턴, 경구용 피임약 복용 등) 등도 영향이 있는 것으로 보고된다.

(1) 내분비계 요인

(가) 에스트로겐 및 프로게스테론

월경전증후군의 불편한 증상들이 배란기에 주로 나타남으로 생식기 여성의 규칙적인 배란활동과 연관이 있을 것으로 예측된다. 여성호르몬인 에스트로겐과 프로게스테론은 콜레스테롤이 주원료인 스테로이드 성분의 호르몬으로 난소에서 생산되고 분비된다. 에스트론, 에스트라디올, 에스트리올은 여성호르몬에 포함되며, 세포 안의 수용체와 반응하여 월경주기에 작용한다. 월경주기는 생리기, 배란기, 황체기로 구분할 수 있으며, 가임 여성에게서 나타나는 생리학적 변화의 주기를 뜻한다. 일반적으로 28일을 생리주기로 보았을 때 여성호르몬 중 에스트로겐은 14일 무렵(배란)까지 증가하다가 감소하여, 배란 이후에는 프로게스테론의 분비가 증가하게 된다(그림 2).

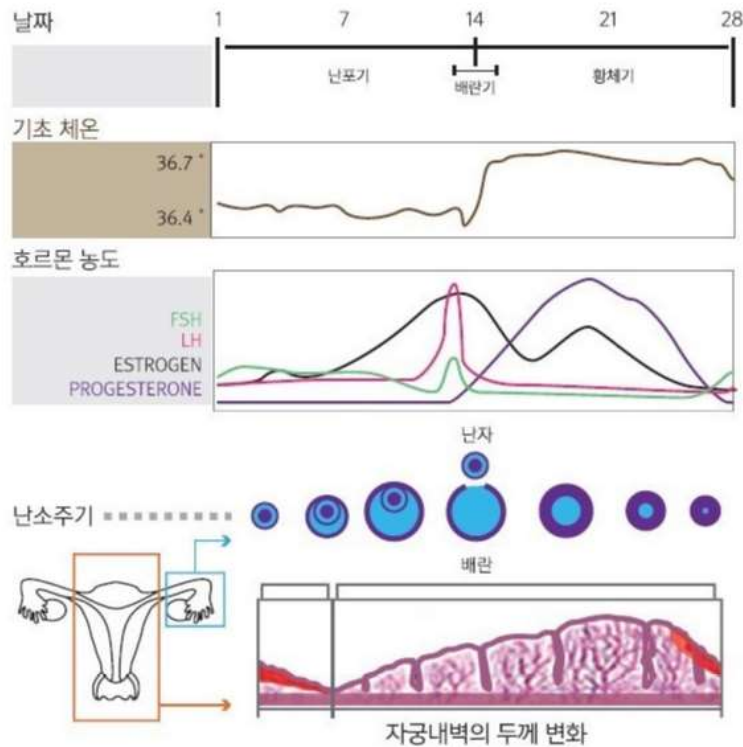


그림 2. 여성호르몬의 변화(생리주기 28일)

[출처: 약학정보원]

정확한 기전이 밝혀진 것은 아니지만, PMS에서는 프로게스테론의 농도가 낮고, 에스트로겐의 농도가 높으며, 에스트로겐과 프로게스테론의 비율 변화가 나타난다. 현재까지 PMS의 가장 주된 원인으로는 에스트로겐 및 프로게스테론의 불균형으로 보고되고 있다.

체내에서 에스트로겐에 대한 생물학적인 반응은 특별히 높은 친화력을 갖는 에스트로겐 수용체(estrogen receptor, ER)가 발현 세포에서 일어난다. 에스트로겐수용체는 핵에 존재하고 있으며 에스트로겐과 결합 후 핵 속의 DNA에 붙어 프로게스테론 수용체와 성장인자 등 조직의 성장이나 분화에 영향을 미치게 된다. 에스트로겐 수용체와 프로게스테론 수용체(progesterone receptor)는 인체의 특정 세포에서 발견되는 단백질이며, 혈액 내를 순환하는 에스트로겐 및 프로게스테론과 결합하여 세포 성장과 분열을 유도한다.

(나) 프로락틴

월경전증후군의 발생 기전 중 하나로 제시되고 있는 가설이 혈중 프로락틴 농도의 증가이다. 프로락틴은 뇌하수체 호르몬 중 하나로 시상하부에서 분비·생성된다. 에스트로겐에 의한 프로락틴 분비의 조절이 PMS 증상과 관련이 있다. 정상 여성은 배란 후 프로게스테론의 농도가 에스트로겐의 농도보다 높아지게 되지만, 에스트로겐 농도가 프로게스테론 농도보다 더 높을 때 프로락틴의 분비가 많아지는 특징을 가진다. 프로락틴이 과도하게 분비되면, 황체형성호르몬(LH), 난포자극호르몬(FSH), 에스트로겐, 프로게스테론 등의 호르몬 불균형을 심화시키게 되고, 이것이 PMS 증상과 밀접한 관련이 있는 것으로 알려져 있다. 특히 유방통증과 체중증가, 배란불순 (ovulation disorder)을 유도하는 것으로 보고되어 있으며, 장기간 지속될 경우에는 골밀도 저하, 골다공증에까지 이르게 한다. 에스트로겐의 과다 분비 시에 혈중 프로락틴의 농도가 증가하며, 프로락틴의 농도와 프로게스테론의 농도와는 서로 역의 관계를 가진다.

프로락틴은 도파민에 의해서도 분비 조절되며, 시상하부에서 도파민이 분비되어 도파민수용체(D2)와 결합하면 프로락틴의 농도가 감소하는 것으로 알려져 있다(그림 3). 현재 도파민 수용체에 영향을 미쳐 뇌하수체에서 과도한 프로락틴 분비를 억제해 PMS 관련 증상을 경감시키는 약물이 시판되고 있다. 이에 과도한 프로락틴의 농도를 감소시킬 수 있는 것은 PMS를 저해할 수 있는 후보물질이라고 할 수 있다.

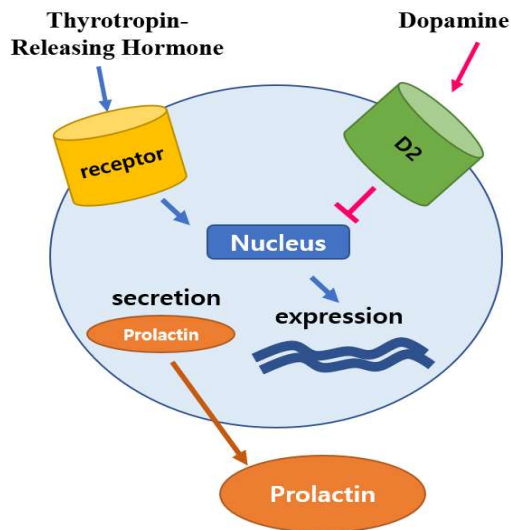


그림 3. 프로락틴과 도파민의 관계

[출처: van den Brand AD et al.]

(다) 알도스테론

체내 레닌-안지오텐신-알도스테론 시스템은 체내 나트륨 전해질 균형, 혈액부피, 동맥수축(arterial constriction) 조절에 관여하며 프로게스테론 및 에스트로젠은 레닌-안지오텐신-알도스테론 시스템에 직접적으로 영향을 주는 것으로 알려져 있다.

