

자원지황탕을 활용한 당뇨병 혈당 관리 치료 76례에 대한 관찰 연구

정용욱¹, 전상우², 이기향², 강수빈³, 정민정⁴, 김홍준⁵, 장인수²

¹제가한의원, ²우석대학교 한의과대학 내과학교실, ³우석대학교 한의과대학 신경정신과학교실,
⁴우석대학교 한의과대학 소아과학교실, ⁵우석대학교 한의과대학 방제학교실

Management of Blood Glucose in Diabetes Mellitus Using Modified *Jawonjihwang-tang*: A Retrospective Case Series of 76 Patients

Yong-wook Jeong¹, Sang-woo Jeon², Gi-hyang Lee², Su-bin Kang³,
Min-jeong Jeong⁴, Hong-jun Kim⁵, In-soo Jang²

¹Jega Medical Clinic of Korean Medicine

²Dept. of Internal Medicine, College of Korean Medicine, Woo-Suk University

³Dept. of Neuropsychiatry, College of Korean Medicine, Woo-Suk University

⁴Dept. of Pediatrics, College of Korean Medicine, Woo-Suk University

⁵Dept. of Prescription, College of Korean Medicine, Woo-Suk University

ABSTRACT

Objectives: The purpose of this study was to evaluate the effectiveness of the management of blood glucose in diabetes mellitus using modified *Jawonjihwang-tang* in a Korean medical clinic, retrospectively.

Methods: From 2006 to 2018, 150 patients diagnosed with diabetes who visited a Korean medical clinic were treated with Korean medicine. Then, 81 of them were prescribed *Jawonjihwang-tang*. Five cases who changed the formula during the procedure were excluded; therefore, 76 cases were finally selected. Their therapeutic effects were evaluated by the variance in glycated hemoglobin (HbA1c).

Results: After administration of *Jawonjihwang-tang*, most patients exhibited a decreased level of HbA1c, and 24 patients had normalized the level of HbA1c. The HbA1c level of all patients decreased from 9.1±2.2 to 7.8±2.2 significantly (p<0.001).

Conclusions: It is concluded that *Jawonjihwang-tang* may control blood glucose in diabetes patients. However, more prospective randomized clinical trials are warranted to verify this conclusion.

Key words: diabetes mellitus, *Jawonjihwang-tang*, glycated hemoglobin, herbal medicine, Korean medicine

1. 서론

- 투고일: 2019.12.06, 심사일: 2020.01.08, 게재확정일: 2020.01.08
- 교신저자: 장인수 전북 전주시 완산구 중화산동 2-5
우석대부속한방병원
TEL: 063-220-8608 FAX: 063-220-8616
E-mail: mackayj@naver.com
- 제 1저자는 정용욱¹, 전상우² 2인이며, 두 저자는 논문에 제 1
저자로서 동일한 기여도를 가지고 있습니다.

우리나라의 당뇨병 발병율은 매년 증가하는 경향을 보이고 있으며, 당뇨병과 당뇨병 전단계 인구를 포함하면 1000만 명이 넘는 것으로 추정된다. 2018 대한당뇨병학회 보고에 따르면 2016년 30세

이상 인구에 대한 국내 당뇨병의 유병률은 14.4%로, 성인 7명당 1명이 당뇨병을 가지고 있다. 또한 당뇨병으로 연간 사망하는 인구수는 1만 명에 달하며 유병률 또한 꾸준히 증가하는 추세를 보이고 있어 당뇨병의 치료와 관리의 중요성이 대두되고 있다^{1,2}.

