

갱년기 및 폐경 후 여성의 우울증에 대한 한방의 국외 임상연구동향 고찰

¹길음한의원, ²동국대학교 대학원 부인과학교실
³동국대학교 한의과대학 일산한방병원 여성외과
김덕호^{1,2}, 김동일³

ABSTRACT

Review on the Treatment Methods of Korean Medicine for Menopausal Women's Depression in Foreign Clinical Research

Deok-Ho Kim^{1,2}, Dong-Il Kim³

¹Gireum Korean Medicine Clinic

²Dept. of Obstetrics & Gynecology, graduate school of Dong-Guk University

³Dept. of Obstetrics & Gynecology, College of Korean Medicine,
Dong-Guk University

Objectives: This study were investigated papers published in international journals to assess the effect of Korean Medicine treatments for menopausal depression. Through this review, we aimed to research more effective ways of menopausal depression treatment.

Methods: The database of this review was created through searching PubMed from Jan, 2005 to Feb, 2015 : using terms of 'menopausal depression' and 'post menopausal depression' with 'acupuncture', 'alternative medicine', 'CAM' and 'herbal medicine'.

Results: 119 studies were analyzed but some of them were excluded due to lack of relevance or noncomformity of subjects. Finally, 16 studies were included in this review.

Conclusions: In 16 studies, the acupuncture and herb decoction had significant interventions to improve menopausal depression. Therefore Acupuncture and herbal medicine may be effective treatment method of menopausal depression.

Key Words: menopausal depression, postmenopausal depression, acupuncture, herb medicine, alternative medicine, CAM

I. 서 론

폐경(menopause)은 월경의 끝남을 의미하며, 여성 인구의 평균 30% 이상은 폐경 후(postmenopausal) 여성이고, 그 비율은 매년 증가하고 있다. 폐경기(menopausal transition)는 폐경이 이루어지는 시기를 말한다¹⁾. 또한 갱년기(climacteric phase)는 폐경 전(premenopausal phase)과 폐경기, 그리고 폐경 후의 일정 기간을 포함하는 폐경 전후기(perimenopausal phases)를 의미한다¹⁾.

갱년기에 대한 개념과 정확한 기간에 대해서는 이견이 있을 수 있으나 이 시기는 여성을 둘러싼 환경요인에 여러 가지 변화가 일어나기 쉬운 시기이며, 사회·심리적 스트레스와 가족·직장에서의 인간관계, 건강에 대한 상실감과 신체의 변화로 인해 정신증상(우울 등)이 심화됨에 대한 인식과 임상적 관심이 일치한다¹⁾.

특히 우울감은 갱년기 및 폐경 후 여성에게 흔히 나타나는 증상으로 중년기 여성의 신체적, 심리적, 사회적 변화로 인해 발생 한다²⁾. 정신적인 관점에서 폐경을 맞이하는 여성의 심리는 하나의 질병이 아니라 상실감이다. 아름다움, 젊음, 여성의 성적 매력의 상실되는 과정이며, 이러한 과정을 상실로 생각하는 여성에게 우울감은 피할 수 없는 감정이다¹⁾. 여성은 남성에 비해 심리적으로 더욱 예민하고, 감성이 풍부한 경향이 있으며, 여성 호르몬 분비계통 역시 이에 영향을 미쳐 우울증에 이환될 확률 역시 남성에 비해 훨씬 높다³⁾.

한편 갱년기 여성에 대한 조사 결과, 정서적 증상은 전체의 63%에서 나타났

으며, 우울은 86%를 차지할 만큼 높은 것으로 나타났다⁴⁾. 과거에 우울증을 경험했던 경우의 83%에서 폐경에 직면할 때 우울함을 느꼈고, 우울증의 첫 발병 시기가 폐경 전인 경우는 35%에 불과하여 우울과 폐경 혹은 갱년기는 밀접한 연관이 있다⁵⁾.

Magos 등⁶⁾의 연구에 의하면, 갑작스럽고 극심한 호르몬 농도 변화가 낮은 estrogen의 농도보다 우울한 감정의 더 중요한 원인이 되며, 이러한 인과관계는 중년기 우울증이 폐경 몇 년 전부터 심해지는 결과를 초래한다. 또한 갱년기에 동반되는 피로감과 무력감, 불안감, 전망 증은 절망적인 감정을 불러일으키며, 일정 부분의 성욕소실과 질 건조증 역시 우울증을 악화시키는 요인이 된다.

우울에 영향을 미치는 사회경제적인 요인으로는 경제적 문제, 배우자와의 갈등, 자녀에 대한 기대감의 불충족, 사회적 지위의 변화, 배우자 및 부모의 사망, 질병 등이 있으며, 이러한 요인은 빈둥지 증후군과 같이 정신적인 문제를 야기하기도 한다.

갱년기 여성의 우울증에 대한 개념은 이전에는 호르몬 활동의 감소와 생식 능력의 감소, 기타 사회적인 문제로 인한 퇴화기의 의미로 발병연령을 기준해야 한다는 인식도 있었으나, 발병연령을 기준으로 삼는 것이 임상적으로 의미가 크지 않다는 견해 때문에 미국정신의학 협회 진단 편람(DSM)에서도 3판 이후로는 제외시켰다⁷⁾. 그러나 갱년기 여성의 우울증은 여전히 그 특징적인 증상과 경과 및 예후를 보이는 질환이며, 갱년기 우울증의 적절한 치료를 받지 않은 여성의 경우는 폐경이후 우울증의 발병 연수

가 오래될수록 폐경 이후 연수가 증가할수록 평균 우울점수가 유의성 있게 증가된다는 보고가 있다⁸⁾. 또한 여성은 우울에 의한 고통이 남성의 2배정도가 되며, 폐경기 우울증에 이환된 여성 중 30~50%는 우울증을 진단받지 못하고 있다⁹⁾.

갱년기 여성의 우울증 역시 갱년기 장애의 일부로 간주되어 그에 대한 치료적 접근은 호르몬 대체요법이 주를 이루고 있다. Moore 등¹⁰⁾의 연구에 의하면 우울증, 불안감, 성욕감퇴, 집중력 및 기억력 저하, 수면장애 등에 여성호르몬 요법이 효과가 있다고 밝혀졌으나, 호르몬 대체요법이 일으키는 부작용과 이를 사용하지 않은 갱년기 여성이 불편감을 덜 호소하는 경우도 있음을 고려해 봤을 때 한의학적인 임상과 그에 대한 연구가 필요하다¹¹⁾.