(라) 프로스타글란딘

프로스타글란딘은 지방산으로부터 효소작용에 의해 유도된 지질(지방에스테르)이며, 혈중 프로스타글란딘은 중추신경계, 수분-전해질 균형, 소화기계 기능 및 자궁의 수축 등 다양한 생리기능을 조절하는 호르몬 유사물질이다. 배란기 중 두꺼워진 자궁내막이 탈락하면 자궁내막에서 프로스타글란딘이 분비되고, 프로스타글란딘의 수용체와 결합하여 자궁수축을 야기한다. 이때 자궁수축으로 생리통이 발생하게 된다. 혈중 프로스타글란딘 조절에 문제가 발생하면 두통, 유방통, 복부 팽만 및 복통, 부종 및 체중 증가 등의 월경전증후군의 증상이 나타나게 된다.

프로스타글란딘은 다양한 종류가 있으며, 혈압조절에 관여하는 프로스타글란딘 A, 프로스타글란딘 B, 혈소판 응집 작용에 관여하는 프로스타글란딘 D, 혈관 및 평활근 수축이완작용에 관여하는 프로스타글란딘 E(prostaglain E, PGE) 등이 있다. 프로스타글란딘 E(PGE1)은 오메가-6 계열의 리놀레산에서 생합성되며, dihomο- γ -linolenic acid은 COX(cyclooxygenase) pathway를 통해 PGE1의 직접적인 전구체로 작용한다. PGE1은 체내 항염증, 세포증식억제, apoptosis에 주로 관여한다. 프로스타글란딘의 다른 종류인 PGE2는 주로 아라키돈산에서 직접적으로 합성되며, 염증 유도 및 세포 증식에 관여한다. PGE1과 PGE2는 균형을 맞추어 체내 생리활성에 영향을 미치지만, PGE1/PGE2 불균형은 PMS에 영향을 주고 이중 PGE1의 감소가 특히 직접적인 영향을 미친다. 혈중 프로스타글란딘 E1의 농도 혹은 PGE1/PGE2의 비율을 조절하는 것은 월경전증후군을 개선하는 방법이 될 수 있다(그림 4).

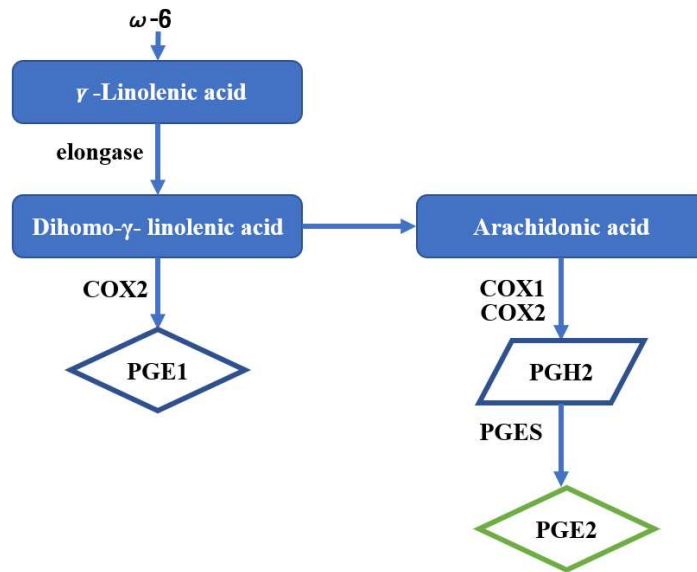


그림 4. PGE1과 PGE2의 합성과정

[출처: Wang X et al.]

(2) 신경전달물질

(가) 세로토닌

기분 및 행동 증상은 PMS의 주요 특징이며, 기본 메커니즘에 뇌의 신경전달물질이 포함된다. 뇌 신경 전달 물질인 세로토닌은 기분과 행동 조절과 관련이 있으며, PMS가 있는 여성의 세로토닌 수치가 낮은 경향이 있는 것으로 보고되었다. 동물실험을 통해 세로토닌이 고갈되면 공격성과 성적 활동이 증가하는 것이 확인되었으며, 영장류를 통해서도 생식선 호르몬과 세로토닌과의 상호 작용이 확인되었다.

임상실험에서도 세로토닌, 세로토닌 전구체 및 세로토닌 수용체 작용제와 같은 약물에 의해 우울, 기분변화 등의 월경 전 증상이 완화되는 것으로 나타났다. 또한 세로토닌의 전구체인 트립토판이 결핍된 식단을 섭취하면 세로토닌 수치가 낮고, PMS 증상이 유발되는 것으로 보고되었다.

(나) β -endorphin

내인성 아편성 펩타이드(opiate peptide)는 뇌중 오피오이드 수용체(opioid receptor)에 선택적으로 결합하여 기분을 조절하는 역할을 한다. 내인성 아편성 펩타이드 중 β -endorphin은 시상하부 생식샘분비호르몬(gonadotropin-releasing hormone, GnRH)에 영향을 주어 뇌하수체 생식샘자극호르몬분비를 감소시키는 것으로 보고되어 있다. 일반적으로 β -endorphin의 수준은 황체기에 낮아지며, 이때 PMS 증상이 발현된다. 정상여성에게 opiate 수용체 길항제인 naloxone을 투여하면 PMS와 거의 일치하는 증상들이 나타나며, 대표적으로 황체기 중기에 opiate 활성도가 증가하여 식욕증가가 나타나며, 이 시기에 노르에피네프린이나 도파민이 감소되어 피로나 우울증이 일어나게 되고, 월경시기가 다가오면서 opiate 억제가 갑자기 쇠퇴하면서 신경경로에 반동성 과활성(rebound hyperactivity)이 생겨서 초조감, 불안, 긴장 등이 나타나는 것으로 보고되었다. 또한 opiate peptide가 PGE1에 의한 체내 수분 배출을 방해하여 근육의 propulsive activity를 감소시켜 변비나 복부팽만이 발생하게 된다.

(3) 지방산 대사 조절

지방산은 혈중 프로스타글란딘의 합성에 관여(그림 4)하기 때문에 지방산의 대사는 혈중 PGE1 혹은 PGE2의 농도에 관여하게 된다. 감마리놀렌산과 같은 프로스타글란딘 E1 전구물질의 지방산 섭취를 늘리면 프로스타글란딘 E1의 혈중 농도가 높아져서 월경 전증후군의 증상을 완화할 수 있다. 따라서 혈중 지방산 대사와 관련된 gamma-linolenic acid, dihomo-gamma linolenic acid, essential fatty acid 등을 평가지표로 이용할 수 있다.

2. 보건학적 중요성

월경전증후군의 유병률은 전세계적으로 32.7~99.5%까지 매우 광범위하게 보고되고 있고 체계적 문헌고찰을 통한 통계연구 결과에서는 대략 47.8%의 유병률을 나타낸다고 보고하였다. 이 중 PMS보다 좀 더 심각한 증상을 나타내는 PMDD의 경우는 유병률이 3~8% 정도로 보고되고 있다. 이는 가임여성의 2명 중 1명이 월경전증후군을 경험 한다는 의미이다.