국내 한의학계의 당뇨병에 관한 연구는 꾸준히 이루어지고 있다. 2008년부터 2013년까지 5년 동안 당뇨병의 연구동향을 살펴본 연구³에 따르면 한약의 효능에 관한 실험연구와 당뇨병 합병증에 대한 문헌고찰, 병리기전 연구, 변증 연구, 식이 치료 등에 대한 연구가 이루어지고 있다. 그러나 이를 세부적으로 살펴보면 실험연구와 문헌 고찰이 다수를 차지하고 있으며, 임상 연구의 비중은 많지 않은 편이다. 또한 임상 연구의 경우에도 무작위대조 임상연구는 많지 않고, 증례보고의 경우에도 단기간에 걸친 소규모 연구 위주로서, 다수의 환자를 대상으로 장기간 조사한 관찰 연구는 거의 없는 상태이다³. 이에 본 연구에서는 일개 한의원에서 12년간 76례의 당뇨병 환자를 대상으로 자원지방탕가감방의 투여를 통한 한의치료를 진행하여 당화혈색소의 변화를 조사한 관찰 연구 결과와 같이 보고하고자 한다.

II. 연구대상 및 방법

1. 연구 대상

본 연구는 2006년 4월부터 2018년 7월까지 창원 제가한의원에 당뇨병을 주소로 내원하여 한약과 침치료 등의 의료서비스를 최소 1개월 이상 받은 환자 154명을 대상으로 선별하였다. 인슐린을 투여 중인 1형 당뇨 환자와 HbA1c 측정값이 당뇨 기준을 미달한 6.5 mg/dL 미만 이거나, 15 mg/dL 이상으로 측정치를 벗어난 경우는 제외하였으며, 주 처방으로 滋源地黃湯加減方을 이용한 환자만을 선별하여 연구를 진행하였다. 그리고 HbA1c 검사시점 이전 1~2개월 동안의 평균적인 혈당상태를 반영

하는 지표임을 감안하여⁴ 최소 1개월 이상의 한의 치료를 계획할 수 있는 환자만을 대상으로 하였다. 상기 환자들을 대상으로 처음 내원 시와 치료 종료 후 총 2회 HbA1c를 측정하여 비교 평가하였다.

또한 연구프로토콜은 우석대학교부속한방병원 생명윤리위원회(Institutional review board, IRB)에서 심의면제 대상임을 확인 후 연구를 시행하였다.

2. 연구 방법

1) 자료 수집

창원 제가한의원에 내원한 당뇨병 환자를 대상으로 2006년 4월부터 2018년 7월까지 약 12년간 치료 전후의 당화혈색소 수치, 치료 기간, 복용 한약, 양약 병용 여부 등을 기록한 진료 데이터를 후향적으로 분석하였다. 2006년부터 2018년까지 한약으로 치료받은 당뇨병환자의 수는 총 150례 이었으며, 그 중에서 滋源地黃湯加減方을 주 처방으로 치료받은 환자는 81례이었다. 그리고 81례 중에서 도중에 처방을 변경했던 5례를 제외한 76례를 최종 선별하여 연구 대상으로 선정하였다(Fig. 1).

2) 자료 분석

본 연구 기준에 부합하는 滋源地黃湯加減方을 복용한 환자 76명을 대상으로 paired t-test를 이용하여 치료 전후 당화혈색소 수치 변화를 각각 분석하였다. 처방의 분석은 합방의 경우 주 처방을 기준으로 보았고, 滋源地黃湯加減方 복용 전후 비교 분석 시 중간에 처방이 바뀌는 경우는 대상에서 제외하였다. 그리고 치료기간과 당뇨약 병용 유무에 따른 치료 효과를 비교하기 위해 independent t-test를 이용하여 당화혈색소 변화값에 대한 각 군간의 차이를 비교 분석하였다. 치료기간은 전체 연구대상자를 2개월 기준으로 나누어 치료기간에 따른 치료 효과를 비교하였다.

수집된 자료는 SPSS를 사용하여 통계 처리하였다. 모든 통계의 유의수준은 95% 신뢰구간으로 P-value가 0.05 미만인 경우로 하였고, 평균과 표준편차(mean±standard deviation)로 나타내었다.

3) 당화혈색소 측정

당화혈색소의 측정은 Ichroma™ II (Boditech Med Inc., Korea) 기기를 이용했고 치료 전과 치료 후 총 2회 검사하였다. 처음 내원 시 치료를 하지 않은 상태에서 채혈 후 HbA1c를 측정하였으며 이후 치료 종료 후 다시 HbA1c를 측정하여 치료 전후의 측정된 값을 비교하여 평가하였다.

