

## 소아 1형 당뇨병의 한약과 양약 병용 치료에 대한 체계적 문헌 고찰 및 메타분석

김미연<sup>1</sup> · 강정인<sup>2</sup> · 정민정<sup>3</sup>

<sup>1</sup>우석대학교부속한방병원 한방소아과, <sup>2</sup>우석대학교 한의과대학 한방안이비인후과학교실,

<sup>3</sup>우석대학교 한의과대학 한방소아과학교실

### Abstract

#### Efficacy of Combination Treatment of Herbal Medicine and Western Medicine for the Treatment of Type 1 Diabetes in children : Systemic Review and Meta-analysis

Kim Mi Yeon<sup>1</sup> · Kang Jeong In<sup>2</sup> · Jeong Min Jeong<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Department of Pediatrics, Woosuk University Center,

<sup>2</sup>Department of Ophthalmology, Otolaryngology & Dermatology, College of Korean Medicine, Woosuk University

<sup>3</sup>Department of Pediatrics, College of Korean Medicine, Woosuk University

#### Objectives

The purpose of this study is to investigate the clinical studies on the effect of herbal medicine in type 1 diabetes in children and to seek better approach of herbal medicine to treat type 1 diabetes in children.

#### Methods

This study researched randomized controlled trials through various databases in the world about herbal medicine treatments in type 1 diabetes in children.

#### Results

10 out of 337 studies were selected and analyzed. All studies were conducted in China. All studies were using herbal medicines, as an adjunctive treatment to the main regimen. As a result, the integrated Chinese medicine and western medicine lowered FPG by -1.56 mmol/L and 2hPG by -1.94 mmol/L on average, respectively. The HbA1c also decreased by -1.11% in the treatment group compared to the control group. Total efficacy of the treatment was 1.21 times more effective in the treatment group than in the control group.

#### Conclusions

Based on the results of the studies, it seems that the herbal medicine for the treatment of type 1 diabetes in children will be effective as a combination with conventional medicines. Further research is needed to prove the findings of this observational studies.

**Key words:** Type 1 diabetes, DM in children, Herbal medicine, TCM.

Received: July 24, 2019 • Revised: August 16, 2019 • Accepted: August 20, 2019

Corresponding Author: Minjeong Jeong

Department of Pediatrics, College of Korean Medicine, Woosuk University, 46,  
Eoeun-ro, Wansan-gu, Jeonju, Gyeongsangnam-do, 50612, Republic of Korea

Tel: +82-63-220-8616 / Fax: +82-63-227-6234

E-mail: vocation0313@gmail.com

© The Association of Pediatrics of Korean Medicine. All rights reserved. This is an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0/>), which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

## I. Introduction

당뇨병이란 인슐린의 분비 또는 인슐린 기능의 장애로 당, 단백질과 지질 대사의 장애가 나타나는 대사 질환이다<sup>1)</sup>. 당뇨병은 유형에 따라 1형과 2형의 2가지로 분류되는데 그 중 1형 당뇨병은 췌장의 섬세포가 파괴되어 인슐린 생성이 저하되어 인슐린이 제대로 분비되지 못해 생기는 당뇨 유형을 말한다<sup>1)</sup>. 소아 및 청소년에서 나타나는 당뇨병의 유형은 대부분이 1형 당뇨병이며 케톤산증과 저혈당이 잘 발생한다<sup>1)</sup>. 발병 평균연령은 11세로 연령별 발병빈도는 10-14세에 가장 높으며, 그 다음으로 5-9세 사이에서 높은 발병률을 나타내고 있다<sup>2)</sup>. 증상으로는 일반적으로 소변으로 많은 당이 빠져나가면서 多飲, 多尿와 체중 감소가 나타난다<sup>3)</sup>. 1형 당뇨병의 치료는 대체적으로 인슐린요법이 필요하며 경구혈당강하제로는 유일하게 Metformin이 승인을 받아 단독요법 및 경구약제 병합요법으로 널리 사용되고 있다<sup>4)</sup>. 소아의 1형 당뇨병은 성인과 달리 급성으로 심한 증상을 동반하는 경우가 흔하고 성인으로의 전환을 겪는 시기이며 당뇨병 합병증의 발병이 처음 시작하는 시기이기도 하므로, 이 시기에는 성인 당뇨병의 치료와는 달리 다양한 심리적, 생리적 변화를 고려한 치료가 필요하다<sup>4)</sup>.

한의학적으로는 당뇨병의 多飲, 多食, 多尿와 같은 증상과 당뇨병에서 나타나는 여러 특징들과 비교해 볼 때, 消渴의 범주에서 생각해 볼 수 있다<sup>5)</sup>. 消渴의 消에는 消穀善饑·消燮津液·消滅耗傷의 뜻이 있고, 渴은 渴而引飲의 뜻을 갖는다<sup>5)</sup>. 消渴은 飲食·情志·房事나 기타의 원인으로 多飲, 多食而瘦, 多尿而數 혹은 混濁或尿晷 등의 증상이 나타나는 病證을 말하며 陰虛燥熱로 體內的 氣血津液이 실조되어 발생하는 일련의 병리적 변화를 지칭한다고 하였다<sup>5)</sup>. 오래되면 陰損及陽해서 陰陽兩虛나 陽虛 위주의 重病에 이른다고 하였는데 이는 만성으로 이어져 많은 합병증을 초래하는 당뇨병과 비슷한 것으로 판단된다.

국내에서도 1형 당뇨병에 대한 한약의 효과를 입증하는 연구는 활발히 진행되고 있으나 소아를 대상으로 시행된 연구가 미비하고 소아에게 나타나는 제 1형 당뇨병에 대한 한의학적 치료 동향을 살펴보고자 본 연구를 시행하였다.

## II. Materials & Methods

### 1. 자료 추출

소아 1형 당뇨병 진단받은 아동에게 한약을 투여한 후의 치료효과를 평가한 임상연구 중에서 무작위 배정 대조군 연구만을 선별하였다. 한약은 모두 경구 복용하는 연구를 선별하였으며 운동요법 혹은 생활관리 등의 치료는 배제하였다. 자료 추출에서 출판년도에 제한은 없었다.

### 2. 문헌검색

검색원으로 영어문헌은 PubMed (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>), 중국어 문헌은 CNKI (<http://acad.cnki.net/kns/default.htm>), 일본어 문헌은 CiNii (<http://ci.nii.ac.jp>), J-STAGE (<http://www.jstage.go.jp>), 한국어 문헌으로는 NDSL (<http://scholar.ndsl.kr>), OASIS (<http://oasis.kiom.re.kr>), 한국전통지식포털 (<http://www.koreantk.com/ktkp2014/>)을 이용하여 검색하였다. 검색은 2019년 5월 3일에 시행하였으며, 전체 기간에서 검색된 문헌 모두 연구대상에 포함하였다. 영어 검색은 P에 'Diabetes Mellitus', 'DM', 'Diabetes' 와 함께 'child', 'children', 'juvenile', 'pediatric'을 검색하였고 I로는 'chinese medicine', 'korean medicine', 'herb medicine', 'herbal medicine', 'traditional medicine'을 검색하였다. 중국어 검색 시에 P의 경우 '糖尿病', '糖尿', '多尿症'과 '儿童', '小儿', '少儿', '幼年'을 함께 검색한 뒤 I에는 '中药', '中西', '中医', '本草', '汤', '丸', '散', '方', '颗粒', '胶囊', '自拟'을 검색하였고 일본어 검색은 P의 경우 영어문헌에서 쓴 검색어와 함께 '糖尿病', '糖尿', '多尿症'과 '少年少女', '児童', '子供'를 포함하여 검색하였고 I의 경우 'herb medicine', 'herbal medicine', 'traditional medicine', 'kampo', '漢方藥', '本草', '汤', '丸', '散', '方', '颗粒', '胶囊', '自拟'을 검색하였다. 마지막으로 한국어 검색에서 P는 '소아 당뇨', '소아 당뇨병' 등을, I는 '한약', '약초', '본초', '탕', '환', '산' 등을 검색하였다.

### 3. 문헌선택

검색 결과 총 CNKI 148개, Pubmed 189개, cinii 0개, J-stage 0개, NDSL 0개, OASIS 0개, KTKP 0개 총 337개의 논문이 검색되었다. 그 중 제목과 초록만 검토하여 35개의 논문으로 추렸으며, 논문 전체 내용을 토대

로 RCT가 아닌 case report 혹은 review 논문 등의 17개 논문을 배제하였고 RCT 중 당뇨병이 아닌 소아당뇨증에 대한 연구 논문 1개와 소아 당뇨 환자가 갖는 다른 증상에 대한 치료 논문 5개, 소아 2형 당뇨병에 대한 논문 2편을 제외하고 총 10편의 논문이 본 연구에 활용되었다 (Fig 1).