월경전증후군으로 인해 일상생활에 영향을 받는 비율이 높으며, PMS와 PMDD의 경우 생리주기와는 무관하게 공격적이거나 충동적인 성향을 가지고 있는 경우가 많으며, 각각 50%와 23% 비율이 자살 시도에 대한 경험이 있는 것으로 보고되고 있다. 또한 부부간의 불화, 친구 또는 가족 내 갈등의 형태로 사회 기능의 장애가 나타나기도 한다. 이러한 정신, 신체적 장애는 개인의 손실뿐만 아니라 사회 경제적 손실을 유발한다. 그러나 월경전증후군으로 인해 의사를 방문하거나 관련 약물 복용에 대한 비율이 현저히 낮으므로 대부분 일상생활의 불편함을 인내하고 있는 것으로 파악된다. 이는 질환의 정도뿐만 아니라 지속기간도 증상을 더욱 악화시키므로 월경 전 변화에 의한 불편한 상태를 완화하는 것이 필요하다.

III 기능성 시험 방법

1. 바이오마커의 선정

가. 유형별 바이오마커

‘월경 전 변화에 의한 불편한 상태 개선에 도움을 줄 수 있음’의 기능성을 확인하기 위한 시험관시험, 동물시험 및 인체적용시험의 바이오마커는 아래의 표를 참고할 수 있다.

표 3. ‘월경 전 변화에 의한 불편한 상태 개선에 도움을 줄 수 있음’의 기능성 확인을 위한 바이오마커

구분	평가지표	측정 가능한 연구유형		
		<i>in vitro</i>	<i>in vivo</i>	Human
신경전달 물질	세로토닌(serotonin) 베타-엔돌핀(β -endorphin)	○	○	○
내분비계물질	Prostaglandin E1, E2 농도, E1/E2 비율	○	○	○
지방산 대사 물질	Gamma-linolenic acid(GLA), Dihomo-gamma linolenic acid(DGLA)		○	○
주관적 설문 (월경전증후군 증상 설문)	The Penn State Daily Symptom Report (DSR)			○
	The Calendar of Premenstrual Experience(COPE)			○
	Daily Record of Severity of Problems (DRSP)			○
	The Premenstrual Symptoms Screening Tool(PSST)			○
	Shortened Premenstrual Assessment Form (SPAF)			○
	Menstrual Distress Questionnaire (MEDI-Q)			○
	Prospective Record of the Impact and Severity of Menstruation(PRISM)			○

나. 바이오마커 설명

(1) 신경전달물질

(가) 세로토닌(serotonin)

뇌 신경 전달 물질인 세로토닌은 기분과 행동의 조절과 관련이 있으며, PMS가 있는 여성의 세로토닌 수치가 낮은 경향이 있는 것으로 보고되었다. 이에 혈중 세로토닌을 증가시킬 수 있는 물질은 PMS를 저해할 수 있는 후보물질이라고 할 수 있다.

(나) 베타-엔돌핀(β -endorphin)

베타-엔돌핀은 체내 opioid peptide로서 뇌, 간, 말초조직에서 opioid 수용체와 함께 발현된다. 베타-엔돌핀 수준은 월경전증후군 중 복통 등의 통증을 감소시키는 것과 연관성이 있다. 이에 베타-엔돌핀을 증가시키는 물질은 PMS를 저해할 수 있는 후보물질이라고 할 수 있다.

(2) 내분비계물질

(가) 프로스타글란딘 E1, E2 및 E1/E2 비율

혈중 프로스타글란딘 농도는 프로락틴 과민반응과 관련이 있고, 프로스타글란딘 E1 농도가 낮을 경우 프로락틴 과민반응으로 월경전증후군을 유발하게 된다. 이에 프로스타글란딘의 농도를 높여주는 것이 월경전증후군을 완화할 수 있으며, 특히 프로스타글란딘 E1의 농도 또는 E1/E2의 비율이 상승하는 것이 의미가 있다.

(3) 지방산 대사 물질

(가) Gamma linolenic acid(GLA)과 Dihomo-gamma linolenic acid(DGLA)

GLA와 DGLA는 프로스타글란딘 E1의 전구 물질로 작용하기 때문에 관련 대사를 증가시키는 지방산 섭취를 증가시키면 월경전증후군을 완화하는데 의미가 있다.

(4) 주관적 설문(월경전증후군 증상 설문)

(가) The Penn State Daily Symptom Report(DSR)

DSR은 피로, 조절 능력 악화, 두통, 통증, 체중증가 동반 또는 동반되지 않은 부종 또는 복부 팽만감, 복통, 유방 통증의 7가지 신체 증상을 포함하고 있다. 또한 통제 불능의 느낌, 희망이 없다는 느낌 또는 죄책감, 불안감, 과민반응 또는 화가 남, 감정 기복, 식탐 또는 과식 또는 식욕 증가, 일상생활의 흥미 감소, 우울감, 불면증 또는 과잉수면, 집중력 저하의 10가지 정서 증상이 포함되어 있다. 각각의 증상의 정도를 0부터 4 사이의 점수로 측정한다.

표 4. The Penn Daily Symptom Report(DSR)

DSR	
symptom	daily symptom rating
Fatigue	0=not present at all 1=minimal, only slightly apparent to you 2=moderated, aware of symptom but does not affect daily routine 3=a lot, continuously bothered by symptom and/or symptom interfereswith daily activity 4=severe, symptom is overwhelming and /or unable to carry out daily activity
Co-ordination	
Overwhelmed/out of control	
Feeling of hopelessness/worthlessness	
Headache	
Anxiety	
Aches/body aches	
Orritability	
Mood swings	
Swelling/bloating	
Cravings (food)	
Low interest in usual activities	
Cramps	
Depression	
Breast tenderness	
Sleep	
Concentration problems	

[출처: Freeman et al.]

(나) The Calendar of Premenstrual Experience(COPE)

COPE는 현기증 피곤, 분노, 불안 등의 12가지의 정서 증상과 여드름, 팽만감, 유방압통, 두통, 안면홍조 등의 10가지의 신체 증상으로 구성되어 있으며, 각각의 증상을 0부터 3까지 점수로 측정한다.

표 5. The Calendar of Premenstrual Experience(COPE)

COPE original	
Behavioral	Physical
Mood swings	
Angry	Hot flashes
Irritable	Palpitations
Sensitive	Headache
Crying	Nausea
Anxious	Acne
Alone	Appetite
Depressed	Craving
Fatigued	Breast tenderness
Dizziness	Swelling
Confused	Bloating
Forgettable	

[출처: Feuerstein and Shaw]

(다) Daily Record of Severity of Problems (DRSP)

월경전증후군과 월경전불쾌장애를 사전 진단하기 위하여 주로 이용되는 도구로, 11개 영역으로 구분되어 있으며 총 21개의 세부 질문으로 이루어진 설문지이다. 기분장애, 식욕, 화남, 불안, 불면, 유방통증 등에 관한 질문을 포함하고 있다. DRSP를 통하여 월경전증후군 및 월경전불쾌장애를 스크리닝할 수 있다. 30~35일 정도의 일지에 해당일의 증상을 표기하게 되어 있으며, 1~6점(1:not at all, 2:minimal, 3:mild, 4:moderate, 5: severe, 6:extreme)으로 측정할 수 있다.