4) 한의치료

한약치료는 청강의감을 기본으로 하였으며, 임상 한의사가 증상에 따라 적절히 합방 및 가감하였다. 1일 2첩, 1첩당 80 cc 기준으로 환자 변증에 따라 처방하였으며, 본 연구에서는 滋源地黃湯을 위주로 증상에 따라 가감하여 사용하였다.

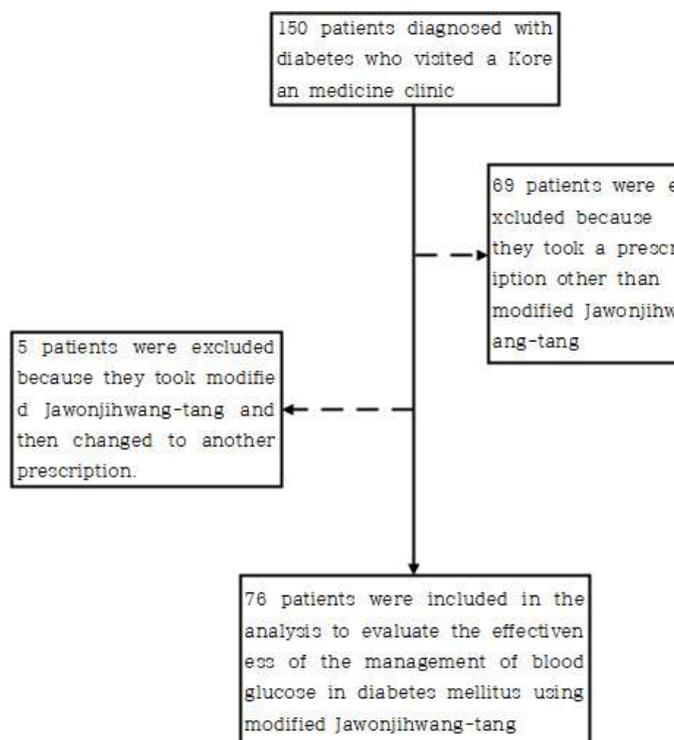


Fig. 1. Study flow diagram.

III. 연구 결과

1. 일반 특성

대상자의 성별은 남자 49명, 여자 27명이었으며, 연령별로 30대 11명, 40대 15명, 50대 34명, 60대 12명, 70대 4명이었고 연령의 평균은 51.6±10.1세였다. 총 치료기간은 한약 복용 일수로 보았으며, 1개월 단위로 설정하여 최소 1개월부터 최장 18개월까지 치료를 시행하였다. 치료기간의 평균은 101.5±91.4

일이었다(Table 1).

Table 1. Characteristics of the Subjects

Characteristics	Total
Age (yrs)	51.6±10.1
Male (N)	49
Female (N)	27
Treatment period (days)	101.5±91.4

N : the number of person
Mean±Standard Deviation

2. 한약 치료 기간

한약 복용 기간은 1개월이 19명, 2개월이 22명이었으며, 3개월이 12명, 4개월이 5명, 5개월이 6명, 6개월 이상이 12명으로 2개월을 기준으로 2개월 이하가 41명, 2개월 초과가 35명이었다.

3. 기타 치료

당뇨약을 복용하지 않고 한약치료만 받은 환자 49명, 당뇨약을 함께 복용한 환자 21명, 치료 도중 당뇨약을 중단한 환자는 6명이다.

4. 滋源地黃湯加減方 복용 환자의 치료 전후 HbA1c 수치 비교

滋源地黃湯加減方을 사용한 81명의 대상자 중에서 치료 중간에 처방이 변경된 5명을 제외하고 76명을 대상으로 자료를 분석하였다. 전체 76명 중 당화혈색소가 감소한 사람은 64명이었고, 당화혈색소는 치료 전 9.1 ± 2.2 에서 치료 후 7.8 ± 2.2 으로 감소하였다($p < 0.001$). 당화혈색소의 변화값은 -1.3 ± 1.9 로 통계적으로 유의한 감소를 나타냈으며, 부작용은 보고되지 않았다($p < 0.001$). 그리고 치료 후 당화혈색소가 정상범위로 회복된 사람은 전체 76명 중 24명이었다(Fig. 2).