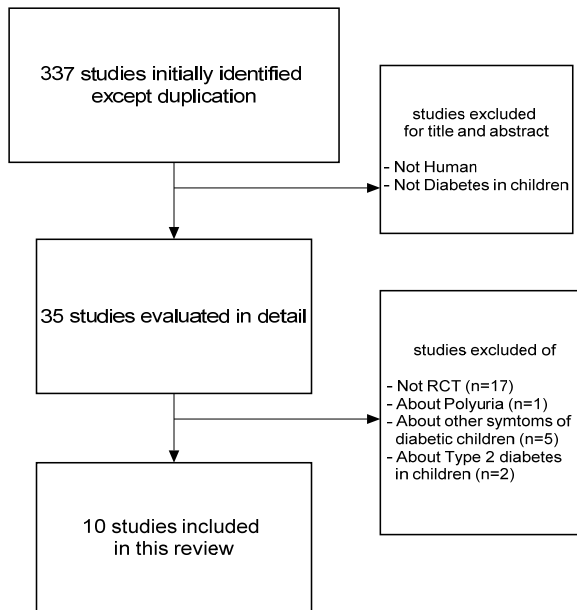


Fig. 1. Flow chart of study selection process

#### 4. 비뚤림 평가

두 명의 독립된 연구자가 최종 10개의 RCT 연구를 대상으로 코크란 비뚤림 위험(Cochrane's Risk of Bias, RoB) 도구를 이용하여 무작위 배정순서 생성, 배정순서 은폐, 참여자와 연구자의 눈가림, 결과 평가자의 눈가림, 불완전한 결과의 처리, 선택적 결과 보고, 잠재적인 다른 비뚤림 위험 총 7가지 항목에 대하여 비뚤림 위험 평가를 한 후 메타분석에 포함하였다.

#### 5. 자료 분석

본 연구에 포함된 모든 연구를 대상으로 그 효과를 종합적으로 분석하기 위하여 Cochrane Software [Review Manager Version 5.3, RevMan 5.3]을 이용하여 메타분석을 수행하였다. 결과값이 이분형 자료인 경우 상대 위험도 (Risk Ratio, RR)와 양측 95% 신뢰구간 (Confidence Interval, CI)을 알아보았고 연속형 변수인 경우 평균차 (Mean Difference, MD) 또는 표준화 평균차 (Standardized Mean Difference, SMD)와 95% 신뢰구

간 (CI)을 알아보았다. 개별 분석에서 이질성은  $I^2$ 를 이용하여 나타내었다.

### III. Result

#### 1. 연도별 분포

선정된 연구들은 2014년부터 2018년까지 발표된 연구들이었다. 각각 2014년도에 1편<sup>6)</sup>, 2015년도 1편<sup>7)</sup>, 2016년 5편<sup>8-12)</sup>, 2017년 2편<sup>13,14)</sup>, 2018년 1편<sup>15)</sup>이었다 (Table 1).

#### 2. 연구 대상자

연구 대상자들은 모두 소아 1형 당뇨병을 대상으로 하였으며 진단기준에 부합하였다. 연구 대상자들은 모두 13세 미만의 소아들이었으며 연구 대상자 수는 최소 46명에서 최대 120명으로 다양하였고, 이 중 100명 이상을 대상으로 한 연구는 2편<sup>6,11)</sup>, 100미만의 연구가 8편<sup>7-10,12-15)</sup>이었다. 이환기간을 명시하지 않은 세편의 연구<sup>8,13,15)</sup>를 제외하고 당뇨 이환기간이 1년 이내부터 3년 이상이 된 환아들까지 다양하였다 (Table 1).

#### 3. 치료 중재

선정된 모든 연구는 대조군에 양약처치를 하고 치료군은 대조군과 동일한 처치에서 한약을 추가 복용하여 비교하는 한약과 양약 병용 치료군과 양약 단독 치료군 비교 연구였다. 또한 모든 연구의 중재에 쓰인 한약은 당약 제제였다. 그 중 4편<sup>6,8,10,11)</sup>의 경우 환아마다 변증시체에 따른 한약을 이용하였는데 이는 중국의 《中藥新藥臨床研究指導原則》에서 消渴病 진단 표준에 근거하여 환아 중 口渴, 尿酸乏力, 尿頻, 脈活細數의 腎陰虧損形 환아와 多飲, 口乾, 脈細數의 肺胃有熱의 津液損傷 환아의 경우로 나누었으며 腎陰虧損形 환아의 경우 六味地黃丸加味方을 활용하였고 肺胃有熱의 환아들의 경우 石膏, 金銀花, 生地黃, 沙蔘, 天花粉 등으로 구성된 淸肺胃熱하며 津液을 보충하는 처방을 활용하였다. 나머지 연구들은 환아들을 변증에 따라 분류하지 않고 각 연구마다 목적에 맞는 한약을 이용하여 치료하였다. 그 중 Hao 등<sup>7)</sup>의 연구와 Xu 등<sup>12)</sup>의 연구에서는 玉液湯이라는 한약을 활용하였고 Luo 등<sup>9)</sup>은 自擬降糖方이라는 처방을, Tong 등<sup>14)</sup>은 滋陰方을,

Table 1. Analysis of Articles (Randomized Controlled Trials; RCTs)

Author (year)	Sample size (T/C)	Duration of Illness	Age(yr)	Treatment Group	Control Group	Duration of treatment	Evaluation Method	Cure rate (%)	Result (Pvalue)
Gao HP <sup>6)</sup> 2014	100 (50/50)	within a year	2-13	1. insulin 1 U/2 g of urine sugar +	2. TCM(depending on pattern identification)	20days x 12months	1.FPG 2.2hPG 3.TER	98	1.T>C* 2.T>C* 3.T>C*
Hao YR <sup>7)</sup> 2015	46 (23/23)	3.1 ± 1.4yr	7.1 ± 1.2 (mean)	1. metform 0.25 g/time, 3times/d, after meal 2. glipizide 5 mg/time, 1time/d, before meal +	3. TCM(Ogaektang)	2months	1.FPG 2.2hPG 3.HbA1c 4.BGCT 5.IRH	NR	1.T>C* 2.T>C* 3.T>C* 4.T>C* 5.T>C*
Li J <sup>8)</sup> 2016	68 (34/34)	3.3 ± 1.3yr	7.2 ± 1.5 (mean)	1. metform 0.25 g/time, 3times/d, after meal 2. glipizide 5 mg/time, 1time/d, before meal +	1. insulin 0.8 U/kg	20days x 12months	1.FPG 2.2hPG 3.HbA1c 4.TER	94.12 76.47	1.T>C* 2.T>C* 3.T>C* 4.T>C*
Luo W <sup>9)</sup> 2016	88 (44/44)	3.2 ± 0.7yr	8.7 ± 0.9 (mean)	1. insulin 0.5-1.0 U/kg • d 3times/d before meal +	2. TCM(Jaunganggaungum)	NR	1.HbA1C 2.2hPG 3.FPG 4.BMI	NR	1.T>C* 2.T>C* 3.T>C* 4. no change
Ma LL <sup>10)</sup> 2016	70 (35/35)	within a year	7.36 ± 3.01 (mean) 7.33 ± 3.03 (mean)	1. insulin(depending on age) +	2. TCM(depending on pattern identification) insulin(depending on age)	3weeks x 3months	1.FPG 2.2hPG 3.TER	91.4 74.3	1.T>C* 2.T>C* 3.T>C*
Shen JB <sup>11)</sup> 2016	120 (60/60)	within a year	7.0 (mean) 7.5 (mean)	1. insulin 1 U/2g blood sugar +	2. TCM(depending on pattern identification)	20days x 12months	1.FPG 2.2hPG 3.TER	98.33 81.66	1.T>C* 2.T>C* 3.T>C*
Xu LY <sup>12)</sup> 2016	80 (40/40)	1.87 ± 0.45yr	6.72 ± 1.27 (mean)	1. metform 0.25 g/time 3times/d after meal 2. glipizide 5 mg/time 1time/d before meal +	3. TCM(Ogaektang)	NR	1.FPG 2.2hPG 3.TER	95 75	1.T>C* 2.T>C* 3.T>C*

Author (year)	Sample size (T/C)	Duration of illness	Age(yr)	Treatment Group		Duration of treatment	Evaluation Method	Cure rate (%)	Result (Pvalue)
				Control Group	Treatment Group				
Jiang DS <sup>[3]</sup> (2017)	72 (36/36)	1.91±0.53yr	7.04 ± 1.45 (mean)	1. metformin 0.25 g/time 3times/d after meal 2. glipizide 5 mg/time 1time/d before meal		NR	1.FPG	97.22	1.T>C*
				2.2hPG	2.T>C*				
				3.HbA1c	3.T>C*				
				4.UP	4.T>C*				
				5.TER	5.T>C*				
Tong D <sup>[4]</sup> (2017)	87 (45/42)	3.9±2.9yr	8.2 ± 4.6 (mean)	1. metformin hydrochloride) 1 T 3times/d 2.glimepiride 2 mg 1time/d		3months	1.FPG	NR	1.T>C*
				2.2hPG	2.T>C*				
				3.HbA1c	3.T>C*				
				4.CRP	4.T>C*				
				5.IL-2	5.T>C				
				6.IL-4	6.T>C*				
				7.IL-10	7.T>C*				
				8.IFN-γ	8.T>C				
				9.BGCT	9.T>C*				
				10.IRH	10.T>C*				
Zhao Y <sup>[5]</sup> (2018)	60 (30/30)	NR	NR	1.insulin(depending on age) + 2. TCM		NR	1.FPG	93.33	1.T>C*
				2.2hPG	2.T>C*				
				3.HbA1c	3.T>C*				
				4.UP	4.T>C*				
				5.TER	5.T>C*				

