

오적산 병용투여가 혈당강하 치료를 받고 있는 제2형 당뇨병 환자의 혈당에 미치는 영향

이민승¹, 정수민¹, 오승현¹, 이한영¹, 임형근¹, 안영민^{1,2}, 안세영^{1,2}, 이병철^{1,2}

¹경희대학교 대학원 임상한의학과, ²경희대학교 한의과대학 부속병원 신장내분비내과교실

A Retrospective Study on the Effect of the Co-Administration of *Ojeok-san* and Hypoglycemic Agents on Blood Glucose Levels in Type 2 Diabetes Mellitus

Min-seong Lee¹, Su-min Jeong¹, Seung-hyun Oh¹, Han-young Lee¹,

Hyung-geun Leem¹, Young-min Ahn^{1,2}, Se-young Ahn^{1,2}, Byung-cheol Lee^{1,2}

¹Dept. of Clinical Korean Medicine, Graduate School, Kyung Hee University

²Dept. of Nephrology and Endocrinology, College of Korean Medicine, Kyung Hee University

ABSTRACT

Objective: This study was conducted to investigate the hypoglycemic effect and safety of *Ojeok-san* in patients with type 2 Diabetes Mellitus.

Methods: We investigated type 2 diabetes mellitus patients at Kyung-Hee University Korean Medical Hospital who were administered *Ojeok-san* for at least one day between January 2012 and September 2020, basal characteristics and laboratory tests were reviewed retrospectively. The hypoglycemic effect of *Ojeok-san* was assessed by comparing fasting blood sugar (FBS) and two hours post-prandial plasma glucose (PP2) levels from before and after taking *Ojeok-san*. Subgroup analyses were conducted according to baseline hypoglycemic treatments and glycated hemoglobin levels (< or ≥6.5%). The safety of *Ojeok-san* was assessed by comparing levels of aspartate aminotransferase, alanine aminotransferase, γ-glutamyl transferase, blood urea nitrogen, and creatinine.

Results: After *Ojeok-san* administration, FBS and PP2 were significantly reduced to an average of 14.33 mg/dL and 27.67 mg/dL respectively. In the subgroup analysis, PP2 in patients receiving metformin mono therapy was significantly reduced to 28.67 mg/dL, and those receiving a dual therapy of metformin and DPP-4 inhibitor, it was significantly reduced to 32.33 mg/dL. In patients with glycated hemoglobin of lower than 6.5%, FBS was significantly reduced to 12.20 mg/dL, and both FBS and PP2 were significantly reduced, to 15.50 mg/dL and 40.00 mg/dL, respectively, in those with glycated hemoglobin levels of more than 6.5%. The safety profile showed no significant difference after *Ojeok-san* administration.

Conclusions: *Ojeok-san* has significant hypoglycemic effects in patients with type 2 diabetes mellitus who are also taking hypoglycemic agents.

Key words: *Ojeok-san*, type 2 diabetes mellitus, blood glucose level

1. 서론

· 투고일: 2021.02.26, 심사일: 2021.04.16, 게재확정일: 2021.04.16
· 교신저자: 이병철 서울시 동대문구 경희대로23
경희대학교 한방병원 신장내분비내과학교실
TEL: 02-958-9155 FAX: 02-958-9104
E-mail: hydrolee@korea.com

한국에서 당뇨병 유병률은 1971년 30세 이상 성인의 1.5%에서 2019년 14.5%로 크게 증가했고, 특히 2019년 65세 이상 인구의 29.0%가 이환되어 노

인 인구에서 높은 유병률을 보인다¹. 당뇨병 유병률은 향후 계속 증가하여 2030년에는 약 430만 명에 이를 것으로 추산된다².

2017년 한방의료이용 및 한약소비 실태조사에 따르면 60세 이상에서 90.6%가 한방의료를 이용한 경험이 있었으며, 60세 이상의 90.9%에서 향후 한방의료를 이용할 의향이 있다고 답하였다³. 당뇨병의 유병률 또한 노인 인구에서 높기 때문에 한방의료를 이용하는 당뇨병 환자의 비율 또한 증가할 것으로 생각된다.