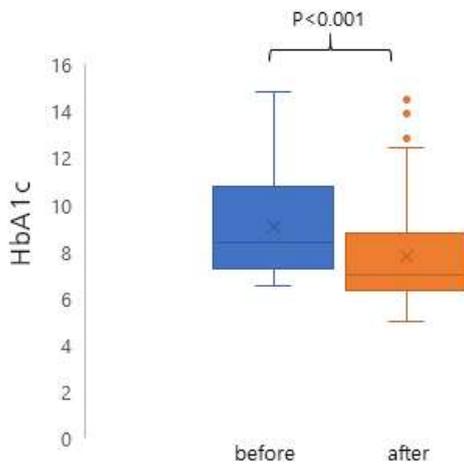


Fig. 2. The change of the value of HbA1c after *Jawonjihwang-tang* administration.

5. 치료기간에 따른 치료효과

총 치료기간을 2개월 이하, 2개월 초과로 나누어 치료 전후 당화혈색소의 변화량을 분석하였다. 치료기간은 2개월 이하 41명, 2개월 초과가 35명으로, 2개월 이하 대상자의 당화혈색소 변화량은 -1.7 ± 2.2 였고 2개월 초과 대상자의 당화혈색소 변화값은 -0.8 ± 1.3 이었다. 2개월 이하 대상자와 2개월 초과 대상자 간의 통계적인 유의성은 없었다($p = 0.060$) (Table 2).

Table 2. HbA1c Comparison according to Treatment Period

	HbA1c(%)		p-value
	< 2 months (n = 86)	≥ 2 months (n = 64)	
Variations	-0.9 ± 1.4	-1.4 ± 1.6	0.065

6. 당뇨약 병용에 따른 치료효과

당뇨약을 병용한 환자는 21명, 복용하지 않고 한약치료만 받은 환자는 49명이었으며, 중간에 복용을 중단한 사람은 분석에서 제외하였다. 당화혈색소 수치의 변화량은 병용치료군 -1.3 ± 1.7 , 한방단독치료군 -1.0 ± 1.9 으로 군 간의 차이가 없었다($p = 0.499$).

IV. 고찰 및 결론

당뇨병 진단 초기에서는 영양요법이 혈당 강하에 효과적이며 일부 환자의 경우 영양요법만으로도 목표혈당을 보고한 바 있다^{5,6}. 또한 규칙적 운동은 혈당조절향상과 심혈관계 위험도 감소 등에 기여하여 제 2형 당뇨병의 고위험군에서 당뇨병 예방효과가 있다⁷. 그러나 일반적으로 3개월 가량 생활습관조절으로 혈당 조절에 실패한 경우 약물치료를 병행하게 된다. 약물치료의 시작은 Biguanide 계열의 Metformin 단독요법이 주를 이룬다. 이후 Metformin 단독요법으로도 혈당조절에 실패한 경우 DDP-4 inhibitors, SGLT2 inhibitors, Thiazolidinediones,

Sulfonylureas, Insulin 등의 약물 병행요법을 시행하는 것을 원칙으로 하고 있으며 환자 상태에 따라 혈당강하, 저혈당위험, 체중증가, 심혈관질환 발생위험도를 고려하여 병행 처방한다⁵.

당뇨병의 치료 목표는 혈당을 낮추는 것으로 당화혈색소를 기준으로 설정하고 있다. 당뇨병 환자의 당화혈색소는 6.5~7% 미만으로 할 것을 권고하고 있다⁸. 그러나 엄격한 혈당조절은 중증저혈당, 체중증가, 체액저류의 위험성을 증가시키고 심혈관질환과 사망위험을 높일 수 있다고 보고한 바 있으며, 유병기간이 15년 이상인 노인 당뇨병 환자에서 심혈관계질환 위험성이 오히려 증가하는 결과를 보였다^{9,10}. 그렇기 때문에 혈당조절 목표는 환자의 상태, 부작용발생 위험을 고려하여 신중하게 설정해야 하며, 이후 지속적 혈당 관리가 중요하다.