갱년기증후군에 대한 치료 연구의 경우 주로 침 치료와 단일 한약재의 추출물을 중심으로 이루어지고 있다. 침 치료의 경우는 갱년기 증후군의 전반적인 완화와 안면홍조 개선 효과에 대한 연구가 주로 진행되었으며, 대체요법의 경우는 *St. Johns wort*, 승마(생약명 : Black cohoshi), 인삼, 당귀, 순결나무(*Vitex agnus-castus*), 은행나무 잎(*Ginkgo biloba*) 추출액을 이용한 연구가 진행되었다. 식물성 에스트로젠(Phytoestrogens)과 관련한 연구로는 대두, 붉은 토끼풀(Red clover)에 대한 연구가 진행되었다. 이러한 연구들의 경우 그 안전성이 인정되며, 갱년기에 동반되는 불안감, 수면장애, 기억력 저하 등 포괄적인 갱년기 증상을 경감시켰다는 보고가 있다¹²⁾.

하지만 상기의 연구들에서 적용된 치료법들이 갱년기 여성의 우울증에 직접

적인 치료효과가 있는지 여부는 분명하지 않다.

현재 한의학계의 갱년기 우울증에 대한 독자적인 연구는 많지 않은 실정이다. 이 연구에서는 국외에서 이루어진 관련 연구를 조사하여 갱년기 및 폐경 후 여성의 우울증에 효과적이고 유의한 결과가 나타난 치료법을 알아보고, 갱년기 및 폐경 후 여성의 우울증 치료 연구에 대한 향후 연구와 임상의 기초 자료를 확보하고자 하였다. 이에 얻어진 결과를 이 논문으로 발표하고자 한다.

II. 연구방법

1. 대 상

1) 선정기준

국외에서 갱년기 및 폐경 후 여성의 우울증에 대한 한방치료효과와 관련한 임상논문을 대상으로 임상시험, 증례 및 Systematic review 논문을 선정하였다. 임상시험 논문 중에는 무작위 대조군 이중맹검 기준을 잘 따른 연구도 있었지만 무작위로 배정되지 않은 피험자를 대상으로 연구를 진행하였거나, 대조군이 없이 연구를 진행한 논문도 있었다. 이 연구에서는 갱년기 및 폐경 후 여성의 우울증에 대한 논문 수가 제한적인 상황을 고려하고 한의학적 진료에 응용할 수 있는 최신 연구 경향을 포괄적으로 고찰하는데 의의를 두어 모두 분석 대상에 포함시켰다.

2) 제외기준

국외의 갱년기 및 폐경 후 여성의 우울증과 관련된 논문 중 침 치료, 한약치료 이외에 기타 대체요법, 동종요법, 양

방 약물 치료와 병행한 논문은 배제하였다. 또한 갱년기 및 폐경 후 여성의 우울증과 관련된 기초 역학, 기초 이론 연구, 기초 실험 논문 등도 배제하였다.

2. 검색방법

국외논문 검색은 NCBI PubMed (MEDLINE)을 이용하였다. 국외 논문의 검색어는 'menopausal depression'과 'postmenopausal depression'에 'acupuncture', 'alternative medicine', 'CAM', 'herbal medicine'의 조합으로 지정하여 2005년 1월에서 2015년 2월까지 최근 10년간 발간된 논문으로 제한하였다. 종(species)은 인간(humans), article type과 연령에는 제한을 두지 않았으나 성별(sex)은 여성(female)로 제한하였고, 언어는 영어로 한정하여 검색하였다.

3. 연구방법

최종 선정된 16편의 논문은 모두 임상 시험, 증례 그리고 systematic review이며, 이들 논문에서 사용된 치료 효용성 평가의 척도는 BDI, HAMD, SDS, HADS, GCS, KMI, MRS, SRT 등이었다.

수집된 자료는 갱년기 우울증 및 폐경 후 우울증에 대한 치료 방법, 치료 전후의 증상 정도 및 호전 정도, 평가척도상의 변화 등에 대하여 유의성 있는 결과를 바탕으로 분석하였다.

1) BDI(Beck's Depression Inventory)

총 21개의 문항으로 구성되어 있으며, 0~3점 척도로 구성되고, 총점의 범위는 0~63점으로 0~9점은 우울하지 않은 상태, 10~15점은 가벼운 우울 상태, 16~23점은 중한 우울상태, 24~63점은 심한 우울 상태를 나타낸다¹³⁾.

2) HAMD(The 17-item Hamilton Depression Scale for Depression)

우울한 기분, 죄책감, 자살, 초기 불면증, 중기 불면증, 말기 불면증, 일과 활동, 지체, 초조, 정신적 불안, 신체적 불안, 위장관계 신체증상, 전반적인 신체증상, 성적인 증상, 건강염려증, 체중감소, 병식 등 총 17개의 문항으로 구성되어 있으며, 문항에 따라 0~2점 또는 0~4점 척도로 구성되고, 총점의 범위가 0~6점은 정상, 7~17점은 약한 우울증, 18~24점은 중간 정도의 우울증, 24점 이상은 심각한 우울증을 나타 낸다¹⁴⁾.

3) SDS(Zung Self-Rating Depression Scale)

우울증의 정서, 생리적인 증상, 심리적인 증상을 나타낸 20개의 문항으로 구성되어 있으며, 총점은 20~80점의 범위로 나뉘어져 있다. 20~44점은 정상, 45~59점은 가벼운 우울, 60~69점은 중증 이상의 우울, 70점 이상은 심한 우울을 의미한다¹⁵⁾.

4) HADS(Hospital Anxiety and Depression Scale)

불안과 우울에 대한 표현을 나타내는 총 14문항으로 구성되어 있으며, 불안에 대한 7문항, 우울에 대한 7문항으로 이루어져 있다. 각 문항은 0~3점 척도로 구성되고, 불안과 우울에 대한 항목은 각각 총점이 0~21점으로 구성되어 있다¹⁶⁾.

5) GCS(Greene Climacteric Scale)

갱년기 증후군을 나타내는 총 21개의 문항으로 구성되어 있으며, 정신적인 문제, 신체 문제, 혈관운동신경의 문제, 성욕감퇴 항목으로 구성되어 있다. 각 문항은 0~2점 척도로 이루어져 있다¹⁷⁾.

6) KMI(Kupperman menopause index)
 갱년기 장애 증상을 나타내는 11개의 대표적인 문항을 설정하여, 그 index의 합계로 갱년기로 인한 장애의 정도 및 특징을 나타낸 점수에 해당되는 배점을 곱한 것을 합산한 결과로 나타낸 것으로, 20점 이하는 경증, 20~40점은 중등도, 40~60점은 중증, 60점 이상은 매우 심한 정도를 나타내는 것으로 판단 한다¹⁸⁾.