표 6. Daily Record of Severity of Problems(DRSP)

Each evening note the degree to which you experienced each of the problems listed below.	1: not at all, 2: minimal, 3: mild, 4: moderate, 5: severe, 6: extreme															
Domain / Questionnaire	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	~
1a. Felt depressed, sad, "down", or "blue"																
1b. Felt hopeless																
1c. Felt worthless or guilty																
2. felt anxious, tense, "keyed up" or "on edge"																
3a. Had mood swings (ex. suddely feeling sad or tearful)																
3b. Was sensitive to rejection or feelings were easily hurt																
4a. Felt angry																
4b. Felt irritable																
5. Had less interest in usual activities (work, school, friends, hobbies)																
6. Had difficulty concentrating																
7. Felt lethargic, tired, or fatigued; or had lack of energy																
8a. Had increased appetite or overate																
8b. Had cravings ofr specific foods																
9a. Slept more, took naps, found it hard to get up when intended																
9b. had grouble getting to sleep or staying asleep																
10a. Felt overwhelmed or unable to cope																
10b. felt out of control																
11a. Had breast tenderness, breast welling, bloated sensation																
11b. Had wight gain																
11c. Had headache																
11d. Had joint or muscle pain or other physical symptoms																

[출처: Claman and Miller]

(라) The Premenstrual Symptoms Screening Tool(PSST)

월경전증후군의 증증도를 평가하여 월경전불쾌장애로 판단되어 반드시 치료를 요하는 상태와 경한 정도의 월경전증후군을 감별할 수 있게 하여 임상적으로 유용하게 쓰이고 있는 도구이다. 화남, 불안, 우울감, 집중력 저하 등의 증상을 포함한 총 14가지 질문으로 구성되어 있으며, 증상의 심각도를 표기하게 된다.

표 7. The premenstrual symptoms screening tool(PSST)

(please mark an "X" in the appropriate box)				
Do you experience some or any of the following premenstrual symptoms which start before your period and stop withing a few days of bleeding?				
Symptom	not at all	mild	moderate	severe
1. Anger/irritabiltiy				
2. Anxiety/tension				
3. Tearful/increase sensitivity to rejection				
4. Depressed mood/hopelessness				
5. Decreased interest in work activities				
6. Decreased interest in home activities				
7. Decreased interest in social activities				
8. Difficulty concentrating				
9. Fatigue/lack of energy				
10. Overeating/food cravings				
11. Insomnia				
12. Hypersomnia(needing more sleep)				
13. Feeling overwhelmed or out of control				
14. Physical symptoms (including breast tenderness, headaches, joint/muscle pain, bloating, and weight gain)				
Haver your symptoms, as listed ablove, interfered with:				
A. Your school/work efficiency or productivity				
B. Your relationships with friends, classmates /coworkers				
C. Your relationships with your family				
D. Your social life activities				
E. Your home responsibilities				
Scoring				
The following criteria must be present for a diagnosis of PMDD				
1) at least one of #1, #2, #3, #4 is severe				
2) in addition at least four of #1-#14 are moderate to severe				
3) at least one of A, B, C, D, E is severe				
The following criteria must be present for a diagnosis of moderate to severe PMS				
1) at least one of #1, #2, #3, #4 is moderate to severe				
2) in addition at least four of #1-#14 are moderate to severe				
3) at least one of A, B, C, D, E is moderate to severe				

[출처: Steiner et al.]

(마) Shortened premenstrual assessment Form(SPAF)

SPAF는 총 10문항으로 이루어져 있으며, 감정, 통증, 수분저류, 통증 영역에 대한 증상을 파악할 수 있게 되어 있다. 또한 월경 전 1주일간의 변화를 6점 척도로 표기하게 되어 있으며 간편하여 사용이 쉽다. 월경전증후군의 증상을 평가할 수 있으며, 신체적, 정신적, 행동적 요인으로 구분되어 있어 결과를 해석하기 쉽다.

표 8. Shortened premenstrual assessment form(SPAF)

ITEM	1=not present at all 2=minimal change 3=mild change 4=moderate change 5=severe change 6=extreme change					
Have outbursts of "irritability" or bad temper	1	2	3	4	5	6
Feel sad or blue	1	2	3	4	5	6
Feel under stress	1	2	3	4	5	6
Feel that I just "can't cope" or am overwhelmed by ordinary demands	1	2	3	4	5	6
Have edema, swelling, puffiness or water retention	1	2	3	4	5	6
Feel bloated	1	2	3	4	5	6
Have weight gain	1	2	3	4	5	6
Have relatively steady abdominal heaviness, discomfort or pain	1	2	3	4	5	6
Tend to have backaches, joint or muscle pains or stiffness	1	2	3	4	5	6
Have pain, tenderness, enlargement or swelling of breasts	1	2	3	4	5	6

[출처: Allen et al]

25. Did you have sexual interactions that included vaginal penetration in the last year?	☐ Yes ☐ No (end the questionnaire) (0)			
25A. On average, in the last year on the days you had your period, did you have pain during sexual interactions that included vaginal penetration?	☐ Yes, more than half of the times I've had my period I had pain during vaginal penetration (2) ☐ Yes, less than half of the times I've had my period I had pain during vaginal penetration (1) ☐ No, I never had pain during vaginal penetration (end the questionnaire) (0) ☐ I never had vaginal penetration on the days I had menstrual flow because I would have had too much pain (2) ☐ I never had vaginal penetration on days when I had menstrual flow for reasons other than pain (end the questionnaire) (0)			
25B. On days when you were menstruating, to what degree this pain (or avoiding vaginal penetration) interfered with your quality of life, your recreational or work activities and your social relationships?	☐ Not at all	☐ A little	☐ Moderately	☐ Very much
25C. During the premenstrual phase (in the 7 days before the start of menstruation), if you had this symptom, to what degree it interfered with your quality of life, your recreational or work activities, or your social relationships?	☐ Not at all	☐ A little	☐ Moderately	☐ Very much ☐ Never had this symptom during the premenstrual phase
25D. During the other days (outside the menstrual/premenstrual phase), if you had this symptom, to what degree it interfered with your quality of life, your recreational or work activities and your social relationships?	☐ Not at all	☐ A little	☐ Moderately	☐ Very much ☐ Never had this symptom during the other days

(사) Prpspective Record of the Impact and Severity of Menstruation(PRISM)

Day 9 & Day 24 (or later)
Fill in Beck Inventory
& Self-rating Scale for PMS

PRISM
CALENDAR

Name: _____
Baseline Weight On Day 1: _____ lbs. or kg. (circle one)

Day of Menstrual Cycle		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30	31	32	33	34	35	36	37	38	39	40	41	42	43	44	45	46	47	48	49
BLEEDING																																																		
Month: _____ Date: _____																																																		
WEIGHT CHANGE																																																		
SYMPTOMS																																																		
Irritable																																																		
Fatigue																																																		
Inward Anger																																																		
Labile Mood (crying)																																																		
Depressed																																																		
Restless																																																		
Anxious																																																		
Insomnia																																																		
Lack of Control																																																		
Edema or rings tight																																																		
Breast Tenderness																																																		
Abdominal Bloating																																																		
Bowels: const. (c) loose (l)																																																		
Appetite: up (u) down (d)																																																		
Sex Drive: up (u) down (d)																																																		
Chills (c) / Sweats (s)																																																		
Headaches																																																		
Crave: sweets, salt																																																		
Feel Unattractive																																																		
Guilt																																																		
Unreasonable Behaviour																																																		
Low self image																																																		
Nausea																																																		
Menstrual Cramps																																																		
LIFESTYLE IMPACT																																																		
Aggressive towards others: Physically (P) Verbally (V)																																																		
Wish to be alone																																																		
Neglect Housework																																																		
Time off work																																																		
Disorganized, distractible																																																		
Accident Prone / Clumsy																																																		
Uneasy about driving																																																		
Suicidal Thoughts																																																		
Stayed at Home																																																		
Increased use of Alcohol																																																		
LIFE EVENTS																																																		
Negative Experience																																																		
Positive Experience																																																		
Social Activities																																																		
Vigorous Exercise																																																		
MEDICATIONS																																																		

INSTRUCTIONS FOR COMPLETING THIS CALENDAR

- On the first day of menstruation prepare the calendar. Considering the first day of bleeding as day 1 of your menstrual cycle enter the corresponding calendar date for each day in the space provided below.
- Each Morning: Take weight after emptying bladder and before breakfast. Record **WEIGHT CHANGE** from baseline.
- Each Evening: At about the same time complete the column for that day as described below.