우리나라의 당뇨관리 실태를 살펴보면, 약물복용 측면에서 경구혈당강하제 복용의 순응도는 75%로 보고된 바 있다¹¹. 반면 2005년 발표한 두 연구에서는 당뇨병 환자들 중 76%가 전혀 운동을 하고 있지 않고 있으며, 흡연을 또한 35.5%로 당뇨에 걸리지 않은 사람들과 비슷한 비율을 보이고 있다. 또한 당뇨병환자들의 1차 의료기관 이용비율은 35%에 불과한 반면 3차 의료기관 이용비율이 57%로 3차 의료기관에 편중된 양상을 보이고 있다. 1차 의료기관에 비해 3차 의료기관은 접근성이 떨어지고, 진료절차의 복잡성 때문에 즉각적 관리에 어려움을 보여 실질적 당뇨관리에 있어 어려움을 보이고 있어 개선이 필요한 실정이다^{12,13}.

이에 이번 증례에서는 1차 의료기관인 한의원 단위에서 장기적으로 다수의 환자들의 당화혈색소의 관찰이 이뤄진바 이를 통해 당뇨관리에서 한의학적 접근의 가능성을 살펴보고자 했다. 본 연구에서는 총 76명을 대상으로 한약치료를 시행한 전후의 당화혈색소를 비교한 결과 당화혈색소 간의 유의한 차이를 보였다($p < 0.001$). 국내에서는 아직까지 당화혈색소를 이용한 대규모 임상연구는 진행되지 않았으나, 앞서 2,000명을 대상으로 한 메타분

석 연구(2013)¹⁴에서는 六味地黃湯 복용군이 한약을 복용하지 않은 대조군에 비해 당화혈색소와 공복혈당 경구당부하검사에서 모두 통계적으로 유의한 호전을 보였음을 보고하였다. Lin 등의 연구¹⁵에서도 200명의 당뇨병 환자를 대상으로 각각의 한약 복용군이 한약을 복용하지 않은 대조군에 비해 당화혈색소와 공복혈당, 경구당부하검사에서도 호전을 보고하였다. 또한 Xie의 연구¹⁶에서는 단미제 및 한약 등이 혈당강하 효과가 있고, 특이한 약물 이상반응이 없었다고 보고하였다. 이상의 연구와 최근의 고찰¹⁷을 살펴볼 때 六味地黃湯을 비롯한 약물들이 혈당 강하효과가 있음을 시사한다고 할 수 있다.

본 연구에서 사용된 처방은 滋源地黃湯으로 치료 전후 당화혈색소 변화에서 유의한 차이를 보였으며($p < 0.001$), 특별한 부작용은 보고되지 않았다. 滋源地黃湯은 청강의감에서 사용된 처방으로, 熟地黃, 山藥, 山茱萸, 麥門冬, 白茯苓, 天花粉, 五味子, 澤瀉, 滑石, 炙甘草로 구성되어 있다. 滋源地黃湯은 肺腎虛火로 인한 消渴을 치료하며, 君藥인 熟地黃은 滋腎鎮靜하며 山藥, 山茱萸를 脾肝腎 三陰을 補하는 약이다¹⁸. 그리고 麥門冬, 天花粉, 五味子 등을 통해 肺陰을 補하고, 澤瀉, 牡丹皮, 白茯苓 등으로 濕熱을 瀉하여 虛火를 치료하고 補陰하는 처방이다.