7) MRS(Menopause Rating Scale)

KMI를 보완할 수 있는 평가도구로 만들어 졌으며, 총 11개의 문항으로 구성되어 있다. 0~4점 척도로 되어 있으며, 점수 범위는 0~44점이다. 5~8점은 경증, 9~16점은 중등도, 17점 이상은 중증으로 판정 한다¹⁹⁾.

8) 자료 분석 방법

수집된 자료의 분석은 Excel 2007 For Windows를 사용하였으며, 전문을 찾을 수 없는 경우는 초록을 참고하거나 배제하였다. 갱년기 우울증에 대한 치료방법, 치료 전후의 평가 척도의 변화, 치료의 효과 면에서 유의성 있는 것을 토대로 분석하였다.

menopausal depression CAM으로 2편, post-menopausal depression acupuncture로 3편, post-menopausal depression alternative medicine으로 15편, post-menopausal depression herbal medicine, post-menopausal depression CAM으로 각각 0편이 검색되었다.

총 119편의 논문 중 32편의 논문이 중복으로 검색되었고, 치료와 무관한 21편의 논문, 갱년기 여성의 우울증과 전혀 무관한 22편의 논문, 한방치료 이외의 치료법에 관한 12편의 논문, 한약치료와 관련된 논문 중 16편은 정확도 및 효용성 평가에서 유의성이 떨어지거나, 초록에서 연구내용을 정확히 알 수가 없거나, 전문을 얻을 수 없어서 제외하였다. 따라서 한방 치료 및 그 효용성에 관한 16편의 논문이 연구 대상으로 선정되었다.

최종 선정된 16편의 논문 중 침 치료와 관련된 논문이 3편, 한약치료와 관련된 논문이 8편, 요가요법 및 수기(마사지) 치료에 대한 논문이 2편이었다. 그리고 3편은 한약치료에 대한 Systematic review 및 Meta-analysis 논문이었는데, 이 3편은 한약치료에 대한 평가에 포함시켰다.

Ⅲ. 결 과

1. 검색결과

검색을 통해 모두 119편의 논문을 얻었고, 그중에서 논문의 제목 및 초록, 전문 검색을 통해 16편의 논문이 선별되었다.

이것을 자세히 살펴보면, Pubmed에서 menopausal depression acupuncture로 검색된 논문은 10편, menopausal depression alternative medicine으로 79편, menopausal depression herbal medicine으로 10편,

2. 평가 결과

갱년기 및 폐경 후 여성의 우울증의 침 치료에 대한 3편의 논문은 전통적인 경혈을 이용한 침 치료를 다룬 것이었으며, 평가척도로 BDI와 HAMD가 사용되었다. Wang²⁰⁾은 HAMD Score가 경도 이상인 갱년기 여성 60명을 대상으로 중완, 하완, 기해, 관원, 중극을 매일 1회씩 연속으로 3일을 치료하고, 그 이후로는 3일에 한 번씩 치료를 시행하였고 총 4주간 치료한 후 치료를 종료하여 HAMD가 17.3±3.9에서 2주후에는 10.6±4.2, 4주

후에는 8.6±3.9로 변화를 보였고(p<0.01), 효과지속성에서도 유의할만한 차이를 보였다(p<0.05).

Painovich 등²¹⁾은 51명의 갱년기 우울증을 경험하고 있는 갱년기 여성을 대상으로 한 단순맹검 임상시험에서, 4주간은 주 2회 침 시술을 하였고, 그 이후 8주간은 주 1회 시술하였다. 전통적인 변증형태인 신음허, 간신음허, 간양상항, 신음양허, 비신음허, 심신불교, 심혈허, 간기울결로 변증 분류하여 신수, 비수, 심수, 격수, 지양, 명문, 음릉천, 삼음교, 우측열결, 좌측조해, 태계, 부류, 음극, 신문, 태충, 신정, 풍지 중 6~12개의 경혈에 시

술하였다. 총 16주간의 시술 결과 경혈침 치료군의 경우 BDI가 초기 11.1±8.0에서 16주 후에 7.2±5.8로 감소하였다(p≤0.05).

Venzke 등²²⁾은 총 33명의 폐경 후 여성을 대상으로 한 무작위 대조, 단순맹검, 위약통제 연구에서 총 12주간 매주 3회 총 36회의 시술을 시행하였고 백회, 내관, 신문, 태충, 합곡, 곡지, 태계, 삼음교, 족삼리, 전중, 기해, 대추, 심수, 간수, 비수, 신수, 양릉천, 태계에 시술하였다. BDI는 9.7±8.7에서 총 12주간의 치료 이후 -7.1±7.2로 감소하여 확실한 효과가 있는 것으로 나타났다(p=0.02).

Table 1. Therapeutic Effect of Acupuncture on Menopausal Depression

Acupuncture points	Initial state	Outcome	Duration
CV12, 10, 6, 4, 3 ²⁰⁾	HAMD 17.3±3.9 (p<0.01)	HAMD 8.6±3.9 (p<0.01)	4weeks
UB23, 20, 17, 15 DU4, 9, 24 SP6, 9 LU7 KI3, 6, 7 H6, 7 LIV3 GB20 ²¹⁾	BDI 11.1±8.0 (p≤0.05)	BDI 7.2±5.8 (p≤0.05)	16weeks
DU14, 20 PC6 LI4, 11 HT7 UB15, 20, 23 REN6, 17 LIV3 SP6 KID3 GB34 ST36 ²²⁾	BDI 9.7±8.7 (p=0.02)	BDI -7.1±7.2 (p=0.02)	12weeks

Lipovac 등²³⁾은 붉은 토끼풀(Red clover)을 이용한 전향적 무작위 이중맹검 위약 대조군 연구에서 폐경 후 여성 50명에게 Red clover isoflavones 80 mg을 매일 90일간 복용하였을 때 HADS에서 Depression 점수는 6.91±4.02에서 1.50±2.06으로 78.3% 감소하였고(p<0.001), SDS는 12.24±7.39에서 2.37±3.97로 80.6% 감소하였다(p<0.001).