BGCT: Blood Glucose Compliance Time, BMI: Body Mass Index, C: Control, CRP: C-reactive protein, FPG: Fast Plasma Glucose, HbA1c: Glycosylated Hemoglobin Type A1C, IFN-γ: Interferon-γ, IL-2, IL-4, IL-10: Interleukin-2,4,10, IRH: Incidence Rate of Hypoglycemia, NR: Not Reported, T: Treatment, TCM : Traditional chinese medicine, TER: Total Effect Rate, UP: Urine Protein, 2hPG: 2-hours Postload Glucose level  
\*P<0.05

나머지 Jiang과 Zhao 등<sup>13,15)</sup>은 降糖方이라는 처방을 활용하였다. 각 연구에 쓰인 한약 구성에 대한 내용은 Table 2에 나타내었다. 각 연구에 활용된 처방 구성 약제의 빈도 분석은 Table 3에 나타내었다. 결과적으로 生地黃이 총 9번으로 가장 많이 사용되었고, 그 다음으로 砂仁, 天花粉이 8회, 五味子が 7회로 다음을 차지하였으며 山茱萸, 丹蔘, 黃芪, 葛根이 6개로 다음을 차지하였다. 또한 본초학 각론을 기준으로 포함된 약제들을 작용별로 분류하여 누적 빈도수를 분석하여 Table 4에 나타내었다. 그 중 Hao<sup>7)</sup>, Xu<sup>12)</sup>, Jiang<sup>13)</sup>, Zhang 등<sup>15)</sup>에서 사용된 鬼箭羽와 Jiang<sup>13)</sup>, Zhang 등<sup>15)</sup>에서 사용된 骨膽草는 본초학에 명시되지 않아 약성 분류에서 제외하였다. 清熱瀉火藥이 17번으로 가장 많이 활용되었고, 그 이외에 15번으로 清熱涼血藥, 補氣藥, 補陰藥이 활용되었으며 다음으로 澀精縮尿止帶藥이 13번 활용되었다. 양약 치료로는 10개의 연구 중 7개의 연구<sup>6,8-11,13,15)</sup>에서 인슐린이 사용되었고 나머지 연구에서는 경구용 혈당강하제로 조절하였다. 연구 기간을 기재하지 않은 4편<sup>9,12,13,15)</sup>의 논문을 제외하고 각 논문의 연구 기간은 최소 2달부터 최대 1년까지 다양하였다.

#### 4. 연구 평가 및 효과

치료 후 결과에 대한 평가로 10편의 연구 중 7편<sup>6,8,10-13,15)</sup>의 논문에서 전체 총유효율을 측정하였다. 각 연구마다 총 유효율을 계산한 방법은 다소 차이가 있었으나 대체적으로 환아에게 나타나는 多飲, 多食, 多尿 등으로 표현되는 증상의 소실 정도와 공복혈당 (Fast Plasma Glucose, FPG), 식후 2시간 혈당 (2-hour Postload Glucose, 2hPG), 당화 혈색소 (Glycosylated Hemoglobin, Type A1C, HbA1c)와 같은 혈당 상태를 반영하는 수치의 감소 등을 평가하여 치료 후 증상이 전부 소실 혹은 호전되고 혈당 수치가 정상으로 되거나 혹은 치료 전보다 감소하였을 경우 유효로 판단하여 총 유효율을 계산하였다. 총유효율을 평가한 모든 연구에서는 P value를 이용하여 평가하였고 모두 치료군의 총유효율이 대조군보다 통계적으로 유의하게 높았다 ( $p < 0.05$ ).

모든 논문에서는 공통적으로 FPG와 2hPG 수치를 측정하였고 본 연구에 포함된 모든 연구에서 한약과 양약 병용 치료군이 대조군보다 더 효과적으로 FPG와 2hPG가 감소했으며 모두 통계적으로 유의하였다 ( $p < 0.05$ ).

또한 각 연구들에서는 FPG와 2hPG 외에 추가적으

로 다양한 평가지표를 사용하여 유의성을 평가하였다. Hao 등<sup>7)</sup>의 연구에서는 FPG와 2hPG 외에 HbA1c와 정상혈당도달시간, 저혈당발생률을 추가적으로 측정하였다. 모든 항목에서 치료군이 대조군보다 통계적으로 유의하게 더 효과적으로 개선되었다 ( $p < 0.05$ ). Li 등<sup>8)</sup>의 연구에서는 HbA1c와 신체질량지수 (Body Mass Index, BMI)를 측정하였는데 HbA1c는 치료군이 대조군에 비해 통계적으로 유의하게 더 효과적으로 감소했고 BMI는 두 군 모두 치료 전후 큰 차이를 보이지 않았다. Xu 등<sup>12)</sup>의 연구에서도 치료 전후 HbA1c를 추가적으로 측정하였는데 이 역시 치료군이 더 효과적으로 감소했다 ( $P < 0.05$ ). Tong 등<sup>14)</sup>의 연구에서는 다른 연구와 달리 이례적으로 FPG, 2hPG, HbA1c 외에 CRP, IL-2, IL-4, IL-10, IFN- $\gamma$ , 혈당도달시간, 저혈당발생률을 측정하였으며 IL-2와 IFN- $\gamma$ 를 제외한 나머지 모든 항목에서 치료군이 대조군보다 더 효과적으로 개선되었다 ( $p < 0.05$ ). IL-2와 IFN- $\gamma$ 는 치료 전보다 개선되었으나 통계적으로 유의하지 않았다. Jiang 등<sup>13)</sup>과 Zhang 등<sup>15)</sup>의 연구에서는 FPG, 2hPG 외에 동일하게 HbA1c와 뇨단백을 측정하였는데 두 연구 모두 각 항목들에서 치료군이 대조군보다 더 효과적으로 개선되었다 ( $p < 0.05$ ).

#### 5. 개별연구의 비뚤림 평가

선정된 10편의 논문을 Cochrane Risk of Bias Criteria를 적용하여 비뚤림 위험 평가를 시행하였다. 무작위 배정순서 생성에서 5편의 논문<sup>6,9,10,13,15)</sup>은 난수표를 이용하여 무작위 배정하여 Low Risk로 분류하였고, 3편의 논문<sup>8,11,12)</sup>에서는 무작위 배정에 대한 어떠한 언급도 하지 않아 High Risk로 분류하였으며 나머지 2편의 경우 방법에 대한 내용을 기재하지 않아 Unclear Risk로 분류하였다. 배정 은닉 항목과 실험자와 평가자 눈가림 부분에 대해서는 대부분의 논문에서 특별한 언급이 없어 모두 Unclear Risk로 평가하였다. 불충분한 결과 변수에서는 결측치 수를 확인할 수 없었던 2편의 논문<sup>7,14)</sup>에서 Unclear Risk로 평가하였고 그 외 논문에서는 결측치가 없어 Low Risk로 평가하였다. 선택적 결과보고에서는 1편의 논문<sup>12)</sup>에서 치료 전 수치를 기재하지 않아 High Risk로 평가하였고 그 외에 나머지 논문에서는 프로토콜은 없었으나 계획했던 모든 평가항목들의 결과가 보고되어 Low Risk로 평가하였다. 그 외 잠재적인 다른 비뚤림에서 모든 논문이 치료군과 대조군

간에 성별, 연령, 이환기간 및 치료 전 FPG, 2hPG 등의 항목에서 큰 차이가 없어 서로 비교 가능하다고 판단되어 모두 low risk로 평가하였다 (Fig. 2, Fig. 3)

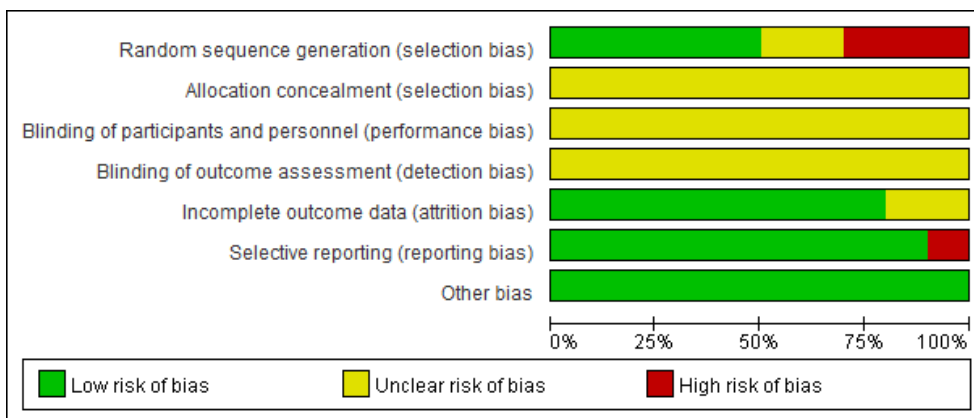


Fig. 2. Risk of bias graph.