滋源地黃湯을 활용하여 당뇨병 치료의 변화를 관찰한 논문은 현재까지 보고된 바가 없었다. 滋源地黃湯의 대표 약물인 熟地黃은 수 차례 동물실험을 통해서 혈당강화 효능이 보고되었다. 熟地黃의 약리성분인 catalpol은 liver, pancreas, adipose tissue, kidney 등에 작용하여 인슐린 분비와 인슐린 저항성을 향상시키고, 포도당 대사에 관여한다고 알려져 있다. 또한 설치류를 대상으로 공복혈당과 공복 인슐린 개선효과를 보이면서 특별한 부작용은 보이지 않았던 것으로 보고되었다¹⁹⁻²¹. 山藥, 山茱萸도 각각 혈당강화에서 효과를 보고한 바 있어^{22,23} 滋源地黃湯은 당뇨에 활용 가능성이 높은 있는 처방이라고 할 수 있다.

한약 치료 기간에 따른 효과를 확인하기 위하여 2개월 미만으로 치료한 경우와 2개월 이상 치료한 경우로 나누어 당화혈색소치를 비교하였으나, 당화혈색소는 일정 정도로 낮아진 상태로 유지되었으며 더 이상 유의하게 떨어지지 않았다. 당뇨에서 한약 치료효과의 지속성을 관찰한 다른 연구를 보면, 최근 Huang(2019)²⁴의 무작위 대조군 연구에서는 한약치료군과 생활습관관리 대조군의 12주간 치료 후 3개월, 12개월, 24개월로 나눠 치료효과의 지속성을 관찰하였다. 그 결과 대조군에 비해 치료군에서 모든 기간에서 유의한 치료효과를 보였으며, 그 효과가 지속적이며 특별한 부작용이 없음을 보고하였다. 따라서 기존 당뇨 치료와 한약 치료를 병행했을 때, 당뇨의 관리 측면에 있어서 부가적인 효과를 기대할 수 있을 것으로 사료된다.

본 연구는 일개 한의원에서 12년간 76례의 2형 당뇨 환자를 대상으로 한약을 위주로 한 혈당 강하효과를 관찰한 연구로서, 오랜 기간 동안 많은 증례를 모아 보고한 점에서 가치가 크다고 생각된다. 그러나 BMI를 비롯한 기초 자료 및 당뇨 합병증 여부와 기타 기저질환에 대한 조사가 병행되지 못한 것은 아쉬운 점으로 생각되며, 향후에 동일한 처방을 활용하여 당뇨 혈당 조절에 대한 체계적인 무작위대조 임상시험이 필요할 것으로 사료된다.

감사의 말

본 연구는 한국보건산업진흥원을 통해 보건복지부 「양·한방 융합기반 기술개발사업」의 재정 지원을 받아 수행된 연구임(과제고유번호: HI16C0322)

참고문헌

1. Korean diabetes association. Diabetes fact sheet in Korea 2018. May 14 2018. [http://www.diabetes.or.kr/pro/news/admin.php?category=A&code=](http://www.diabetes.or.kr/pro/news/admin.php?category=A&code=admin&number=1546&mode=view)
2. Shin HY, Lee JY, Kim JE, Lee SM, Yoon HJ, Kim HR, et al. Cause-of-death statistics in 2016 in the Republic of Korea. *J Korean Med Assoc* 2018;61(9):573-84.
3. Kim DH, Park SH, Lee JH, Lee HY, Cho MK, Cho JY, et al. Recent research trends in Korean medicine treatment of diabetes mellitus-focusing on domestic articles from 2008 to 2013. *J Int Korean Med* 2013;34(3):240-55.
4. Gallagher EJ, Le RD, Bloomgarden Z. Review of hemoglobin A(1c) in the management of diabetes. *J Diabetes* 2009;1(1):9-17.
5. Diabetes guideline committee. Treatment guideline for diabetes 2019. Seoul: Korean diabetes association: 2019, p. 1-86.
6. UKPDS Group. UK prospective diabetes study 7: response of fasting plasma glucose to diet therapy in newly presenting type II diabetic patients. *Metabolism* 1990;39(9):905-12.
7. Park TS, Baek HS, Park JH. General principles for diabetes mellitus management. *J Korean Med Assoc* 2008;51(9):806-12.
8. Jeon JY, Kim DJ. Glycemic targets in patients with diabetes. *J Korean Med Assoc* 2017;60(11):889-92.
9. Murata GH, Shah JH, Hoffman RM, Wendel CS, Adam KD, Solvas PA, et al. Intensified blood glucose monitoring improves glycemic control in stable, insulin-treated veterans with type 2 diabetes: the diabetes outcomes in veterans study (DOVES). *Diabetes care* 2003;26(6):1759-822.
10. Duckworth WC, Abraira C, Moritz TE, Davis SN, Emanuele N, Goldman S, et al. The duration of diabetes affects the response to intensive glucose control in type 2 subjects: the