Qu 등²⁴⁾은 진주모, 산조인, 백자인, 원지, 합환피, 황기, 당삼, 산약, 토사자, 여정자로 만든 복합추출물(GengNianLe, GNL)을 총 21명의 갱년기 여성에게 매일 200 mL씩 연속 12주간 복용시켜 HAMD Score가

초기 33.4±10.3에서 15.4±6.5로 감소하여 뚜렷한 효과를 나타냈다(p<0.05).

Chang 등²⁵⁾은 복합 추출물을 대상으로 한 무작위 이중맹검 위약 대조군 연구에서 백수오, 숙단, 참당귀를 추출한 EstroG-100 695 mg을 29명의 갱년기 여성에게 하루 2회, 총 12주간 연속으로 복용시켜 KMI중 우울감을 나타내는 지표가 복용 전 1.93±0.88에서 6주후에는 1.03±0.68로 감소하였고, 12주후에는 0.83±0.71로 감소하여 뚜렷한 효과를 나타내었다(p<0.01).

van Die 등²⁶⁾은 St. John's Wort와 순결나무 열매에 대한 논문에서는 무작위

이중맹검 위약대조군 연구에서 47명의 갱년기증상을 호소하는 갱년기 여성을 대상으로 *St. John's Wort* 추출액 300 mg을 하루 3회(총 900 mg), 순걸나무 열매 추출액 500 mg을 하루 2회(총 100 mg) 매일 복용하고, 총 16주간 복용시킨 결과를 GCS와 HDI-17로 측정하였다. 총 16주간의 복용결과 GCS와 GCS 중 Depression에 대한 subscale과 HDI-17은 각각 복용 전 21.98 ± 1.06 , 5.40 ± 0.37 , 14.76 ± 0.75 에서 복용 후 15.73 ± 1.10 , 3.89 ± 0.38 , 9.29 ± 0.77 로 모든 평가에서 효과적인 것으로 나타났다($p < 0.001$).

Uebelhanck 등²⁷⁾은 *St. John's Wort*와 승마 추출물에 대한 논문에서 무작위 이중맹검 위약대조군 연구로 HAMD와 MRS를 기준으로 갱년기 증상을 호소하는 45~60세 사이의 갱년기 여성 150명에게 *St. John's Wort* 추출물 70 mg과 승마 추출물 3.75 mg을 기준으로 하는 1Tablet을 매회 2Tablets을 하루 2회 총 8주간 복용시키고, 이후 8주간은 1Tablet을 하루 2회 복용하여 총 16주간 복용시킨 결과를 HAMD로 분석하였다. 그 결과 복용 전 18.9 ± 2.2 에서 8주 후 13.2 ± 4.1 로 30% 감소하였으며, 16주 후에는 11.0 ± 3.8 로 복용 전보다 41.8% 감소하였다($p < 0.001$). 이는 대조군이 12.7% 감소한 것에 비해 유의한 효과가 있음을 나타내었다($p < 0.001$).

Nappi 등²⁸⁾은 승마를 이용한 무작위 임상연구에서 45~55세의 갱년기 증상을 호소하며, $FSH > 30$ mIU/L인 갱년기 여성 32명에게 승마 추출액을 매일 40 mg씩 3개월간 복용시킨 결과 SRT score 중 Depression점수가 복용 전에 비해 30% 이상 유의성 있게 감소한 것으로 나타났다($p < 0.001$).

Osmers 등²⁹⁾은 승마를 이용한 다른 연구에서 무작위 이중맹검 임상시험으로 중간나이 53세의 갱년기 증상을 호소하는 $FSH \geq 50$ mIU/L인 갱년기 여성 153명을 대상으로 Black cohoshi 40 mg을 매일 12주간 복용시켰다. 치료 결과를 Menopause Rating Scale(MRS I)로 평가하였는데, MRS 평가 항목 중 PSYCHE-depressive mood가 유의성 있게 감소한 것으로 나타났다으며, 이는 위약 대조군에 비해서도 효과가 있는 것으로 나타났다($p = 0.019$).

Wuttke 등³⁰⁾은 승마를 이용한 무작위 이중맹검 위약대조군 연구에서 $FSH \geq 25$ mIU/L인 40~60세 사이의 갱년기 증상을 호소하는 갱년기 여성 20명에게 Black cohoshi 40 mg을 매일 3개월간 복용시켰으며, 복용시킨 결과를 MRS로 평가한 결과 우울감을 평가하는 항목이 감소한 것으로 나타났으며, 불안감과 기억력저하를 평가하는 항목도 감소한 것으로 나타났다.

Ushiroyama 등³¹⁾은 시호계지건강탕을 이용한 연구에서 DSM-IV기준으로 선정된 42명의 갱년기 증상을 호소하는 갱년기 여성에게 시호계지건강탕(시호 6 g, 황금과루근 계지 모려 각 3 g, 감초 건강 각 2 g)을 추출하여 만든 과립제 7.5 g을 매일 3개월간 복용시킨 결과를 GCS와 HAMD로 평가하였는데, GCS는 복용 전 29.8 ± 10.8 에서 3개월 복용 후 15.5 ± 7.17 로, HAMD는 복용 전 22.6 ± 9.4 에서 3개월 복용 후 10.6 ± 4.1 로 감소하여 효과가 뚜렷한 것으로 나타났다($p < 0.01$).

Brooks 등³²⁾은 Maca(*Lepidium meyenii*)를 이용한 무작위 이중맹검 위약대조군 cross-over 임상연구에서 50~60세의 폐경 후 여성 14명중 7명에게 Maca 분말을 하루 5 g씩 매일 6주간 복용시켰고, 대조군에서

는 동일한 형태의 분말 5 g을 매일 6주간 복용시켰는데, 이를 GCS로 평가한 결과 시험군에서 6주 후에는 GCS중 Depression 점수가 28.9% 감소하였고, 대조군에 비해서도 26.8%의 감소를 보여, 대조군에 비해 유의성 있는 결과를 얻었다(p<0.05).

Casini 등³³⁾은 대두(Soy)를 이용한 무작위 이중맹검 교차연구에서 DSM-IV기준으로 선정된 FSH>30 mIU/L, E₂<10 pg인 갱년기 증상을 호소하는 폐경 후 78명

의 여성을 대상으로 Soy isoflavones 60 mg을 매일 6개월간 복용시킨 결과를 BDI와 VAS로 평가하였다. BDI의 경우는 7.6±5.2로 복용전과 위약대조군에 비해 유의성 있게 감소하였으며(p=0.01), Profile of Mood States중 Depression에 해당하는 점수도 10.2±7.8로 복용전과 대조군에 비해 효과적인 것으로 나타났으며(p<0.001), VAS지표에서도 효과적인 것으로 나타났 다(p<0.04).