BLEEDING: Indicate if you have had bleeding by shading the box above that days date. ■ for spotting use an [X]

SYMPTOMS: If you do not experience any symptoms leave the corresponding square blank. If present indicate severity:

MILD: 1 (noticeable but not troublesome)
MODERATE: 2 (interferes with normal activity)
SEVERE: 3 (temporarily incapacitating)

LIFESTYLE IMPACT: If the listed phrase applies to you that day enter an [X]

LIFE EVENTS: If you experienced one of these events that day enter an [X]
Experiences: For positive (happy) or negative (sad or disappointing) experiences unrelated to your symptoms specify the nature of the events on the reverse side of this form.
Social Activities: imply events such as a special dinner, show or party etc. involving family or friends.
Vigorous Exercise: implies participation in a sporting event or exercise programme lasting more than 30 minutes.

MEDICATION: In the bottom 3 rows list medications if any and indicate days when taken by entering an [X]

Reprinted from Reid RL. Premenstrual syndrome. Curr Probl Obstet Gynecol Fertil. 1985;8:1-57.

2. 주요 바이오마커의 측정 방법

가. 신경전달물질

(1) 세로토닌

세로토닌의 혈중 농도 측정은 상용화된 enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) 키트를 사용할 수 있다. ELISA 분석법은 일반적으로 96 well에 각각의 primary antibody를 넣고 인큐베이션한다. 그 후 secondary antibody를 넣고 1시간 정도 상온에 방치하고, 기질 종료 시약을 처리한 후 450 nm에서 microplate reader로 측정한다.

(2) 베타-엔돌핀(β -endorphin)

혈중 베타-엔돌핀(β -endorphin)의 경우 상용화된 ELISA 키트를 사용할 수 있다, 조직이나 세포를 통해서는 western blotting을 통해 단백질 정량을 시행한다. 관련 수용체인 opioid peptide 활성을 보기 위해서는 RT-PCR를 시행할 수 있으며, 조직이나 세포에서 RNA를 추출하여 RTase, dNTP, Oligo-dT를 이용하여 cDNA를 합성하고, cDNA를 template으로 하여 각 수용체에 특이적 primer를 반응효소시약과 혼합하여 Real-time PCR detection system에서 정량값을 확인한다.

나. 내분비계물질

(1) 프로스타글란딘 E1, E2, E1/E2 비율

혈액, 간, 복부 대동맥 조직을 채취하여 혈중 프로스타글란딘 농도 및 조직의 프로스타글란딘 농도를 측정한다. IgG 항체를 96-well plate에 예비코팅 후, 표준 또는 시험 샘플을 alkaline phosphatase가 접합된 프로스타글란딘 E1 또는 E2 항체와 함께 well에 첨가한다. 배양 후, 과량의 시약을 씻어내고 p -nitrophenyl phosphate 기질을 첨가하여 ELISA 키트를 이용하여 측정한다.

다. 지방산 대사 물질

(1) Gamma-linolenic acid(GLA), Dihomo-gamma linolenic acid(DGLA)

혈액 샘플을 원심분리하여 혈장을 분리한 후, 혈장에서 thin layer chromatography를 이용하여 인지질을 분리한다. 분리된 인지질 분획을 gas chromatography 또는 gas chromatography /mass selective detector를 이용하여 측정한다. 이때의 결과는 GLA 또는 DGLA 농도가 높아지는 것이 의미가 있다.

라. 주관적 평가지표

(1) The Penn State Daily Symptom Report(DSR)

총점으로 평가하며, 11~15점은 경증의 월경 전 증후군, 16~20점은 중등도의 월경 전 증후군, 21점 이상은 중증의 월경 전 증후군으로 분류하기도 한다. 신체증상 10항목과 정서증상 10항목으로 구성(0점: 증상이 전혀 존재하지 않음~4점: 매우 심함)되어 있다. 생리주기를 기준으로 2주 정도 매일 측정하여, 월경 전 증후군 증상 정도를 일상생활 중의 신체적, 정서적 상태와 비교한다.

연속된 두 월경주기 중 적어도 한 월경주기에서 다음 기준을 충족하는 경우, 중증 PMS로 간주된다.

- 세 가지 증상 중 적어도 한 가지 항목에서 평균 점수가 황체기(월경시작 약 7일전)에 비해 난포기(월경기간 약 6~10일)에서 30% 낮고, 적어도 세 가지 항목에서 평균 황체기 점수가 3점 이상일 때

(2) The Calendar of Premenstrual Experience(COPE)

총점으로 평가하며, 22가지 증상에 대해 0부터 3까지 점수를 책정한다.

(3) Daily Record of Severity of Problems(DRSP)

11가지의 항목은 '전혀 아니다'의 1점부터, '매우 심하다'의 6점으로 PMS 증상의 심각도를 점수로 산정한다. 매일 설문지를 작성하도록 한다.

(4) The Premenstrual Symptoms Screening Tool(PSST)

PSST는 증상의 심각도를 판단하는 질문지로, 질문지의 1~4번까지 1개 이상의 증상이 있으면 심각한 경우로 판단한다. 추가적으로 1~14번까지 최소 4개의 증상이 있다면, moderate-severe 단계로 평가하고, A~E 중 하나라도 해당된다면 severe 단계로 평가한다.

(5) Shortened Premenstrual Assessment Form(SPAF)

SPAF는 월경전증상 경험 여부에 따라서 변화 없음(1점)~굉장한 변화 있음(6점)까지 점수화 한다.

3. 시험 설계 시 고려사항

가. 시험관시험

(1) 시험계

인간 자궁내막세포(human endometrial stromal cells), 인간자궁내막암세포(endometrial cancer cell line) 혹은 인간난소암세포(ovarian cancer cell line)를 이용하여 기전 시험을 진행한다.

(2) 바이오마커

원료의 작용 기전을 설명하기 위하여 바이오마커의 양, 활성, 단백질 발현, mRNA 발현 등을 측정한다.

(3) 통계처리

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

나. 동물시험

(1) 실험 동물

PMS 개선 효과를 평가하기 위한 동물실험에는 지속적 스트레스, 전기 자극 및 약물을 이용하여 PMS 증상의 일부인 불안 장애 및 우울 상태를 유도하여 동물실험을 진행한다.

표 9. PMS 동물모델(예시)

구분		내용
PMS 불안 모델	Rat (female SPF Wistar rats)	ST-A digital pulse stimulators
PMS 우울 모델	Rat (female SPF Wistar rats)	Leg bounded stimulation

(2) 바이오마커

실험동물을 대상으로 원료의 작용 기전을 설명하기 위해 일반적으로 신경전달물질에 대한 바이오마커의 활성, 단백질 발현, mRNA 발현 등을 측정한다.