- VA diabetes trial. *J Diabetes Complications* 2011;25(6):355-61.
11. Kim GY, Park JB, Kim BW. Short-term Glycemic control and the related factor in association with compliance in diabetic patient. *Journal of Preventive Medicine and Public Health* 2000; 33(3):349-63.
 12. Kim SA, Kang HY, Park WS, Ohrr HC, Song JS, Yi SW, et al. Prevalence and management status of diabetes mellitus in Korea. *Korean J Med* 2005;68(1):10-17.
 13. Cho NH. Prevalence of diabetes and management status in Korean population. *Korean J Med* 2005;68(1):1-3.
 14. Pu R, Geng XN, Yu F, Liang HG, Shi LW. Liuwei dihuang pills (六味地黄丸) enhance the effect of western medicine in treating type 2 diabetes: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Chin J Integr Med* 2013;19(10):783-874.
 15. Lin L, Ni Q, Pang JL, Wei JP, Su CL, Yan XF. Therapeutic efficacy evaluation by a randomized controlled clinical research on traditional Chinese medical formulas, with herb modification according to syndrome differentiation in the treatment of 200 type 2 diabetic patients. *Journal of Medical Research* 2013;42(2):102-7.
 16. Xie W, Zhao Y, Zhang Y. Traditional Chinese medicines in treatment of patients with type 2 diabetes mellitus. *Evid Based Complement Alternat Med* 2011;2011:726723.
 17. Park SH. Study on change of the pattern identification of diabetes mellitus in Chinese traditional medicine recently - search Chinese traditional medical papers from 2003~2010. *Journal of physiology & pathology in Korean Medicine* 2011;25(2):176-84.
 18. Kim YH. Cheongganguigam. Gyeonggi-do: Seongbosa: 2001, p. 339.
 19. Mugabo Y, Zhao S, Seifried A, Gezzar S, AlMass A, Zhang D, et al. Identification of a mammalian glycerol-3-phosphate phosphatase: Role in metabolism and signaling in pancreatic beta-cells and hepatocytes. *Proc Natl Acad Sci USA* 2016; 113(4):430-9.
 20. Zhao S, Mugabo Y, Ballentine G, Attane C, Iglesias J, Poursharifi P, et al. Alpha/beta-hydrolase domain 6 deletion induces adipose browning and prevents obesity and type 2 diabetes. *Cell Rep* 2016;14(12):2872-88.
 21. Ying B, Ruyuan Z, Yimiao T, Rui L, Beibei C, Hao Z, et al. Catalpol in diabetes and its complications: a review of pharmacology, pharmacokinetics, and safety. *Molecules* 2019; 24(18):3302.
 22. Choi KS. Effects of coated liposome from discorea rhizoma extract (DRE) on hypoglycemic, serum insulin, and lipid levels in streptozotocin-induced. *Korean J Food & Nutr* 2013;26(2):310-7.
 23. Kim OK. Antidiabetic and antioxidative effects of corni fructus in streptozotocin-induced diabetic rats. *JKOCS* 2005;22(2):157-67.
 24. Huang YQ, Yang QF, Wang H, Xu YS, Peng W, Jiang YH. Long-term clinical effect of Tangyiping granules on patients with impaired glucose tolerance *Chin J Integr Med* 2016;22(9):653-9.