당뇨병은 인슐린 저항성과 인슐린 분비능 감소 등의 병리적 변화로 생기는 대사 질환으로, 여러 가지 합병증을 동반하며 관상동맥질환, 중풍(뇌졸중), 말초동맥질환, 심근병증, 심부전 등의 심혈관계 질환과 말초혈관질환이 대표적이다. 특히 당뇨병 환자의 가장 흔한 사망원인인 심혈관계 질환의 발생률은 당뇨병 환자는 정상인에 비해 남자는 2-3배, 여자는 3-5배 높아 당뇨병의 관리는 사회적인 문제로 대두되고 있다². 이러한 합병증의 예방을 위해 당뇨병 초기부터 엄격한 혈당관리가 권고되고 있으며, 생활요법, 경구혈당강하제의 사용, 인슐린 요법이 당뇨병의 치료에 사용되고 있다². 그럼에도 불구하고 표준치료를 통해 제2형 당뇨병의 일반적인 혈당 조절 목표인 당화혈색소 6.5% 미만으로 관리되는 당뇨병 환자의 비율은 28.3%에 불과해⁴ 병용할 수 있는 새로운 치료법에 대한 필요성이 부각되고 있다.

오적산은 주증으로 感傷風寒 頭身痛 四肢逆冷 胸腹作統 嘔瀉 或 傷冷生食 등을 치료한다고 알려져 있으며⁵, 건강보험심사평가원의 2019년 급여의약품청구현황에서 청구금액의 21.9%로 1순위를 차지하여 국민 건강보험 한약제제 중 가장 활용 빈도가 높은 처방이다⁶. 오적산에 대한 연구 또한 다수 이루어져 오적산의 안정성, 소염, 해열, 진통 효과, 항고지혈증 효과, 자궁근종세포 사멸 효과 등

이 보고되어 있으며⁷, 최근에는 고지혈증과 비만 등의 대사질환에 대한 오적산의 효과가 보고되고 있다^{8,9}. 따라서 대표적인 대사질환인 당뇨에 대한 오적산의 혈당강하 효과 역시 기대되나, 그에 대한 오적산의 연구는 부족한 실정이다.

이에 본 연구에서는 2012년 1월 1일부터 2020년 09월 30일까지 경희대학교 부속 한방병원에 입원하여 오적산을 투여한 제2형 당뇨병 환자의 투여 전후의 혈당 변화를 후향적으로 관찰하여 보고하는 바이다.

II. 연구대상 및 방법

1. 연구대상

2012년 1월 1일부터 2020년 09월 30일까지 경희대학교 부속 한방병원에 최소 1일 이상 입원하여 치료받은 19세 이상의 당뇨병 환자 중 입원 기간 동안 경희대학교 부속 한방병원에서 사용하는 오적산을 1일 이상 복용한 환자들을 대상으로 하였으며, 진단명에 제7차 한국표준질병사인분류 상 제2형 당뇨병에 해당하는 모든 코드인 E11에 해당하는 질병 코드를 포함하였다. 오적산은 경희대학교 부속 한방병원에서 사용하는 오적산 산제인 한신오적산과 오체산으로 제한하였다. 한신오적산은 한국신약에서 생산한 한방의료보험용 산제이며, 오체산은 제일약품의 오적산 혼합생약의 건조엑스 산제이다(Table 1).

대상자들 중 간 기능과 신 기능에 대한 평가를 포함하는 혈액검사를 오적산 복용 전후 시점으로 부터 7일 이내에 시행한 대상자만을 포함하였으며, 오적산 복용 전후 1일 동안 공복혈당 및 식후 2시간 혈당을 포함해 하루 2회 이상 혈당 측정기록이 있는 경우만을 포함하였다. 또한 오적산을 복용한 기간 중 혈당에 즉각적인 영향을 끼칠 수 있는 전신성 스테로이드 약물을 사용한 경우는 배제하였다.

Table 1. Composition of *Ojeok-san*

Herbal name	Botanical name	Weights (g)		Ratio
		Hanshin <i>Ojeok-san</i>	Oche-san Granule (<i>Ojeok-san</i>)	
蒼朮	<i>Atractylodis Rhizoma</i>	2.67		3.0
麻黃	<i>Ephedrae Herba</i>	0.67		1.0
陳皮	<i>Citri Unshius Pericarpium</i>	1.33		2.0
厚朴	<i>Magnoliae Cortex</i>	0.53		1.0
桔梗	<i>Platycodonis Radix</i>	1.07		1.0
枳殼	<i>Aurantii Fructus Immaturus</i>	1.07		-
當歸	<i>Angelicae Gigantis Radix</i>	1.07		2.0
乾薑	<i>Zingiberis Rhizoma</i>	0.53		-
芍藥	<i>Paeoniae Radix</i>	1.07		1.0
茯苓	<i>Poria Sclerotium</i>	0.21		2.0
白芷	<i>Angelicae Dahuricae Radix</i>	0.93		1.0
川芎	<i>Cnidii Rhizoma</i>	0.93		1.0
半夏	<i>Pinelliae Tuber</i>	0.93		2.0
肉桂	<i>Cinnamomi Cortex</i>	0.19		1.0
甘草	<i>Glycyrrhizae Radix et Rhizoma</i>	0.8		1.0
生薑	<i>Zingiberis Rhizoma Recens</i>	0.47		1.0
枳實	<i>Ponciri Fructus Immaturus</i>	-		1.0
大棗	<i>Zizyphi Fructus</i>	-		1.0
Total (g)		13.05		7.5