(3) 통계처리

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

다. 인체적용시험

(1) 시험대상자

시험대상자는 18~45세의 월경 중인 여성으로 지난 6개월 간의 월경주기가 24일보다 짧지 않고 35일보다 길지 않은 정상주기에 해당하는 대상으로 수행되어야 한다.

황체기에서 나타나는 월경전증후군 증상 정도를 최소 3회 이상의 월경주기에서 측정하며 경증~ 중등도에 해당 되는 자를 대상으로 선별하여야 하다. 그 외 월경주기와 상관없는 일반적인 우울증세가 있는 자는 제외한다.

(가) 대상자 선정기준(예시)

- 18~45세의 월경 중인 여성
- 월경전증후군 증상설문에서 경증~중등도의 월경전증후군(PMS)으로 진단받은 자
- 규칙적이며 정상범위의 월경주기(24~35일)에 해당하는 자
- * 연속된 두 월경주기 중 적어도 한 월경주기에서 다음 기준을 충족하는 경우, 중증 PMS로 간주함
 - 세 가지 증상 중 적어도 한 가지 항목에서 평균 점수가 황체기(월경시작 약 7일전)에 비해 난포기(월경기간 약 6~10일)에서 30% 낮고, 적어도 세 가지 항목에서 평균 황체기 점수가 3점 이상일 때

(나) 대상자 제외기준(예시)

- 질병상태
 - PMDD, 우울증으로 진단된 자
 - 정신과적 질환자
 - 급성/만성질환자, 갑상선 기능 이상자
 - 조절되지 않는 고혈압 환자(SBP > 140 mmHg 또는 DBP > 90 mmHg)
- 생리적 상태
 - 임신부, 임신을 준비하는 자
 - 수유부
 - 출산 후 6개월 이내 여성

- 약물복용
 - 호르몬 피임(경구, 주사, 자궁내장치 등) 중인 자
 - 최근 2개월 이내에 비타민, 호르몬제제의 복용이 있는 자
 - 약물중독자
- 생활 습관
 - 알코올 섭취자(여자 ≥ 20 g/day, WHO 1일 알코올 섭취 기준에 따름)
 - 과도한 흡연자(≥ 20 개비/일)
 - 야간교대근무자
- 알레르기
 - 시험물질에 대한 알레르기/부작용이 있는 자
- 기타
 - BMI 18.5 kg/m^2 미만, 30 kg/m^2 이상에 해당하는 자
 - 최근 3개월 내 다른 인체적용시험 참가자
 - 그 외 연구자에 의해 시험에 부적합하다고 판단되는 자

(2) 시험설계

무작위배정, 위약대조연구(Randomized, Controlled Trial: RCT)를 기본으로 하며, 연령, 체중 신장 등의 인구학적 정보의 군간 차이를 최소화하여야 한다. 시험자와 피험자가 섭취하는 대조·시험식품이 어떤 것인지 알 수 없도록 이중맹검법(double blind randomization)을 실시하도록 한다. 섭취기간은 최소 12주 이상이 바람직하며, 매달 측정되는 평가지표는 동일시간대에 측정되도록 한다.

(3) 바이오마커

바이오마커는 기전별로 다양한 지표들이 포함되어 있으므로 연구 목적에 부합하는 추측 기전을 선정하고, 월경주기를 기준으로 황체기(월경시작 약 7일전)와 황체기 외의 기간(난포기 등)을 구분하여 임상적 지표를 측정하고 군간 유의적 차이를 분석한다.

(4) 교란변수(confounding factors)의 고려

시험물질에 영향을 줄 수 있는 생활습관, 식이, 운동량, 수면, 알코올 및 카페인 섭취량 등을 조사하여 군간 유의적 차이($p < 0.05$) 여부를 확인하고 필요시에는 공변량으로 적용·분석한 결과를 확인할 수도 있다.

(5) 통계처리

인구학적 자료 및 기초특성의 측정지표에 대한 통계분석 방법을 기술하고 분석군(ITT, FAS, PP)에 대해 명확하게 정의하여 주분석군 설정에 대한 설명이 계획서와 결과보고서에 기술되도록 한다. 또한, 기능성 평가지표에 대한 통계분석방법 및 중도탈락자 및 결측 처리에 대한 통계분석 방법을 명확히 한다. 연구 개시 후 측정 시기 및 방법의 변화가 있는 경우, 그 변경 사유를 기술하여야 하며, 층화 분석, 보정분석 등이 제출된 경우, 사전 계획 여부가 기술되도록 한다. 이때, 각 군별 기능성 평가지표에 대한 분석 결과에 사용된 통계분석 방법, 군간 통계적 유의성, 시험대상자 수, 평균, 표준편차 등이 확인될 수 있도록 하여야 하며 통계분석 방법의 변경이 있는 경우, 변경사항에 대해 기술하도록 한다. 시험결과는 대조군과 시험군을 통계적으로 비교하여 $p < 0.05$ 수준에서 유의성을 판정한다.

1. 종속변수가 범주형일 경우

- 범주형 변수는 크게 명목 척도와 순위 척도로 구분할 수 있음
 - 명목 척도 : 성별, 국가, 흡연 여부 등 연속되지 않으며 범주 간 서열이 존재하지 않는 범주형 척도
 - 순위 척도 : 질병의 병기(1기, 2기, 3기) 등 연속되지 않으나 범주 간 서열이 존재하는 범주형 척도
- 연속형 변수는 수치화된 변수로 연속성이 있으며, 평균, 표준편차 등을 계산할 수 있는 변수임

1.1. Chi-square test

- 두 군간의 차이를 비교할 때 사용됨
- * 빈도가 5 미만인 항목이 있는 경우 Fisher's exact test를 사용

1.2. McNemar's test

- 군 내의 전후 차이를 비교할 때 사용됨

2. 종속변수가 연속형이고 비교군이 2개일 경우

※ 연구 내 비교군이 2개(대조군, 시험군)일 경우 사용되는 분석 모델임

2.1. Paired T-test : 군 내의 전후 차이를 비교할 때 사용됨

2.1.1. Wilcoxon's signed-ranks test

- 군 내의 전후 차이 비교 시, 변수의 분포가 정규분포를 따르지 않는 경우 사용됨

2.2. Independent T-test : 두 군간의 차이를 비교할 때 사용됨

2.2.1. Wilcoxon's rank sum T-test

- 두 군간의 차이 비교 시, 변수의 분포가 정규분포*를 따르지 않는 경우 사용됨

2.3. Linear mixed effect model

- 유효성 평가 지표 측정 시점이 3회 이상일 경우 사용할 수 있음*

* 방문 시점 간의 공분산 구조(covariance structure)를 결정하여 분석에 적용할 수 있는 모델이며, 효과의 크기(slope), linear function의 절편(intercept) 등의 방문시점, 대상자 등에 따른 고정효과(fixed effect) 또는 무작위효과(random effect)의 여부를 결정하여 model안에 혼합(mixed effect)하여 적용할 수 있음