	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding of participants and personnel (performance bias)	Blinding of outcome assessment (detection bias)	Incomplete outcome data (attrition bias)	Selective reporting (reporting bias)	Other bias
2014 Gao	+	?	?	?	+	+	+
2015 Hao	?	?	?	?	?	+	+
2016 Li	-	?	?	?	+	+	+
2016 Luo	+	?	?	?	+	+	+
2016 Ma	+	?	?	?	+	+	+
2016 Shen	-	?	?	?	+	+	+
2016 Xu	-	?	?	?	+	-	+
2017 Jiang	+	?	?	?	+	+	+
2017 Tong	?	?	?	?	?	+	+
2018 Zhao	+	?	?	?	+	+	+

Fig. 3. Risk of bias summary

6. 메타분석

① 공복혈당 비교 (n=10, Fig. 4)

소아 당뇨병에 한약과 양약 병용 치료와 양약 단독 치료의 FPG 수치에 대한 메타분석을 시행한 결과 치료군이 대조군보다 평균적으로 -1.56 mmol/L 더 낮추었으며 통계적으로 유의하였다 (95% CI: -1.71, -1.40, P<0.00001). 문헌간의 이질성은 I<sup>2</sup>=88%으로 중등도 이상으로 나타났다.

② 식후 2시간 혈당 비교 (n=10, Fig. 5)

소아 당뇨병의 한약과 양약 병용 치료와 양약 단독 치

료의 2hPG 수치에 메타분석을 시행한 결과 치료군이 대조군보다 평균적으로 -1.94 mmol/L 더 낮추는 것으로 나타났으며 통계적으로 유의하였다 (95% CI: -2.19, -1.69, P<0.00001). 문헌간의 이질성은 I<sup>2</sup>=79%으로 중등도 이상으로 나타났다.

③ 총유효율 비교 (n=7, Fig 6)

총 유효율을 평가한 논문은 7개로 해당 논문들을 메타분석 한 결과 소아당뇨에 한약과 양약의 병용치료는 양약 단독치료보다 총유효율이 1.21배 (95% CI: 1.14, 1.29, p<0.00001) 더 높았으며 통계적으로 유의하였고 I<sup>2</sup>=0%으로 문헌간의 이질성은 높지 않았다.

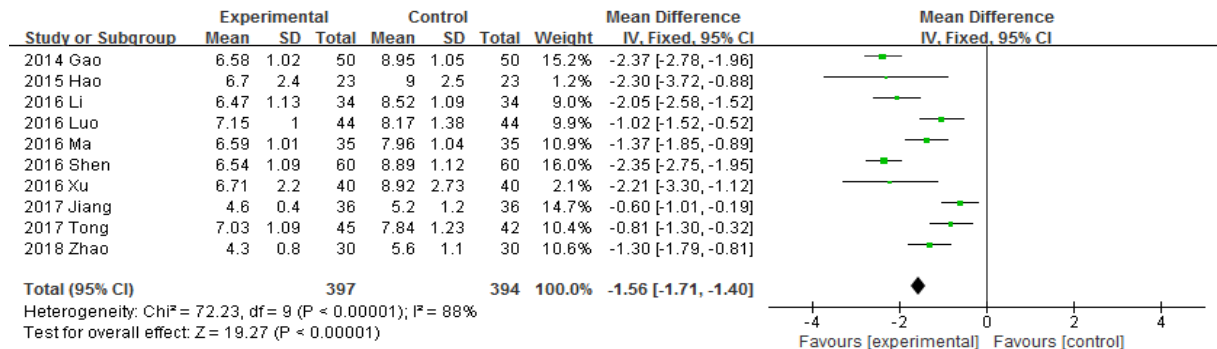


Fig. 4. Results of meta-analysis for the fast plasma glucose (FPG)

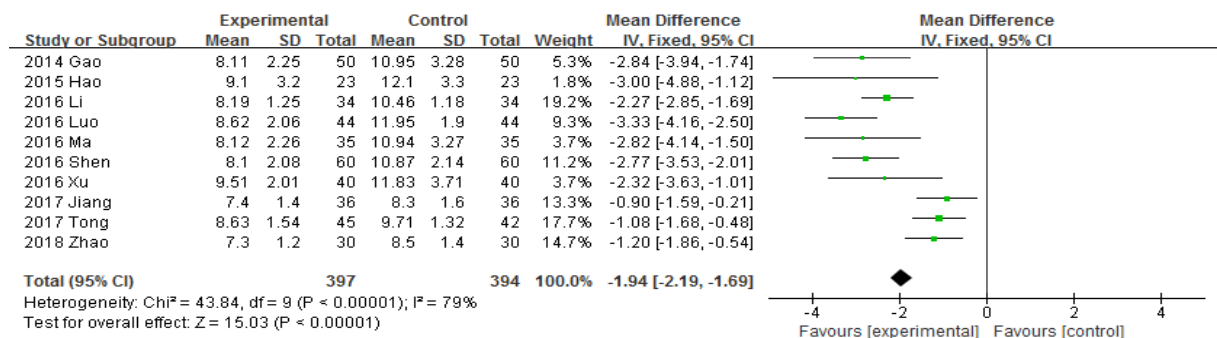


Fig. 5. Results of meta-analysis for the 2-hours postload glucose level (2hPG)

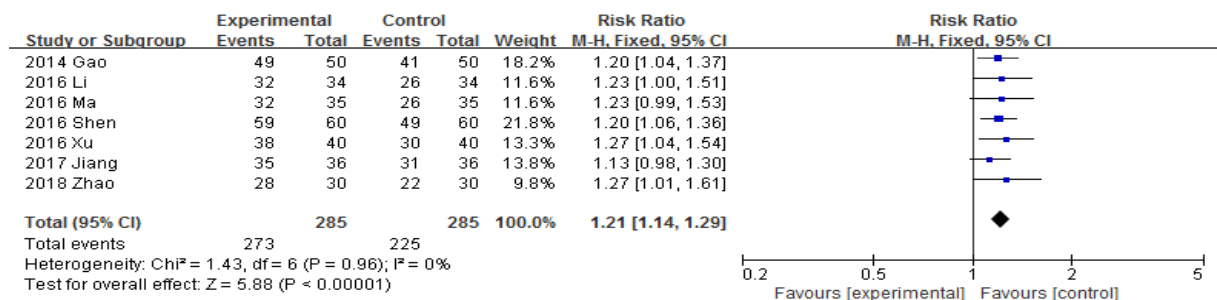


Fig. 6. Results of meta-analysis for the total effective rate (TER)



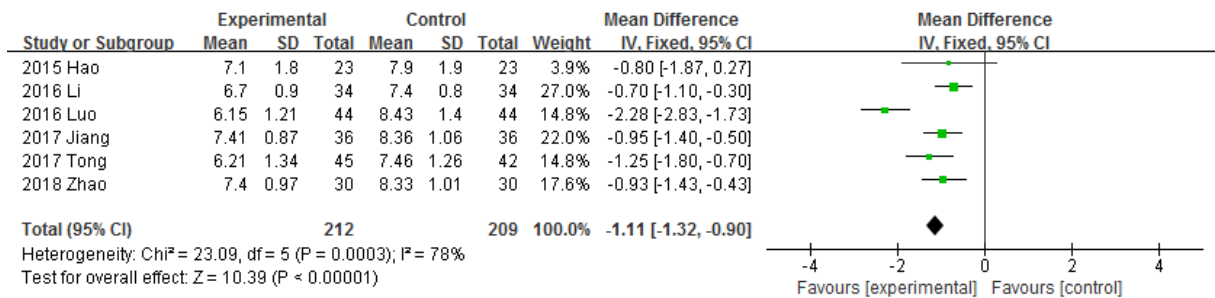


Fig. 7. Results of meta-analysis for the HbA1c

④ HbA1c 비교 (n=6 Fig. 7)

HbA1c를 평가한 6개의 논문에서 메타분석을 시행한 결과 한약 병용치료군에서 대조군보다 평균적으로 -1.11% 더 낮추는 것으로 나타났으며 통계적으로 유의하였다 (95% CI: -1.32, -0.90, P<0.00001). 하지만 I<sup>2</sup>=78%으로 문헌간의 이질성은 중등도 이상을 보였다.