2. 연구방법

선정기준에 해당하는 연구대상을 조사하기 위해 의무기록팀에 정보를 요청하였으며, 처방전달시스템(Order Communication System, OCS)과 전자의무기록(Electronic Medical Records, EMR)상의 의무기록을 후향적으로 조사하여 인구 통계학적 정보(나이, 성별, 키, 체중)과 주진단명, 과거력, 당뇨병 진단 시점, 약물 복용력, 처방내역, 각종 검사 결과에 대한 정보를 수집하였다.

오적산의 복용이 혈당에 미치는 효과를 알아보기 위해 복용 시작 1일 전과 복용 종료일의 공복혈당 수치와 식후 2시간 혈당 수치의 평균값을 각각 비교하였다. 혈당은 경희대학교 한방병원 병동에서 사용하는 자가혈당측정기로 손가락 끝의 모세혈관 혈액을 채취하여 측정된 값으로, 혈당기록지를 통해 정보를 수집하였다. 해당 일의 혈당기록이 없는

경우는 복용 시작일 또는 복용 종료 1일 후의 혈당 수치를 사용하였다. 하위 집단 분석은 경구혈당강하제의 종류 및 요법에 따라, 그리고 제2형 당뇨병 환자의 일반적인 혈당조절 목표가 당화혈색소 6.5% 미만임을 활용해 당화혈색소 6.5%이상과 미만의 그룹으로 나누어 시행하였다. 대상자들 중 상기한 지표들에 대한 부분적 기록만 있는 경우 그 지표에 한해 제한적 분석을 시행하였다.

오적산 복용의 안전성을 알아보기 위해 오적산 복용 시작일과 복용 시작 7일 이전일 사이, 오적산 복용 종료일과 복용 종료 7일 이후일 사이에 시행된 혈액 검사를 전후 비교하였으며, Aspartic aminotransferase(AST), Alanine aminotransferase (ALT), γ -glutamyltransferase (GGT), Blood Urea Nitrogen(BUN), Creatinine(Cr) 수치를 사용하였다.

3. 통계 처리

통계는 GraphPadPrism ver.5(Graphpad software, Inc., San Diego, USA)을 사용하여, 정규분포 여부에 따라 Paired t-test 혹은 Wilcoxon signed rank test를 사용하였다. 연구대상자들의 일반적 특성 및 검사결과는 평균±표준편차(Mean±S.D.)로 표시하였고, 소수점 셋째 자리에서 반올림하였다. 양방검정유의도(Two-tailed p-value)는 신뢰도 95%에서 P-value가 <0.05일 때를 기준으로 하였다.

4. 연구 윤리

본 연구는 경희대학교 한방병원의 기관생명윤리 위원회(Institutional Review Board, IRB)의 승인을 받았다(KHMC 2021-02-002).

III. 결 과

1. 연구대상의 일반적 특성

2012년 1월 1일부터 2020년 09월 30일까지 경희대학교 부속 한방병원에 입원하여 오적산을 1일 이상 복용한 제2형 당뇨병 환자는 총 19명이었다(Fig. 1). 대상자들의 나이의 평균값은 68.0±13.58세, 성별간 분포는 남자 4명(21%), 여자 15명(79%)으로 여자의 비율이 높았다. 대상자들의 평균 신장은 160.3±9.42 cm였으며, 평균 체중은 65.46±11.39 kg로 평균 체질량지수는 25.45±3.65 kg/m²이었다. 대상자들의 오적산 평균 복용기간은 13.00±14.33일이었으며, 대상자 총 19명중 10명의 대상자들은 입원치료 시작과 동시에 오적산 복용을 하였고, 그중 4명은 퇴원일까지 오적산 복용을 지속하였다. 대상자들은 입원기간 중 한약치료, 침구치료, 당뇨 식이요법 등의 치료를 받았다. 대상자들의 기저질환에는 고혈압 14명(74%), 고지혈증 12명(63%), 뇌혈관질환 5명(26%), 협심증 1명(5%), 감상선기능저하증 2명(11%)이 있었다. 대상자들 모두 부진단명으로 제2형 당뇨병에 해당하는 모든 코드인 E11에 해당하는 질병코드를 갖고 있었으며, 대상자들의 당뇨병

평균 이환기간은 11.31±10.52 년이었고, 평균 당화혈색소는 6.79±0.71 %였다(Table 2).