Table 2. The Effect of Herb or Herb Decoction for Menopausal Depression

Intervention	Outcome measure	Initial state	Outcome	Duration
<i>Red clover isoflavones</i> ²³⁾	1) HADS -Depression 2) SDS	1) 6.91±4.02 (p<0.001)	1) 1.50±2.06 (p<0.001)	90days
		2) 12.24±7.39 (p<0.001)	2) 2.37±3.97 (p<0.001)	
GNL ²⁴⁾	HAMD	33.4±10.3 (p<0.05)	15.4±6.5 (p<0.05)	12weeks
<i>Cynanchum wilfordii</i> <i>Phlomis umbrosa</i> <i>Angelica gigas</i> ²⁵⁾	KMI- Depression	1.93±0.88 (p<0.01)	0.83±0.71 (p<0.01)	12weeks
<i>St. John's Wort</i> <i>Vitex agnus-castus</i> ²⁶⁾	1) GCS -Depression subscale 2) HDI-17	1) 5.40±0.37 (p<0.001)	1) 3.89±0.38 (p<0.001)	16weeks
		2) 14.76±0.75 (p<0.001)	2) 9.29±0.77 (p<0.001)	
<i>St. John's Wort</i> Black Cohoshi ²⁷⁾	HAMD	18.9±2.2 (p<0.001)	11.0±3.8 (p<0.001)	16weeks
Black cohoshi ²⁸⁾	SRTscore -Depression	n/a	significantly decreased (30%) symptoms of depression and anxiety (p<0.001)	3months
Black cohoshi ²⁹⁾	MRS PSYCHE -depressive mood	n/a	significant improvement in depressed mood compared to placebo (p=0.019)	12weeks
Black cohoshi ³⁰⁾	MRS	n/a	Significant reduction from baseline	3months
<i>Chaihuguizhiganjiang</i> -tang ³¹⁾	1) GCS 2) HAMD	1) 29.8±10.8 (p<0.01)	1) 15.5±7.17 (p<0.01)	3months
		2) 22.6±9.4 (p<0.01)	2) 10.6±4.1 (p<0.01)	
<i>Lepidium meyenii</i> ³²⁾	GCS-Depression	n/a	significantly decreased (28.9%) symptoms of depression and anxiety (p<0.05)	6weeks
<i>Soy isoflavones</i> ³³⁾	1) BDI	1) n/a	1) 7.6±5.2 (p=0.01)	6months
	2) Profile of Mood States-Depression	2) n/a	2) 10.2±7.8 (p<0.001)	
	3) VAS	3) n/a	3) significant improvement (p<0.04)	

Afonso 등³⁴⁾은 갱년기 우울증 개선에 대한 요가요법에 대한 연구에서 DSM-IV 기준으로 선정된 50~65세의 갱년기 증상을 호소하는 폐경 후 여성 15명을 대상으로 하여 1주일에 2회, 매 회당 1시간 요가를 시행하게 하였다. 그 결과 시행 전 BDI 점수가 15.1에서 4개월간 시행 후 11.0으로 유의성 있게 감소하였고($p < 0.05$), KMI, BAI, ISI, MENQOL도 유의성 있게 감소하였다($p < 0.05$).

Oliveira 등³⁵⁾은 치료적 마사지 요법에 대한 연구에서 DSM-IV 기준으로 선정된 갱년기 증상으로 호소하는 15명의 갱년기 여성을 대상으로 매회 1시간, 매주

2회, 총 16주의 치료적 마사지 요법을 시행하였다. 구체적인 방법은 매회 한 시간 동안 전신 및 피부, 근육, 근막, 힘줄, 관절을 마사지 하였으며, 주로 내관, 백회, 인당, 태양, 전중, 족삼리, 삼음교, 태충 등 경혈을 이용하여 마사지를 시행하였다. 마사지 요법을 시행한 결과를 치료 전, 2개월 후, 4개월 후로 나누어 BDI로 평가하였다. 그 결과 BDI 점수가 각각 11.2 ± 6.2 , 8.7 ± 6.4 , 6.4 ± 5.6 으로 감소하여, 갱년기 우울증을 개선시키는데 효과적인 것으로 나타났으며($p = 0.004$), 이는 대조군과 다른 시험군과 비교해서도 유의성 있는 것으로 나타났다($p < 0.05$).

Table 3. The Effect of Yoga & Therapeutic Massage for Menopausal Depression

Intervention	Initial state	Outcome	Duration
Yoga ³⁴⁾	BDI 15.1 ($p < 0.05$)	BDI 11.0 ($p < 0.05$)	4months
Therapeutic Massage ³⁵⁾	BDI 11.2 ± 6.2 ($p < 0.05$)	BDI 6.4 ± 5.6 ($p < 0.05$)	16weeks

IV. 고찰

갱년기는 여성의 생애주기에서 심신의 변화가 가장 두드러진 시기이다. 여성은 이 시기동안 호르몬의 변화와 대사체계의 변화로 인해 신체적인 변화와 정신적인 변화를 동시에 겪게 되고, 이는 하나의 증후군의 형태로 개개인의 삶까지 영향을 미치게 된다³⁶⁾. 특히 에스트로겐의 감소는 도파민과 세로토닌 분비에 영향을 미치게 되고, 이는 갱년기의 여성의 우울증에 하나의 원인이 되기도 한다. 이런 변화들은 감정적인 변화를 불러일으키고, 이는 사회적, 심리적인 원인과 결합하여 우울증을 악화시키는 요인이 되기도 한다³⁷⁾.

갱년기 및 폐경 후 우울증을 호소하는 여성들에게 한방치료는 효과적인 대안적 치료법이 될 수 있다. 이에 따라 이 연구에서는 최근 10년간 해외에서 보고된 갱년기 및 폐경 후 우울증에 대한 한방치료에 관한 연구 논문을 검색·분석하여 적용된 치료법의 유효성을 평가하였다.