IV. Discussion

당뇨병이란 인슐린의 분비 또는 인슐린 기능의 장애로 당, 단백질과 지질 대사의 장애가 발생하는 대사 질환을 말한다<sup>1)</sup>. 당뇨병은 유형에 따라 2가지로 분류되는데 그 중 1형 당뇨병이란 췌장의 섬세포가 파괴되어 인슐린 생성이 저하되어 인슐린 분비에 장애가 생겨 발생한 당뇨 유형을 말하며 파괴의 원인이 자가면역반응인 1a와 특발성인 1b로 나눈다<sup>1,3)</sup>. 소아기와 청소년기에 발생하는 당뇨병은 대개 1형 당뇨병으로서 유전적 성향, 자가면역 질환, 전격적인 베타세포의 파괴, 심한 인슐린 결핍을 동반하며, 케톤산증의 위험 때문에 즉각적인 인슐린의 공급이 필요하다<sup>3)</sup>. 1형 당뇨병은 췌장 세포가 파괴되어 나타나기 시작하는데 파괴가 진행되면 남아있는 베타세포의 기능에 따라 처음에는 식후 혈당이 정상인에 비하여 높아지다가 결국 공복 혈당까지 올라가는 상태가 되며, 이 후 남아있는 베타세포의 기능만으로도 혈당이 어느 정도 잘 조절되다 결국 모든 베타세포가 파괴되는 과정을 거치게 된다<sup>3)</sup>. 발병 평균연령은 11세로 연령별 발병빈도는 10-14세가 가장 높으며, 그 다음으로 5-9세 사이에서 높은 발병률을 나타내고 있다<sup>2)</sup>. 증상은 소변으로 과다한 양의 포도당이 배출되면서 야뇨를 동반한 다뇨와 칼로리 소실이

나타나고, 보상 작용으로 多飲과 多食이 나타나지만, 결국 소실되는 양을 모두 보충할 수 없어 체중 감소가 발생한다<sup>1)</sup>. 케톤산증이 1형 당뇨병의 초기 증상으로 나타나는 경우가 전체 환자의 20-40%이다<sup>1)</sup>.

당뇨병의 진단은 多飲, 多尿, 多食, 체중 감소 등의 증상이 있으면서 채혈 시간에 관계없이 혈장 혈당이 200 mg/dL 이상이면 바로 진단할 수 있다<sup>1)</sup>. 상기 증상이 없으면서 8시간 공복 후 혈장 혈당이 126 mg/dL (7 mmol/L) 이상이거나, 당부하 (1.75 g/kg, 최대 75 g당 섭취) 후 2시간째 혈장 혈당이 200 mg/dL 이상이거나, 당화혈색소가 6.5% 이상인 경우에도 당뇨병으로 진단할 수 있다<sup>1)</sup>. 또한 1형 당뇨병의 진단은 당뇨병의 진단기준을 만족하면서, 임상양상과 자가 항체 양성, c-peptide의 감소 등의 소견을 종합해서 고려해야 한다<sup>17)</sup>.

청소년기 당뇨병 치료의 목표는 성인기에서와 같이 고혈당의 증상을 없애고, 미세혈관 합병증 및 심혈관계 합병증을 예방할 수 있는 적절한 혈당 조절 수치를 달성하는 것이다<sup>4)</sup>. 제 1형 당뇨병의 경우 대체적으로 인슐린요법이 필요하며 경구혈당강하제로는 Metformin이 유일하게 승인을 받은 약제로 단독요법 및 경구약제 병합요법으로 널리 사용되고 있다<sup>4)</sup>. Metformin을 중심으로 하는 경구약제 단독요법에도 혈당 조절 범위에 도달하지 않는 경우, 4-8주 간격으로 용량을 증량하다가 적극적으로 조기 병합요법 및 조기 인슐린 추가요법을 고려하는 것이 일반적이다<sup>4)</sup>.

소아 당뇨의 경우 성인과 달리 심한 증상을 동반하는 경우가 많고 성인으로 성장하는 시기이며 당뇨병 합병증이 처음 발병하는 시기이기도 하므로, 이 시기에는 성인 당뇨병의 치료와는 달리 다양한 심리적, 생리적 변화를 고려한 치료가 필요하다<sup>4)</sup>.

한의학에서는 당뇨병의 多飲, 多食, 多尿와 같은 증상과 당뇨병에서 나타나는 여러 특징들과 비교해 볼 때, 消渴의 범주에서 생각할 수 있을 것이라 판단된다<sup>5)</sup>.

消渴의 消에는 消穀善饑·消燥津液·消滅耗傷의 뜻이 있고, 渴에는 渴而引飲의 뜻이 있다<sup>9)</sup>. 消渴은 飲食·情志·房事나 기타의 원인으로 多飲, 多食而瘦, 多尿而數 혹은 混濁或尿恬 등의 증상이 나타나는 病證으로 陰虛燥熱로 體內的 氣血津液이 실조되어 발생하는 일련의 병리적 변화를 지칭한다고 하였다<sup>9)</sup>. 초기의 病機는 陰津虧耗, 燥熱偏盛이 특징으로 陰虛爲本 燥熱爲標이며, 陰虛燥熱로 시작하여 오래되면 陰損及陽해서 陰陽兩虛나 陽虛 위주의 重病에 이른다고 하였는데 이는 만성으로 이어져 많은 합병증을 초래하는 당뇨병과 비슷한 것으로 판단된다<sup>9)</sup>.

소아는 성인과 생리적, 병리적 차이가 존재하나 한의학 문헌에서 소아만을 대상으로 하는 당뇨 치료에 대한 자료가 부족하다. 이에 저자는 다음과 같은 환아의 상태에서 한의학적 치료가 어떤 의미를 가지고 도움을 주고 있는지 치료 동향을 살펴보고 소아 당뇨에 있어서 한의학적 의미와 접근 방법을 연구해 보고자 하였다.

다양한 해외 및 국내 문헌 검색사이트를 통해 소아 1형 당뇨에 대해 한의학적 치료를 시행한 연구들을 조사하였다. 소아 당뇨로 진단하고 한약을 투여한 후 치료효과를 평가한 임상연구 중 무작위 배정 대조군 연구만을 선별하였다. 한약은 모두 경구 복용하는 연구를 선별하였으며 자료 추출에서 출판년도에 제한을 두지 않았다. 다양한 데이터베이스를 통하여 검색하였으나, 선정된 연구는 모두 중국에서 진행된 것이었다.

선정된 연구들의 연도별 분포를 살펴보면 2014년부터 꾸준히 연구가 진행되어왔으며, 2016년에 진행된 연구가 10편 중 5편<sup>8,12)</sup>으로 가장 많아 2016년도에 소아 당뇨에 대한 연구가 많이 이루어졌다는 것을 알 수 있었다. 연구 대상자 수는 100명 이상을 대상으로 한 연구가 전체 10편 중 2편<sup>6,11)</sup>이었으며 당뇨 환자의 이환 기간은 1년 이내부터 3년 이상이 된 환아들까지 다양하였다.

선정된 연구는 모두 치료군과 대조군 2그룹으로 이루어진 연구였으며 모든 연구는 대조군에 양약처치를 하고 치료군은 대조군과 동일한 양약 처치에서 한약을 추가 복용하여 비교하는 연구였다. 모든 연구의 중재에 쓰인 한약은 모두 탕약 제제였으며 각 연구에 쓰인 한약 구성에 대한 내용은 표로 나타내었다 (Table 2). 그 중 4편의 연구<sup>6,8,10,11)</sup>에서는 환자마다 변증시체에 따른 한약을 이용하였는데 이는 중국의 《中藥新藥臨床研究指導原則》에서 消渴病 진단 표준에 근거하여

환아 중 口渴, 尿酸乏力, 尿頻, 脈活細數의 腎陰虧損形 환아와 多飲, 口乾, 脈細數의 肺胃有熱의 津液損傷 환아의 경우로 나누었으며 腎陰虧損形 환아의 경우 六味地黃丸加味方을 활용하였고 肺胃有熱의 환아들의 경우 石膏, 金銀花, 生地黃, 沙蔘, 天花粉 등으로 구성된 淸肺胃熱하며 津液을 보충하는 처방을 활용하였다.

나머지 연구들은 환아의 변증에 따라 분류하지 않고 각 연구에서 목적에 맞는 한약을 이용하여 치료하였다. 그 중 Hao 등<sup>7)</sup>의 연구와 Xu 등<sup>12)</sup>의 연구에서는 소아 당뇨를 陰虛燥熱의 상태로 보고 補陰하고 活血祛瘀하는 玉液湯이라는 한약을 활용하였으며 Luo 등<sup>9)</sup>의 연구 또한 陰虛燥熱로 傷津하여 肺胃熱이 있다고 판단하여 自擬降糖飲이라는 처방을 활용하였다. Jiang과 Zhao 등<sup>13,15)</sup>의 연구에서는 益氣養陰 活血하는 降糖方을, 마지막으로 Tong 등<sup>14)</sup>에서는 陰虛火旺으로 판단하여 滋陰方을 처방하였다. 위의 처방들을 살펴보면 공통적으로 소아 당뇨는 陰虛로 인한 火가 생긴 것으로 판단하여 補陰의 치료가 기본이 되었고 연구마다 陰虛熱을 꺼주거나 陰虛熱로 인한 병리적 瘀血을 풀어주는 치료 혹은 補氣하는 등의 목적을 가지고 있었다.