3. 종속변수가 연속형일 경우 AND 비교군이 3개 이상일 경우

※ 연구 내 비교군이 3개(대조군, 시험군1, 시험군2 등)일 경우 사용되는 분석 모델임

3.1. ANOVA(Analysis of variance) : 군 간의 차이를 비교할 때 사용

3.2. Kruskal Wallis test : 군 간의 차이 비교 시, 변수의 분포가 정규분포를 따르지 않는 경우 사용

※ 변수 분포의 정규성 검정

- 정규성 검정 방법은 Kolmogorov-Smirnov test, Shapiro-Wilk test 등의 방법으로 검정할 수 있음. 일반적으로 p value가 0.05 미만일 경우, 정규분포를 따르지 않는 것으로 판단함. 그러나 현실에서 해당 기준에서 정규분포를 따르는 경우가 많지 않으므로, p value가 0.05 이상이라도 marginal한 p value를 확인하거나 Q-Q plot을 육안으로 확인하는 등 연구자가 자의적으로 정규분포를 따르는 것으로 판단할 수 있음
- 군 당 sample size가 30 이상인 경우, 중심극한정리를 이용하여 정규성을 가정하는 경우가 있음. 그러나 중심극한정리는 표본집단이 대표하는 모집단이 무한모집단이라는 가정 하에 사용됨. 즉, 모집단에 대한 가정이 불확실한 경우 또는 유한모집단인 경우가 있으므로 군 당 sample size가 30 이상이라고 해도 정규성 검정이 필요할 수 있음. 또한 30명이라는 기준은 연구자가 임의적으로 설정한 것임을 고려하여 절대적인 기준이 되지 않을 수 있음

4. 교란변수 보정이 필요한 경우

- Randomized Clinical Trial(중재연구)은 randomization을 통해 대상자가 군에 배정되므로, 교란변수를 통제할 수 있는 설계의 연구임. 그러나 우연에 의해 baseline의 특성이 군 간 차이를 보이는 경우가 발생할 수 있음. 이럴 경우, 연구자는 해당 변수를 공변량(covariate)으로 model에 포함시켜 분석할 수 있음. 그러나 가능할 경우, randomization block으로 생성하여 randomization 단계에서 층화무작위배정 등으로 미리 불균형을 방지하는 것이 바람직할 수 있음

4.1. ANCOVA

- 보정하고자 하는 변수를 모델 내 공변량(covariate)으로 추가할 수 있음

4.2. Linear mixed effect model

- 보정하고자 하는 변수를 모델 내 공변량(covariate)으로 추가할 수 있음

4. 안전성 평가

인체적용시험에서 시험물질의 섭취로 인한 안전성 평가를 위해 활력징후, 심전도 검사, 혈액학적·혈액화학적 검사, 뇨검사를 실시하는 것이 일반적이며 기능성 원료의 특성과 기능성 내용에 따라 안전성 평가항목이 추가될 수 있다.

‘월경 전 변화에 의한 불편한 상태 개선에 도움을 줄 수 있음’의 기능성을 위한 인체적용시험에서는 작용기전 등으로 유래할 수 있는 내분비 기능에 미치는 영향 여부를 확인할 필요가 있다. 에스트라디올(estradiol), 난포자극호르몬(FSH), 황체형성호르몬(LH), 갑상선, 부신 등을 안전성 평가항목으로 측정한다.

※ [참고] 안전성 검사항목(예시)

- (활력징후) 체중, 체온, 맥박, 혈압 등
- (혈액학적 검사) WBC, RBC, Hb, Hct, PLT, MCV, MCH, MCHC, Neutrophil, Lymphocyte, Monocyte, Eosinophil, Basophil 등
- (혈액화학적 검사) AST, ALT, BUN, creatinine, glucose, total protein, albumin, total cholesterol, LDL, HDL, triglyceride, GGT, ALP, CPK, LDH 등
- (뇨검사) pH, Nitrite, specific gravity, Protein, Glucose, Ketone, Bilirubin, Blood, Urobilinogen, Color 등

IV 참고문헌

1. 식품의약품안전평가원. 건강기능식품 기능성 평가 가이드 ‘월경 전 변화에 의한 불편한 상태 개선에 도움을 줄 수 있음’ 편. 2017
2. 박종익, 김영주, 조맹제. 한국판 일반 건강 설문지의 요인 구조. J Korean Neuropsychiatr Assoc 51:178-184, 2012
3. 이흥균. 월경전증후군, 대한산부회지 38(3):363-369, 1995
4. 정경아. "최신임상강좌: 월경전증후군: 진단 및 치료에 관한 임상적 접근." Obstetrics Gynecology Science 50(3): 416-422, 2007
5. Allen SS, McBride CM, Pirie PL. The shortened premenstrual assessment form. J Reprod Med 36:769-772, 1991
6. American College of Obstetricians and Gynecologists(ACOG). Practice Bulletin. Clinical management guidelines for obstetrician-gynecologists. Obstet Gynecol 95: 1-9, 2000
7. Ashraf DM, Kourosh S, Ali D, Sattar K. Epidemiology of premenstrual syndrome (PMS)-A systematic review and meta-analysis study. J Clin Diagn Res 8(2):106-109, 2014
8. American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders: DSM-5. 5th ed. Washington, DC: American Psychiatric Publishing; 2013
9. Balić A, Vlašić D, Žužul K, Marinović B, Bukvić Mokos Z. Omega-3 Versus Omega-6 Polyunsaturated Fatty Acids in the Prevention and Treatment of Inflammatory Skin Diseases. Int J Mol Sci 23;21(3):741, 2020
10. Boschitsch E, Mayerhofer S, Magometchnigg D. Hypertension in women: the role of progesterone and aldosterone. Climacteric 13(4):307-13, 2010
11. Brand JM, Frohn C, Cziupka K, Brockmann C, Kirchner H, Luhm J. Prolactin triggers pro-inflammatory immune responses in peripheral immune cells. Eur Cytokine Netw 15(2):99-104, 2004

12. Behboodi Moghadam Z, Rezaei E, Shihood Gholami R, Kheirkhah M, Haghani H. The effect of Valerian root extract on the severity of premenstrual syndrome symptoms. *J Tradit Complement Med* 6(3):309-315, 2016
13. Chuong CJ, Hsi BP, Gibbons WE. Periovulatory beta-endorphin levels in premenstrual syndrome. *Obstet Gynecol* 83(5 Pt 1):755-760, 1994
14. Claman F, Miller T. Premenstrual syndrome and premenstrual dysphoric disorder in adolescence. *J Pediatr Health Care* 20(5):329-33, 2006
15. Draper CF, Duisters K, Weger B, Chakrabarti A, Harms AC, Brennan L, Hankemeier T, Goulet L, Konz T, Martin FP, Moco S, van der Greef J. Menstrual cycle rhythmicity: metabolic patterns in healthy women. *Sci Rep* 8(1):14568, 2018
16. Ducasse D, Jaussent I, Olie E, Guillaume S, Lopez-Castroman J, Courtet P. Personality traits of suicidality are associated with premenstrual syndrome and premenstrual dysphoric disorder in a suicidal women sample. *PLoS One* 11(2):e0148653, 2016
17. Feuerstein M, Shaw WS. Measurement properties of the calendar of premenstrual experience in patients with premenstrual syndrome. *J Reprod Med* 47(4):279-89, 2002
18. Freeman EW, DeRubeis RJ, Rickels K. Reliability and validity of a daily diary for premenstrual syndrome. *Psychiatry Res* 65:97-106, 1996
19. Goldberg DP, Hillier VF. A scaled version of the General Health Questionnaire. *Psychol Med* 9:139-145, 1979
20. Halbreich U, Ben-David M, Assael M, Bornstein R. Serum-prolactin in women with premenstrual syndrome. *Lancet* 25;2(7987):654-6, 1976
21. Heskes AM, Sundram TCM, Boughton BA, Jensen NB, Hansen NL, Crocoll C, Cozzi F, Rasmussen S, Hamberger B, Hamberger B, Staerk D, Møller BL, Pateraki I. Biosynthesis of bioactive diterpenoids in the medicinal plant *Vitex agnus-castus*. *Plant J* 93(5):943-958, 2018