한의학에서는 갱년기증후군과 관련하여 하나의 증후군으로 관찰된 것은 찾기 힘들지만 시기적인 요소를 고려했을 때 관련된 내용으로는 ‘天癸過期不止方論’, ‘年老經水復行(年老經斷復行)’, ‘崩漏(年老血崩)’, ‘帶下候’, ‘臟躁’, ‘百合病’ 등이 대표적이며, 이중에 ‘臟躁’, ‘百合病’이 갱년기 여성의 우울증에 해당하는 것으로 보인다. 갱년기 및 폐경 후 여성의 우울

증은 기본적으로 충임맥의 허하고, 장부의 기능이 점점 쇠퇴하는 것을 기본으로 하여, 신음허, 신양허가 기본 병기이지만, 간울, 심간화왕, 심신불교, 심비양허도 중요한 병인·병기이다. 이에 변증론치에서는 신음허에는 지백지황환을 기본 처방으로 하고, 심신불교의 경우는 《金匱要略》의 감맥대조탕 합 계지가용골모려탕을 기본으로 하였고, 간울의 경우 《和劑局方》의 소요산을 사용하였으며, 심비양허의 경우 《濟生方》의 귀비탕을 기본으로 사용하였다¹⁾.

이 연구를 통해 살펴본 결과 갱년기 및 폐경 후 여성의 우울증에 대한 침치료, 요가치료, 치료적 마사지, 한약 및 본초에 대한 연구들은 근거 수준을 충족하지 못하는 경우도 있었으나 대체로 유의성 있는 결과를 나타냄을 알 수가 있었다.

HAMD Score를 측정기준으로 하여 시행한 침 치료 연구²⁰⁾에서는 중완, 하완, 관원, 기해, 중극에 침치료를 시행하였으며, 이 혈위는 임맥에 속하는 혈위로 부인과 질환 및 내장 질환 계통에 요혈로 사용하는 경혈이다. BDI가 유의하게 감소된 결과를 보고한 임상연구²¹⁾에서 사용된 신수, 비수, 심수, 격수, 지양, 명문이 사용되었으며, 전통적인 변증방식인 신음허, 간신음허, 간양상항, 신음양허, 비신음허, 심신불교, 심혈허, 간기울결 방식을 이용하여 음릉천, 삼음교, 조해, 태계, 부류, 태충, 신문 등을 선택하여 사용하였으며, 특히 삼음교의 경우는 부인과 질환에 특효혈이라 할 수 있으며, 태계, 태충, 신문 등은 각각 신, 간, 심의 원혈로써 변증 유형별 대표적인 치료 경혈이라 할 수 있었다.

갱년기 및 폐경 후 여성의 우울증에

대한 논문을 검색한 결과 현재 국내에서 사용하고 있는 복합제제를 바탕으로 한 처방을 활용한 논문은 증례위주의 논문이거나, 임상실험이라고 하기에는 대조군 설정이 없거나 실험군의 수가 극히 적은 등 연구방법에 있어서 한계가 있었으며, 우울증을 객관적으로 평가할 수 있는 척도가 아닌, 갱년기 증후군을 종합적으로 평가하는 KMI나 MRS를 사용하고 있어서 제외하였다.

일본에서 이루어진 연구에서 사용한 한약처방에는 가미소요산과 시호계지건강탕이 있었다. 가미소요산에 대한 연구³⁸⁾에서는 갱년기 우울증과 불안감, 피로감, 상열감, 불면 등에 일정정도의 효과가 있는 것으로 나타났다. 한약을 이용한 갱년기 및 폐경 후 우울증에 대한 연구는 대부분 국외에서 이루어졌다. 또한 백수오, 속단, 참당귀 복합추출물²⁵⁾과 진주모, 산조인, 백자인, 원지, 합환피, 황기, 당삼, 산약, 토사자, 여정자의 추출물인 GengNianLe²⁴⁾, 시호계지건강탕³¹⁾과 같이 처방의 형태로 연구된 것과, *St. John's Wort*^{26,27)}, 승마²⁷⁻³⁰⁾, 순결나무²⁶⁾, *Maca(Lepidium meyenii)*³²⁾, 대두³³⁾, 붉은 토끼풀²³⁾ 등과 같이 단일제제로 연구된 것들이 있었으나, 이들의 형태는 한약재제가 아닌 캡슐의 형태로 추출되어 제형의 변화를 거친 상태에서 행해진 연구결과로 실제 현재와 같은 탕전의 방식으로 접근했을 때와의 비교 연구가 필요하다 하겠다. 그리고 처방의 형태와 승마, 참당귀, 백수오, 속단 이외의 경우는 현재 본초학 교재에 포함되지 않았지만, 연구 결과를 토대로 충분히 응용 및 지속적인 연구가 필요한 본초라고 할 수 있겠다.

이 연구에서 다룬 '갱년기 및 폐경 후

여성의 우울증'이라는 직접적인 주제어에는 해당되지 않지만, 갱년기 증상에 대한 총괄적인 리뷰 논문³⁹⁾이 검색되었고, 여기서는 총 35편의 논문이 소개되었는데, 이를 자세히 살펴보면 이에 따르면 Black cohoshi는 갱년기 여성의 우울증을 평가하는 척도는 아니나 KMI 등과 같이 갱년기 증상을 평가하는 척도에 대해 효과가 있는 것으로 나타났으며 또한 LH와 FSH 농도에도 변화를 일으키는 것으로 알려졌으나 최근 연구에서는 변화가 없는 것으로 나왔으며, 상열감과 불안감, 수면장애에도 일정 효과가 있는 것으로 나타났다⁴⁰⁾. 또한 유방암 생존 여성의 갱년기 증상에도 유의한 효과가 있었다⁴¹⁾.

당귀는 안면홍조에 효과가 있었으며⁴²⁾, 홍삼은 피로감과 불면증, 우울증에 일정 정도의 효과가 있었고⁴³⁾, 인삼은 안면홍조에 효과가 있었다⁴⁴⁾.

대두는 상열감에 특히 효과가 있었으며⁴⁵⁾, 붉은 토끼풀은 상열감과 갱년기 증상에 효과가 있었으며, 골밀도에도 영향을 미치는 것으로 나타났다⁴⁶⁾.

KAVA추출물은 불안감에 효과가 있었고, KMI지수를 유의하게 변화시켰다⁴⁷⁾. 순결나무 열매는 갱년기 증상의 불편을 감소시키는 것으로 나타났으며, 감정적인 문제들과 상열감에 효과가 있는 것으로 나타났다⁴⁸⁾.

은행나무 잎 추출물의 경우는 갱년기 증상과 우울증에는 뚜렷한 효과는 없었으나 특정 시기의 기억력저하에는 유의한 효과가 있는 것으로 나타났다⁴⁹⁾.

한편 분석된 논문²¹⁾에서 적용된 갱년기 및 폐경 후 여성의 우울증 침 치료는 특정 경혈을 선택한 것보다 한의학적인 변증을 바탕으로 선혈하여 적용한 경우

가 많았다. 또한 임맥상의 경혈과 간경, 비경, 신경의 경혈 중 부인과 질환에 효과가 있는 것으로 알려진 것을 선택하는 경우가 많았다.