각 연구에서 활용된 처방의 구성 약제들을 빈도 분석 한 결과와 본초학 각론을 기준으로 연구에 포함된 약제들을 작용별로 분류하여 누적 빈도수를 분석한 결과를 표로 나타내었다 (Table 3, 4). 生地黃이 총 9번으로 가장 많이 사용되었고, 그 다음으로 砂仁, 天花粉이 8회, 五味子が 7회로 다용되었다. 생지황은 玄蔘科에 속한 다년생 본초인 지황 (*Rehmannia glutinosa Liboschit*)의 뿌리로서 性은 寒하고 味는 甘苦하며 心, 肝, 腎으로 歸經한다<sup>6)</sup>. 효능은 열을 내리고 혈액을 식히며 진액을 생성하여 갈증을 멈추게 하는 작용이 있다<sup>6)</sup>. 실제 Kim 등<sup>18)</sup>의 연구에서 streptozotocin (STZ)을 투여하여 고혈당이 유발된 생쥐에 生地黃 전탕액을 투여하여 대조군보다 혈당 수치가 더 감소했고 당내성 검사에서도 더 우수한 결과를 보여주었으며 실제로 췌장섬을 회복시키는 효과가 있다고 보고하였다. 약재의 본초학<sup>6)</sup>에 나온 성질 분류에서는 淸熱瀉火藥이 17번으로 가장 많이 활용되었고, 그 이외에 15번으로 淸熱涼血藥, 補氣藥, 補陰藥이 활용되었으며 다음으로 澀精縮尿止帶藥이 13번 활용되었다. 약물 작용별 분류에서 淸熱瀉火藥의 빈도가 높았는데 실제 Choi 등의 연구<sup>9)</sup>에서도 당뇨에 사용되는 처방에서 淸熱瀉火의 약재 빈도가 높았으며 해당 약제들이 당뇨에 유의한 효과를 가져온다고

Tabel 2. Constituent of Herbal Medicine of Treatment Group

First Author (Year)	Herbal medicine
Gao HP <sup>6)</sup> (2014)	1) deficiency of Kidney yin - modified yugmijihwanghwan (六味地黃丸加減) <i>Rebmanniae Radix</i> (生地黃), <i>Amomi Fructus</i> (砂仁), <i>Rebmanniae Radix Preparata</i> (熟地黃), <i>Corni Fructus</i> (山茱萸), <i>Moutan Cortex Radicis</i> (牡丹皮), <i>Alismatis Rhizoma</i> (澤瀉), <i>Hoelen</i> (茯苓), <i>Schisandrae Frutis</i> (五味子) 2) Heat on Pulmonary and lung, Deficiency of body fluid <i>Gypsum</i> (石膏), <i>Lonicerae</i> (金銀花), <i>Rebmanniae Radix</i> (生地黃), <i>Adenophorae Radix</i> (沙蔘), <i>Liriopsis Tuber</i> (麥門冬), <i>Polygonati Odorati Rhizoma</i> (玉竹), <i>Glycyrrhizae Radix</i> (甘草), <i>Amomi Fructus</i> (砂仁), <i>Trichosanthis Radix</i> (天花粉), <i>Coptidis Rhizoma</i> (黃連), <i>Anemarrhenae Rhizoma</i> (知母)
Hao YR <sup>7)</sup> (2015)	<b>Ogaektang (玉液湯)</b> <i>Alviae Miltiorrhizae Radix</i> (丹蔘), <i>Astragali Radix</i> (黃芪), <i>Puerariae Radix</i> (葛根), <i>Schisandrae Frutis</i> (五味子), <i>Dioscoreae Rhizoma</i> (山藥), <i>Galli Stomachichum Corium</i> (鷄內金), <i>Trichosanthis Radix</i> (天花粉), <i>Euonymus Alatus</i> (鬼箭羽)
LI J <sup>8)</sup> (2016)	1) deficiency of Kidney yin - modified yugmijihwanghwan (六味地黃丸加減) <i>Rebmanniae Radix</i> (生地黃), <i>Amomi Fructus</i> (砂仁), <i>Rebmanniae Radix Preparata</i> (熟地黃), <i>Corni Fructus</i> (山茱萸), <i>Moutan Cortex Radicis</i> (牡丹皮), <i>Alismatis Rhizoma</i> (澤瀉), <i>Hoelen</i> (茯苓), <i>Schisandrae Frutis</i> (五味子) 2) Heat on Pulmonary and lung, Deficiency of body fluid <i>Gypsum</i> (石膏), <i>Lonicerae</i> (金銀花), <i>Rebmanniae Radix</i> (生地黃), <i>Adenophorae Radix</i> (沙蔘), <i>Liriopsis Tuber</i> (麥門冬), <i>Polygonati Odorati Rhizoma</i> (玉竹), <i>Glycyrrhizae Radix</i> (甘草), <i>Amomi Fructus</i> (砂仁), <i>Trichosanthis Radix</i> (天花粉), <i>Coptidis Rhizoma</i> (黃連), <i>Anemarrhenae Rhizoma</i> (知母)
Luo W <sup>9)</sup> (2016)	<b>Jauigangdangeum (自擬降糖飲)</b> <i>Alviae Miltiorrhizae Radix</i> (丹蔘), <i>Astragali Radix</i> (黃芪), <i>Puerariae Radix</i> (葛根), <i>Dioscoreae Rhizoma</i> (山藥), <i>Mori Cortex Radicis</i> (桑白皮), <i>Ginseng Radix</i> (人蔘), <i>Polygonati Rhizoma</i> (黃精), <i>Scrophulariae</i> (玄蔘), <i>Dioscoreae Rhizoma</i> (山藥), <i>Rebmanniae Radix</i> (生地黃), <i>Corni Fructus</i> (山茱萸), <i>Coptidis Rhizoma</i> (黃連),
Ma LL <sup>10)</sup> (2016)	1) deficiency of Kidney yin - modified yugmijihwanghwan (六味地黃丸加減) <i>Rebmanniae Radix</i> (生地黃), <i>Amomi Fructus</i> (砂仁), <i>Rebmanniae Radix Preparata</i> (熟地黃), <i>Corni Fructus</i> (山茱萸), <i>Moutan Cortex Radicis</i> (牡丹皮), <i>Alismatis Rhizoma</i> (澤瀉), <i>Hoelen</i> (茯苓), <i>Schisandrae Frutis</i> (五味子) 2) Heat on Pulmonary and lung, Deficiency of body fluid <i>Gypsum</i> (石膏), <i>Lonicerae</i> (金銀花), <i>Rebmanniae Radix</i> (生地黃), <i>Adenophorae Radix</i> (沙蔘), <i>Liriopsis Tuber</i> (麥門冬), <i>Polygonati Odorati Rhizoma</i> (玉竹), <i>Glycyrrhizae Radix</i> (甘草), <i>Amomi Fructus</i> (砂仁), <i>Trichosanthis Radix</i> (天花粉), <i>Coptidis Rhizoma</i> (黃連), <i>Anemarrhenae Rhizoma</i> (知母)
Shen JB <sup>11)</sup> (2016)	1) deficiency of Kidney yin - modified yugmijihwanghwan (六味地黃丸加減) <i>Rebmanniae Radix</i> (生地黃), <i>Amomi Fructus</i> (砂仁), <i>Rebmanniae Radix Preparata</i> (熟地黃), <i>Corni Fructus</i> (山茱萸), <i>Moutan Cortex Radicis</i> (牡丹皮), <i>Alismatis Rhizoma</i> (澤瀉), <i>Hoelen</i> (茯苓), <i>Schisandrae Frutis</i> (五味子) 2) Heat on Pulmonary and lung, Deficiency of body fluid <i>Gypsum</i> (石膏), <i>Lonicerae</i> (金銀花), <i>Rebmanniae Radix</i> (生地黃), <i>Adenophorae Radix</i> (沙蔘), <i>Liriopsis Tuber</i> (麥門冬), <i>Polygonati Odorati Rhizoma</i> (玉竹), <i>Glycyrrhizae Radix</i> (甘草), <i>Amomi Fructus</i> (砂仁), <i>Trichosanthis Radix</i> (天花粉), <i>Coptidis Rhizoma</i> (黃連), <i>Anemarrhenae Rhizoma</i> (知母)
Xu LY <sup>12)</sup> (2016)	<b>Ogaektang (玉液湯)</b> <i>Alviae Miltiorrhizae Radix</i> (丹蔘), <i>Astragali Radix</i> (黃芪), <i>Puerariae Radix</i> (葛根), <i>Schisandrae Frutis</i> (五味子), <i>Dioscoreae Rhizoma</i> (山藥), <i>Galli Stomachichum Corium</i> (鷄內金), <i>Trichosanthis Radix</i> (天花粉), <i>Euonymus Alatus</i> (鬼箭羽)
Jiang DS <sup>13)</sup> (2017)	<b>Gangdangbang (降糖方)</b> <i>Alviae Miltiorrhizae Radix</i> (丹蔘), <i>Astragali Radix</i> (黃芪), <i>Caraganae Radix</i> (骨騰草), <i>Trichosanthis Radix</i> (天花粉), <i>Polygonati Rhizoma</i> (黃精), <i>Puerariae Radix</i> (葛根), <i>Rhei Rhizoma</i> (大黃), <i>Euonymus Alatus</i> (鬼箭羽)
Tong D <sup>14)</sup> (2017)	<b>Jaeumbang (滋陰方)</b> <i>Alviae Miltiorrhizae Radix</i> (丹蔘), <i>Astragali Radix</i> (黃芪), <i>Puerariae Radix</i> (葛根), <i>Dioscoreae Rhizoma</i> (山藥), <i>Corni Fructus</i> (山茱萸), <i>Moutan Cortex Radicis</i> (牡丹皮), <i>Rebmanniae Radix Preparata</i> (熟地黃), <i>Schisandrae Frutis</i> (五味子), <i>Anemarrhenae Rhizoma</i> (知母), <i>Citri Pericarpium</i> (陳皮), <i>Zizyphi Spinosae Semen</i> (酸棗仁)
Zhao Y <sup>15)</sup> (2018)	<i>Alviae Miltiorrhizae Radix</i> (丹蔘), <i>Astragali Radix</i> (黃芪), <i>Caraganae Radix</i> (骨騰草), <i>Trichosanthis Radix</i> (天花粉), <i>Polygonati Rhizoma</i> (黃精), <i>Puerariae Radix</i> (葛根), <i>Rhei Rhizoma</i> (大黃), <i>Euonymus Alatus</i> (鬼箭羽)