22. Kim HJ, Choi SY, Min H. Effects of sleep pattern, stress, menstrual attitude, and behavior that reduces exposure to endocrine disrupting chemicals on premenstrual syndrome in adolescents. Korean J Women Health Nursing [Internet] 25(4):423, 2019
23. Lee JH, Dean M, Austin JR, Burdette JE, Murphy BT. Irlone from red clover (*Trifolium pratense*) potentiates progesterone signaling. J Nat Prod 81(9):1962-1967, 2018
24. Maguire GA. Prolactin elevation with antipsychotic medications: mechanisms of action and clinical consequences. J Clin Psychiatry 63 Suppl 4:56-62, 2002 Carretero OA, Oparil S. Essential hypertension. Part I: definition and etiology. Circulation 25:101(3):329-35, 2000
25. Mahboubi M. Foeniculum vulgare as valuable plant in management of women's health. J Menopausal Med 25(1):1-14, 2019
26. Maleki-Saghooni N, Karimi FZ, Behboodi Moghadam Z, Mirzaii Najmabadi K. The effectiveness and safety of Iranian herbal medicines for treatment of premenstrual syndrome: A systematic review. Avicenna J Phytomed 8(2):96-113, 2018
27. Matsumoto T, Sakura H, Hayashi T. Premenstrual syndrome: biopsychosocial aspects of premenstrual syndrome and premenstrual dysphoric disorder. Gynecol Endocrinol 29(1):67-73, 2013
28. Miraj S, Alesaeidi S. A systematic review study of therapeutic effects of *Matricaria recuita* chamomile (chamomile). Electron Physician 8(9):3024-3031, 2016
29. Munoz-Mayorga D, Guerra-Araiza C, Torner L, Morales T. Tau Phosphorylation in Female Neurodegeneration: Role of Estrogens, Progesterone, and Prolactin. Front Endocrinol (Lausanne) 28:9:133, 2018
30. Shobeiri F, Araste FE, Ebrahimi R, Jenabi E, Nazari M. Effect of calcium on premenstrual syndrome: A double-blind randomized clinical trial. Obstet Gynecol Sci [Internet] 60(1):100, 2017

31. Song C, Wang J, Gao D, Yu Y, Li F, Wei S, Sun P, Wang M, Qiao M. Paeoniflorin, the main active ingredient of Shuyu capsule, inhibits Cav1.2 and regulates calmodulin/calmodulin-dependent protein kinase II signalling. *Biomed Res Int* 2017;8459287, 2017
32. Ratner LD, Stevens G, Bonaventura MM, Lux-Lantos VA, Poutanen M, Calandra RS, Huhtaniemi IT, Rulli SB. Hyperprolactinemia induced by hCG leads to metabolic disturbances in female mice. *J Endocrinol* 230(1):157-69, 2016
33. Rennels EG, Herbert DC. Stimulation of prolactin secretion by estrogens and androgens in PMS-HCG treated immature rats. *Biol Reprod* 17(4):484-8, 1977
34. Retallick-Brown H, Rucklidge J, Blampied N. Study protocol for a randomized double blind, treatment control trial comparing the efficacy of a micronutrient formula to a single vitamin supplement in the treatment of premenstrual syndrome. *Medicines (Basel)* 7;3(4):32, 2016
35. Robinson LL, Ismail KM. Clinical epidemiology of premenstrual disorder: informing optimized patient outcomes. *Int J Womens Health* 25;7:811-8, 2015
36. Schmidt K, Weber N, Steiner M, Meyer N, Dubberke A, Rutenberg D, Hellhammer J. A lecithin phosphatidylserine and phosphatidic acid complex (PAS) reduces symptoms of the premenstrual syndrome (PMS): Results of a randomized, placebo-controlled, double-blind clinical trial. *Clin Nutr ESPEN* 24:22-30, 2018
37. Steiner M, Macdougall M, Brown E. The premenstrual symptoms screening tool (PSST) for clinicians. *Arch Womens Ment Health* 6(3):203-9, 2003
38. Szmuiłowicz ED, Adler GK, Williams JS, Green DE, Yao TM, Hopkins PN, Seely EW. Relationship between aldosterone and progesterone in the human menstrual cycle. *J Clin Endocrinol Metab* 91(10):3981-7, 2006

39. Tollan A, Oian P, Fadnes HO, Maltau JM. Evidence for altered transcapillary fluid balance in women with the premenstrual syndrome. *Acta Obstet Gynecol Scand* 72(4):238-42, 1993
40. Tully L, Humiston J, Cash A. Oxaloacetate reduces emotional symptoms in premenstrual syndrome (PMS): results of a placebo-controlled, cross-over clinical trial. *Obstet Gynecol Sci* 63(2):195-204, 2020
41. van den Brand AD, Rubinstein E, van den Berg M, van Duursen MBM. GH3 and RC-4BC cell lines are not suitable as in vitro models to study prolactin modulation and AHR responsiveness in rat pituitary. *Mol Cell Endocrinol* 496:110520, 2019
42. Verkaik S, Kamperman AM, van Westrhenen R, Schulte PFJ. The treatment of premenstrual syndrome with preparations of Vitex agnus castus: a systematic review and meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol* 217(2):150-166, 2017
43. Wang C, Hu ZQ, Chu M, Wang Z, Zhang WG, Wang LZ, Li CG, Wang JS. Resveratrol inhibited GH3 cell growth and decreased prolactin level via estrogen receptors. *Clin Neurol Neurosurg* 114(3):241-8, 2012
44. Wang J, Song C, Gao D, Wei S, Sun W, Guo Y, Sun S, Tian X, Li H, Qiao M. Effects of Paeonia lactiflora extract on estrogen receptor β , TPH2, and SERT in rats with PMS Anxiety. *Biomed Res Int* 2020:4690504, 2020
45. Wang X, Lin H, Gu Y. Multiple roles of dihomogamma-linolenic acid against proliferation diseases. *Lipids Health Dis* 14:11:25, 2012
46. Yonkers KA, O'Brien PM, Eriksson E. Premenstrual syndrome. *Lancet* 371(9619):1200-1210, 2008
47. <https://icd.who.int/browse11/l-m/en>

건강기능식품 기능성 평가 가이드(민원인 안내서)

- 월경 전 변화에 의한 불편감 관련 -

발 행 인 : 박윤주

편 집 위 원 장 : 오금순

편 집 위 원 : 이해영, 김용무, 권광일, 고수일, 서은채, 이수은, 정유경, 이다선,
김규현, 이미영, 김남숙, 최정호, 전해련, 이세윤, 이민아

발 행 처 : 식품의약품안전평가원

발 행 일 : 2023. 12.

문 의 처 : 식품위해평가부 영양기능연구과
(043-719-4402)