또한 한약을 이용한 치료의 경우, 현재 한의사들이 처방하는 탕약으로 된 복합 처방의 형태보다 단일 본초의 형태로 이루어진 연구가 대다수였다. 국내 논문의 경우는 임상시험이 실시된 경우가 많지가 않고 증례 논문 위주로 발표되었다.

이 연구에서 시도한 갱년기 및 폐경 후 여성의 우울증의 한방 치료법 및 그 효과에 대한 연구 분석과정에는 아래와 같은 한계점이 있다.

첫째, 갱년기 및 폐경 후 여성의 우울증의 치료와 관련된 국내 연구가 매우 부족하여 국내 한의 임상 현실에 부합되는 근거자료 확보가 불가능하였다.

둘째, 국외 논문의 경우는 Pubmed를 통한 검색에 의존한 결과 연구 자료 선정에 제한점이 있었다. Pubmed에는 검색되지 않은 논문에 대한 가능성을 배제할 수 없었다.

셋째, 검색어를 설정함에 있어서 '갱년기 우울증'과 '우울증을 겪고 있는 중년여성'을 어떻게 구분할 것인지의 문제점과 일반적인 '우울증'과는 치료 측면에서 어떻게 다르게 접근하는가에 대한 선행 연구가 부족하여 추가적인 분석과 논의가 어려운 문제가 있었다.

넷째, *St. john's wort*와 *Maca*, *Kava*, 대두, 붉은 토끼풀 등을 사용한 치료를 한약치료의 한 범주로 포함시킬 것인지도 불명확한 점이다.

다섯째, 대부분의 연구에서 적용된 한약 제제의 형태가 일반적인 탕약이 아닌 캡슐 형태의 추출물인 점에서 우리나라

의 한방 의료에 적용하기 위해서는 효과와 용량, 안전성에 대해 추가적인 연구가 필요할 수 있다는 것이다.

여섯째, 요가와 치료적 마사지가 한의학적 치료에 해당하는가에 대해서 추가적인 논의가 필요한 점이다. 특히 치료적 마사지를 추나요법의 범주로 포함시킬 수 있는가에 대한 논의도 필요하다고 하겠다.

향후 국내 한의계의 다양한 연구를 통해 갱년기 및 폐경 후 여성의 우울증의 임상에 대한 있는 논문 발표가 절실하다. 특히 단일제제 투여와 변증을 통한 한약 처방 투여의 효과 비교, 갱년기 및 폐경 후 여성의 우울증을 진단하고 치료 결과를 평가할 수 있는 표준 임상진료지침 개발 등이 필요한 것으로 사료된다.

V. 결 론

최근 10년간 국외에 발표된 갱년기 및 폐경 후 여성의 우울증의 한방 치료 및 그 유효성을 연구한 논문을 고찰하여 다음과 같은 결론을 얻었다.

1. 갱년기 및 폐경 후 우울증에 침치료는 유의한 효과가 있었으며, 연구에 사용된 척도는 BDI, HAMD, SDS, HADS, GCS, KMI, MRS, SRT이었다.
2. 요가 및 치료적 마사지 요법 역시 유의한 효과가 있는 것으로 나타났다.
3. 한약치료와 관련하여 백수오, 속단, 참당귀 추출물과 진주모, 산조인, 백자인, 원지, 합환피, 황기, 당삼, 산약, 토사자, 여정자의 추출물, 시호계지건강탕과 같이 처방 및 복합추출물 형태

가 유의성 있는 효과가 있는 것으로 나타났다.

4. *St. John's Wort*, 승마, 순결나무, Maca, 대두, 붉은 토끼풀 등의 한약재 혹은 한약재로 포함할 수 있는 약재들이 유의한 효과를 가진 것으로 확인되었다.

Received : April 15, 2015

Revised : April 27, 2015

Accepted : May 08, 2015

참고문헌

1. Korean medicine obstetrics & gynecology textbook compilation committee. Korean medicine obstetrics & gynecology(I). Seoul:Jeongdam. 2002:221-7.
2. Wilmoth, MC. The middle years : women, sexuality, and the self. J Obstet Gynecol Neonatal Nurs. 1996;25(7):615-21.
3. Kessler RC, et al.. Sex and depression in the National Comorbidity Survey. I:Lifetime prevalence, chronicity and recurrence. J Affect Disord 1993;29:85-96.
4. Anderson E, et al. Characteristic of menopausal women seeking assistance. Am J Obstet Gynecol. 1987;156(2):428-33.
5. Hay AG, et al. Affective symptoms in women attending a menopause clinic. Br. J. Psychiatry. 1994;164:513-6.
6. Magos AL, et al. The effects of norechisterone in postmenopausal women on estrogen replacement therapy: a model for the premenstrual syndrome.

- British Journal of Obstetrics and Gynecology. 1986;93:1290-6.
7. American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders. 3rs Rev. Ed. Washington, DC:APA. 1987.
 8. Palinkas LA, Barrett Cannor E. Estrogen use and depressive symptoms in postmenopausal women. *Ob & Gy.* 1992;80(1):30-6.
 9. Fishbein EG. Women at midlife: The transition to menopause. *Nursing Clinics of North America.* 1992;27(4):951-7.
 10. Moore AA, Noonan MD. A nurse's Guide to hormone replacement therapy. *Journal of Neonatal Nursing.* 1996; 25(1):24-31.
 11. Yang EY. Comparative Studies on Attitudes to the Climacteric Symptoms of Women Who have Received Hormone Replacement Therapy and Women Who have Not. Department of Nursing The Graduate School Ewha Womens University. 1996.
 12. Pitkin J, et al. Alternative and complementary therapies for the menopause. *Menopause International.* 2012;18:20-7.
 13. Beck A, et al. An inventory for measuring depression. *Arch. Gen. psychiatry.* 1961;4:561-71.
 14. Hamilton M. A rating scale of depression. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.* 1960; 23:56-62.
 15. Zung WWK. A self-rating depression scale. *Arch Gen Psychiatry.* 1965;12: 63-70.
 16. Zigmond AS, Snaith PR. The Hospital Anxiety and Depression Scale. *Acta Psychiatry Scand.* 1983;67:361-70.
 17. Greene JG. A factor analytic study of climacteric symptoms. *Journal of Psychosomatic Research.* 1976;20:425-30.
 18. Kupperman HS, et al. Comparative clinical evaluation estrogenic preparations by the menopausal and amenorrheal indices. *J Clinic Endocrinol Metab.* 1953;13:688-703.
 19. Hauser GA. A new rating scale for climacteric syndrome Menopause Rating Scale(MRS) [in German]. *Schwiz Med Wochenschr.* 1997;127:122-7.
 20. Wang XY, et al. Comparative study on abdominal acupuncture and western medicine for treatment of menopause depressive disorder. *Zhongguo Zhen Jiu.* 2010 Nov;30(11):913-7.
 21. Painovich JM, et al. A pilot randomized, single-blind, placebo-controlled trial of traditional acupuncture for vasomotor symptoms and mechanistic pathways of menopause. *Menopause.* 2012 Jan; 19(1):54-61.
 22. Venzke L, et al. A randomized trial of acupuncture for vasomotor symptoms in post-menopausal women. *Complement Ther Med.* 2010 Apr;18(2):59-66.
 23. Lipovac M, et al. Improvement of postmenopausal depressive and anxiety symptoms after treatment with isoflavones derived from red clover extracts. *Maturitas.* 2010 Mar;65(3):258-61.
 24. Qu F, et al. Chinese medicinal herbs in relieving perimenopausal depression:

- a randomized, controlled trial. *J Altern Complement Med.* 2009 Jan;15(1):93-100.
25. Chang A, et al. The effect of herbal extract(EstroG-100) on pre-, peri- and post-menopausal women: a randomized double-blind, placebo-controlled study. *Phytother Res.* 2012 Apr;26(4):510-6.
26. van Die MD, et al. *Hypericum perforatum* with *Vitex agnus-castus* in menopausal symptoms: a randomized, controlled trial. *Menopause.* 2009 Jan-Feb;16(1):156-63.
27. Uebelhack R, et al. Black cohoshi and St. John's wort for climacteric complaints: a randomized trial. *Obstet Gynecol.* 2006 Feb;107(2 Pt 1):247-55.
28. Nappi RE, et al. Efficacy of *Cimicifuga racemosa* on climacteric complaints: a randomized study versus low-dose transdermal estradiol. *Gynecol Endocrinol.* 2005 Jan;20(1):30-5.
29. Osmers R, et al. Efficacy and safety of isopropanolic black cohoshi extract for climacteric symptoms. *Obstet Gynecol.* 2005;105:1074-83.
30. Wuttke W, et al. The *Cimicifuga* preparation BNO 1055 vs. conjugated estrogens in a double-blind placebo-controlled study: effects on menopause symptoms and bone markers. *Maturitas.* 2003;44(Suppl 1):S67-S77.
31. Ushiroyama T, et al. Chai-hu-gui-zhi-gan-jiang-tang regulates plasma interleukin-6 and soluble interleukin-6 receptor concentrations and improves depressed mood in climacteric women with insomnia. *Am J Chin Med.* 2005;33(5):703-11.
32. Brooks NA, et al. Beneficial effects of *Lepidium meyenii*(Maca) on psychological symptoms and measures of sexual dysfunction in postmenopausal women are not related to estrogen or androgen content. *Menopause.* 2008 Nov-Dec;15(6):1157-62.
33. Casini ML, et al. Psychological assessment of the effects of treatment with phytoestrogens on postmenopausal women: a randomized, double-blind, crossover, placebo-controlled study. *Fertil Steril.* 2006;85:972.
34. Afonso RF, et al. Yoga decreases insomnia in postmenopausal women: a randomized clinical trial. *Menopause.* 2012 Feb;19(2):186-93.
35. Oliveira DS, et al. Effect of therapeutic massage on insomnia and climacteric symptoms in postmenopausal women. *Climacteric.* 2012 Feb;15(1):21-9.
36. Katz VL, et al. *Comprehensive Gynecology.* Philadelphia: Mosby Elsevier. 2007.
37. Moses EL, et al. Effects of estradiol and progesterone administration on human serotonin 2A receptor binding: A PET study. *Biol Psychiatry.* 2000;48:854-60.
38. Hidaka T, et al. Kamishoyosan, Kampo (Japanese traditional medicine) is effective for climacteric syndrome, especially in hormone-replacement-therapy-resistant patients who strongly complain of psychological symptoms. *J Obstet Gynaecol Res.* 2013 Jan:

- 39(1):223-8.
39. Geller SE, Studee L. Botanical and dietary supplements for menopausal symptoms: what works, what does not. *J Womens Health(Larchmt)*. 2005 Sep;14(7):634-49.
40. Dog TL, Powell KL, Weisman SM. Critical evaluation of the safety of *Cimicifuga racemosa* in menopause symptom relief. *Menopause*. 2003;10:299-313.
41. Jacobson JS, Troxel AB, Evans J, et al. Randomized trial of black cohosh for the treatment of hot flashes among women with a history of breast cancer. *J Clin Oncol*. 2001;19:2739-45.
42. Hirata JD, Swiersz LM, Zell B, Small R, Ettinger B. Does dong quai have estrogenic effects in postmenopausal women? A double-blind, placebo-controlled trial. *Fertil Steril*. 1997;68:981-6.
43. Tode T, Kikuchi Y, Hirata J, Kita T, Nakata H, Nagata I. Effect of Korean red ginseng on psychological functions in patients with severe climacteric syndromes. *Int J Gynaecol Obstet*. 1999;67:169-74.
44. Wiklund IK, Mattsson LA, Lindgren R, Limoni C. Effects of a standardized ginseng extract on quality of life and physiological parameters in symptomatic postmenopausal women: a double-blind, placebo-controlled trial. *Swedish Alternative Medicine Group. Int J Clin Pharmacol Res*. 1999;19:89-99.
45. Faure ED, Chantre P, Mares P. Effects of a standardized soy extract on hot flashes: a multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled study. *Menopause*. 2002;9:329-34.
46. Atkinson C, et al. The effects of phytoestrogen isoflavones on bone density in women: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Am J Clin Nutr*. 2004;79:326-33.
47. Warnecke G. [Psychosomatic dysfunctions in the female climacteric. Clinical effectiveness and tolerance of Kava Extract WS 1490] *Fortschr Med*. 1991;109:119-22.
48. Lucks BC. Vitex agnus castus essential oil and menopausal balance: a research update. *Complement Ther Nurs Midwifery*. 2003;9:157-60.
49. Elsabagh S, et al. Limited cognitive benefits in Stage +2 postmenopausal women after 6 weeks of treatment with Ginkgo biloba. *J Psychopharmacol*. 2005 Mar;19(2):173-81.