보고하였다. 또한 본 연구에서 淸熱瀉火와 淸熱涼血藥에서 많은 비중을 차지한 生地黃, 天花粉 등의 약재들은 모두 補陰의 효과를 겸한 약재들이다. 13번의 높은 비율을 차지한 澀精縮尿止帶藥의 五味子와 山茱萸 역

시 腎陰을 收斂시키는 효과를 갖는다. 상기 결과를 토대로 소아 1형 당뇨병의 경우 陰虛燥熱의 상태가 대부분이며, 이 때 淸熱補陰의 치료가 효과가 있을 것이라 사료된다. 국내의 당뇨병에 관한 여러 연구 중에서도 고

혈당 白鼠에게 실제로 진액을 보충하고 열을 내리는 淸熱補陰의 치료로 유의한 효과를 나타낸 연구가 있었으며<sup>20)</sup>, 또한 Baek 등<sup>21)</sup>의 연구에서는 당뇨는 주로 陰虛燥熱로 나타나 진액을 보충하고 열을 내리는 淸熱補陰의 치료가 쓰인다고 보고하였다. 그러나 처방 중 변증시치하여 처방하는 경우 한 연구에서 2가지의 변증에 사용된 약재를 다 포함하여 빈도 계산에서 오류가 있었던 부분과 한의학의 처방에서 중요하게 여겨지는 君臣佐使의 약물 중요도를 고려하지 않은 한계가 있어 더 많은 연구가 필요할 것으로 사료된다.

치료 후 결과에 대한 평가로 모든 논문에서 공통적으로 환자의 FPG와 2hPG를 측정하여 평가하였다. 본 연구에 포함된 모든 연구에서 한약과 양약 병용 치료군이 치료 후 FPG와 2hPG 수치의 감소에서 대조군보다 통계적으로 유의하게 효과적이었다 (p<0.05).

10편의 연구 중 7편의 논문<sup>6,8,10-13,15)</sup>에서 전체 총유효율을 측정하였다. 각 연구마다 총 유효율을 계산한 방법은 다소 차이가 있었으나 대체적으로 환자에게 나타나는 증상의 소실 정도와 FPG, 2hPG 등의 혈당 수치 감소 효과 등을 평가하여 총유효율을 계산하였다. 모

Table 3. Frequency of Medical Herbs Composing Herbal Medicine

Frequency	Herb
9	<i>Rebmanniae Radix</i> (生地黃)
8	<i>Amomi Fructus</i> (砂仁), <i>Trichosanthis Radix</i> (天花粉)
7	<i>Schisandrae Frutus</i> (五味子)
6	<i>Corni Fructus</i> (山茱萸), <i>Alviae Miltiorrhizae Radix</i> (丹蔘), <i>Astragali Radix</i> (黃芪), <i>Puerariae Radix</i> (葛根)
5	<i>Rebmanniae Radix Preparata</i> (熟地黃), <i>Moutan Cortex Radicis</i> (牡丹皮), <i>Coptidis Rhizoma</i> (黃連), <i>Anemarrhenae Rhizoma</i> (知母)
4	<i>Alismatis Rhizoma</i> (澤瀉), <i>Hoelen</i> (茯苓), <i>Gypsum</i> (石膏), <i>Lonicerae</i> (金銀花), <i>Glycyrrhizae Radix</i> (甘草), <i>Adenophorae Radix</i> (沙蔘), <i>Liriodopsis Tuber</i> (麥門冬), <i>Polygonati Odorati Rhizoma</i> (玉竹), <i>Dioscoreae Rhizoma</i> (山藥), <i>Euonymus Alatus</i> (鬼箭羽)
3	<i>Polygonati Rhizoma</i> (黃精)
2	<i>Rhei Rhizoma</i> (大黃), <i>Galli Stomachichum Corium</i> (鷄內金), <i>Caraganae Radix</i> (骨膽草)
1	<i>Ginseng Radix</i> (人蔘), <i>Mori Cortex Radidus</i> (桑白皮), <i>Scrophulariae</i> (玄蔘), <i>Citri Pericarpium</i> (陳皮), <i>Zizyphi Spinosaes Semen</i> (酸棗仁),

Table 4. Classification of Medical Herbs Composing Herbal Medicine

	Classification	Number of Herbs	Cumulative fequency
Clearing heat medicine (淸熱藥)	Eliminating intense internal heat medicine (淸熱瀉火藥)	3	17
	Eliminating heat and relieving toxicity medicine (淸熱解毒藥)	1	4
	Eliminating pathogenic heat from blood medicine (淸熱涼血藥)	3	15
Tonic medicine (補益藥)	Eliminating heat and dampness medicine (淸熱燥濕藥)	1	5
	qi tonic medicine (補氣藥)	4	15
	yin tonic medicine (補陰藥)	4	15
	blood tonic medicine (補血藥)	1	5
	Astringing spontaneous emission or leukorrhagia and Reducing excessive urination medicine (澀精縮尿止帶藥)	2	13
	Draining water and wetting medicine (利水滲濕藥)	2	8
	Resolving dampness with aroma medicine (芳香化濕藥)	1	8
	Activating blood resolving stasis medicine (活血祛瘀藥)	1	6
	Diaphoretic wind-heat medicine (發散風熱藥)	1	6
	Offensive purgative medicine (瀉下藥)	1	2
	Digestive (消食藥)	1	2
	Regulating the flow of qi medicine (理氣藥)	1	1
	Stopping cough relieving dyspnea medicine (止咳平喘藥)	1	1
	Spirit-calming medicine (安神藥)	1	1

두 치료군의 총유효율이 대조군보다 통계적으로 유의하게 높았다 ( $p < 0.05$ ). 총유효율에서는 환아가 불편함을 느끼는 증상 에 대한 평가가 포함되었다는 점에서 그 의의가 있으며 상기 결과가 양약 단독 치료보다 한약과의 병용치료가 환자의 증상을 더 효과적으로 개선했다는 것을 보여주었다. 상기 결과를 토대로 한약 병용 투여가 당뇨 환자의 삶의 질에 많은 도움을 줄 수 있을 것으로 판단된다.

각 연구들에서는 FPG와 2hPG 외에 추가적으로 다양한 평가지표를 사용하여 유의성을 평가하였는데 6편의 논문<sup>7-9,13-15)</sup>에서 HbA1c를 추가적으로 측정하였고 그 결과 모든 논문에서 한약 병용 치료군이 장기간의 혈당 상태를 반영하는 HbA1c를 대조군보다 더 효과적으로 감소시켰다 ( $p < 0.05$ ). Tong 등<sup>14)</sup>의 연구에서는 CRP 수치와 다른 면역 조절인자 수치의 개선이 치료군에서 더 효과적으로 나타났는데 이와 같은 결과로 미루어 한약의 면역조절 개선의 효과도 고려할 수 있을 것으로 보이며 실제로 Tong 등<sup>14)</sup>의 연구에서도 한약 치료가 Th1과 Th2를 조절하여 면역조절에 관여한다고 보고하였다. 또한 2편의 논문<sup>7,14)</sup>에서 소아 1형 당뇨병에서 빈번하게 발생하는 저혈당에 대한 평가가 이루어졌으며 치료군이 대조군보다 저혈당 발생 위험이 낮았으며 통계적으로 유의하였다 ( $p < 0.05$ ). 두 편의 논문 외에 다른 논문들에서도 실제 수치를 언급하지는 않았으나 한약의 병용 투여가 저혈당 발생 위험을 낮추어 안전성의 측면에서 대조군보다 더 효과적이라고 보고하였다. 위의 결과를 종합해보면 소아 1형 당뇨병에서 한약의 병용 투여는 양약의 치료 효과를 증대하고 저혈당과 같은 부작용은 감소시키며, 또한 소아 환자의 임상 증상을 현저하게 소실하여 소아 1형 당뇨병에 있어서 한약의 임상적 활용가치가 충분히 있을 것이라 사료된다.

본 연구에 포함된 모든 연구에 대해서 FPG, 2hPG, HbA1c, 총유효율에 대한 메타분석을 시행하였다. 한약과 양약 병용 요법은 양약 단독 치료보다 FPG를 평균적으로 -1.56 mmol/L 더 낮추는 효과를 가져왔고 2hPG의 경우에도 대조군보다 -1.94 mmol/L 더 낮추는 것으로 나타났으며 이 결과는 통계적으로 유의하였다 ( $p < 0.00001$ ). 상기 결과를 토대로 소아 1형 당뇨병에 있어서 한약의 병용 요법이 혈당 수치 감소에 유의한 효과를 나타낼 것이라 사료된다. 또한 HbA1c를 평가한 6개의 논문을 메타분석한 결과 치료군이 대조군보다 -1.11% 더 감소시키는 것으로 나타났으며 이 또한

통계적으로 유의하였다 ( $p < 0.00001$ ). 전체 논문 중 7개의 논문에서 총유효율 평가가 이루어졌으며 메타분석을 시행한 결과 치료군에서 대조군보다 1.21배 더 유효한 결과를 나타내었으며 통계적으로 유의한 결과였다 ( $p < 0.00001$ ).

연구의 비뚤림 평가에서는 몇몇의 논문에서 난수표를 이용하여 선택 비뚤림을 낮추었고, 대부분의 논문에서 계획했던 평가항목들에 대한 결과값을 모두 보고 하여 선택적 결과보고에 대한 비뚤림도 낮아 좋게 평가되었으나 이 외에 다른 평가 항목들에 대해서는 대부분의 연구에서 관련 내용이 구체적으로 언급되지 않아 논문의 질을 제대로 평가할 수 없었던 한계가 있었다.

본 연구를 통해 소아 1형 당뇨병에 한약의 병용 요법은 환아에게 있어서 혈당 수치를 개선하고 증상 조절에도 큰 도움을 줄 수 있을 것이라 사료되나 1형 당뇨병의 경우 밀월기, 악화기, 완전 당뇨병기로 이행되는 과정을 거치는데 본 연구에 활용된 모든 논문에서 당뇨병의 경과과정과 관련된 특별한 언급이 없어 당뇨병 중 어느 시기에 한약이 효과적으로 작용하였는지 알 수 없었던 한계가 있었다. 또한 선정된 연구의 질평가에서 연구의 질이 높지 않아 평가가 되지 못했던 아쉬움이 있다. 다양한 데이터베이스를 검색하였음에도 불구하고 활용된 연구가 모두 중국에서 시행되었다는 점과 국내에서는 소아 당뇨병과 관련된 연구가 미비했다는 점에서 국내에서 소아 당뇨병에 한약치료의 적극적인 활용과 연구들이 필요할 것으로 사료된다.

## V. Acknowledgement

이 논문은 2017년도 정부 (미래창조과학부)의 재원으로 한국연구재단의 지원을 받아 수행된 연구임 (NRF-2017R1C1B2011669).

## VI. Conclusion

다양한 데이터베이스를 검색하여 소아 1형 당뇨병의 한약치료에 대한 무작위 배정 대조군 연구 10편을 분석하여 다음과 같은 결과를 가져왔다.

- 10편의 연구 모두 한약과 양약 병합 투여군과 양약 단독 치료군을 비교하는 비교 대조 연구였다.
- 치료군에 쓰인 한약에서 가장 많은 빈도로 사용된 약재는 生地黃이었으며 砂仁, 天花粉이 그 다음으로 다용되었고, 五味子が 그 다음을 차지하였다. 해당 약재들을 분석한 결과 清熱瀉火藥과 補陰하는 약재의 비율이 높았다.
- 소아 당뇨의 치료 평가 항목으로 임상 증상을 포함하는 총유효율과 혈당 수치를 반영하는 FPG, 2hPG, HbA1c 등이 측정되었고 모든 연구에서 치료군이 대조군보다 통계적으로 유의하게 효과적으로 개선되었다.
- 메타분석 결과 한약과 양약 병합 요법은 양약 단독 치료보다 통계적으로 유의하게 FPG는 -1.56 mmol/L 더 낮추었으며, 2hPG는 -1.94 mmol/L 더 낮추는 것으로 나타났다.
- HbA1c를 평가한 논문을 메타분석한 결과 대조군보다 -1.11% 더 감소시키는 것으로 나타났으며 통계적으로 유의하게 효과적이었다.
- 총유효율에 대해 메타분석을 시행한 결과 한약 병용 치료군에서 대조군보다 1.21배 더 유효한 결과를 나타내었으며 통계적으로 유의한 결과였다.
- 총 2편의 연구에서 안전성 평가라 할 수 있는 저혈당 발생률에 대한 평가가 이루어졌으며 한약 병용 투여가 1형 당뇨에서 잦은 빈도로 나타나는 저혈당의 발생률을 통계적으로 유의하게 낮춘다고 보고하였다.

## VII. References

- Ann HS, Shin HY. Hongchangui pediatrics. Seoul: Mirae N. 2016;1053-61
- Institute for Korea Diabetes. Diabetes management guidelines. Seoul; Korea Diabetes Association; 2006:6-7, 474-5
- Shin CH. Type 1 diabetes mellitus. Korean J Pediatr. 2002;45(10):1181-91
- Lee YN, Choi SH. Pharmacotherapy of adolescents with diabetes. Diabetes Metab J. 2011;12(4):211-4
- Department of Nephro-urology of College of Korean Medicine, Korea. Nephro-urology. Seoul: Koonja Publishing co. 2017:84-91
- Gao HP. Clinical observation on treatment of children with early diabetes with combination of chinese traditional and western medicine. Medical Innovation of China. 2014;11(22):134-6
- Hao YR. Efficacy of integrative treatment of children with diabetes. China Health Standard Management. 2015;6(18):153-4
- Li J, Chen GP. Traditional chinese and western medicine treatment of type 1 diabetes mellitus in children and its effect on blood glucose. Chinese Archives of Traditional Chinese Medicine. 2016;35(10):2491-3
- Luo W. Treatment of 44 children with type 1 diabetes with gangdangeum combined with western medicine. Shaanxi J of Chinese Traditional Medicine. 2016;37(10):1299-300
- Ma LL. Comprehensive treatment for pediatric diabetes. Diabetes New World. 2016;19(2):13-5
- Shen JB. Clinical study on the effect of traditional chinese medicine in the treatment of early childhood diabetes. Diabetes New World. 2016;19(17):129-30
- Xu LY. The clinical effect of combined traditional chinese and western medicine treatment of diabetes in children. Diabetes New World. 2016;19(7):74-5
- Jiang DS. Clinical study on the treatment of diabetes in children with integrated traditional chinese and western medicine. Acta Chinese Medicine. 2017;32(229):946-9
- Tong D, Zhang WH. Study on the clinical effect of using nourishing-yin recipe in the treatment of children with diabetes mellitus. J of Sichuan of Traditional Chinese Medicine. 2017;35(11):154-6
- Zhao Y, Du ZE. Clinical study of integrated chinese and western medicine for treatment of pediatric diabetes. Doctor. 2018(Z1):24,36
- Compilation Committee of Herbology. Herbology. Seoul: Yungrimsa. 2010:231-2
- Kim HK. Diagnosis and glycemic control of type 1 diabetes. Diabetes Metab J. 2015;16(2):101-7
- Kim JS. Effect of *rhemanniae radix* on the hyperglycemic mice induced with streptozotocin. J Korean Soc Food Sci Nutr. 2004;33(7):1133-8
- Choi HY, Jung TY, Seo BI, Kim JD, Park DI. The

- effect of several herbal medicines which appear frequently as the effects of hypoglycemia in streptozotocin-induced diabetic rats. *Kor J Herbology*. 2003;18(2);121-7
20. Choi WS, Yoon KM, Lee YK, Kang SB. Effects of daeboeum-hwan aqueous extracts on streptozotocin-induced rat diabetes and related complications. *Korean J. Orient. Int. Med.* 2009;30(4):858-79
21. Baek JH, Kang SB. The effects of saengjingamrotang and saengjingamrotang plus radix trichosanthis in streptozotocin induced hyperglycemic rats. *Society of Preventive Korean Medicine*. 1999;2(1):83-100