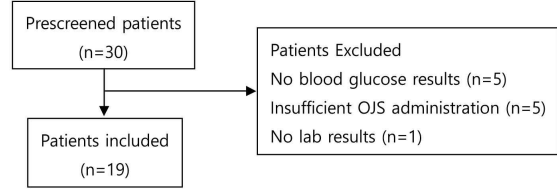


Fig. 1. Flow chart of selection process.

n : number, OJS : *Ojeok-san*

Table 2. Baseline Characteristics of Participants

Characteristics (n=19)		Value
Age (years)		68.00±13.58
Sex (No.)	Male	4
	Female	15
Height (cm)		160.3±9.423
Weight (kg)		65.46±11.39
BMI (kg/m ²)		25.45±3.650
Duration taking OJS (days)		13.00±14.33
Co-morbidity (No.)	Hypertension	14
	Hyperlipidemia	12
	CVA	5
	Angina	1
	Hypothyroidism	2
Characteristics of diabetes	Duration (years) (n=16)	11.31±10.52
	Glycated hemoglobin (%) (n=16)	6.794±0.7122

No. : number, OJS : *Ojeok-san*, CVA : cerebrovascular accident

2. 오적산 복용 현황 및 병용 약물 분석

모든 대상자들은 오적산 복용 전부터 혈당 강하를 위한 양방적 치료를 받고 있었다. 모든 환자들이 경구 혈당강하제를 복용하고 있었으며(19명), 그 중 인슐린을 병용하는 환자는 2명(11%)이었다. 경구 혈당강하제의 종류는 메트포르민이 18명(95%)으로 가장 많았고, DPP-4 억제제가 10명(53%), 설

폰요소제가 6명(31.6%), 티아졸리딘디온이 1명(5%)이었다. 경구 혈당강화제 단독요법은 4명(21%)이었으며, 약물의 종류는 메트포르민 이 3명(16%), 설폰요소제가 1명(5%)이 있었다. 2제 병합요법은 10명(53%)으로, 메트포르민과 DPP-4 억제제가 7명(37%)으로 가장 많았으며, 그 외에 메트포르민과

설폰요소제 병합요법이 3명(16%)있었다. 3제 병합요법은 3명(16%)이 있었으며, 메트포르민과 DPP-4 억제제와 설폰요소제 병합요법 2명(11%), 메트포르민과 DPP-4 억제제와 티아졸리딘디온 병합요법이 1명(5%)이었다. 인슐린 요법을 사용하는 대상자는 2명은 모두 메트포르민을 함께 복용하였다(Table 3).

Table 3. Hypoglycemic Treatment of Participants

Hypoglycemic treatment	No. of oral agent	Type of oral agent	Value (No.)
Non-insulin (n=17)	1 (mono therapy) (n=4)	Metformin	3
		SU	1
	2 (dual therapy) (n=10)	Metformin+DPP-4i	7
		Metformin+SU	3
	3 (triple therapy) (n=3)	Metformin+DPP-4i+SU	2
Metformin+DPP-4i+TZD		1	
Insulin (n=2)	1 (n=2)	Metformin	2

No. : number, DPP-4i : Dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, SU : Surfonylurea, TZD : Thiazolidinediones

3. 오적산 복용 전후 혈당 수치 변화

대상자들의 공복혈당의 평균은 오적산 복용 전 127.3±20.51 mg/dL에서 복용 후 113.0±13.39 mg/dL로 14.33±16.68 mg/dL 만큼 통계적으로 유의하게 감소하였다(95% CI(Confidence interval), 6.036-22.63 mg/dL; p=0.0020).

식후 2시간 혈당의 평균은 오적산 복용 전 196.1±31.61 mg/dL에서 복용 후 168.4±31.31 mg/dL로 27.67±34.96 mg/dL 만큼 통계적으로 유의하게 감소하였다(95% CI, 10.28-45.05 mg/dL; p=0.0037)(Table 4, Fig 2).

Table 4. Comparison of Blood Glucose before and After administration of *Ojeok-san* with Hypoglycemic Agents

	Before	After	p-value
FBS (mg/dL) (n=18)	127.3±20.51	113.0±13.39	0.0020**
PP2 (mg/dL) (n=18)	196.1±31.61	168.4±31.31	0.0037**

FBS : fasting blood sugar, PP2 : 2 hours post-prandial plasma glucose

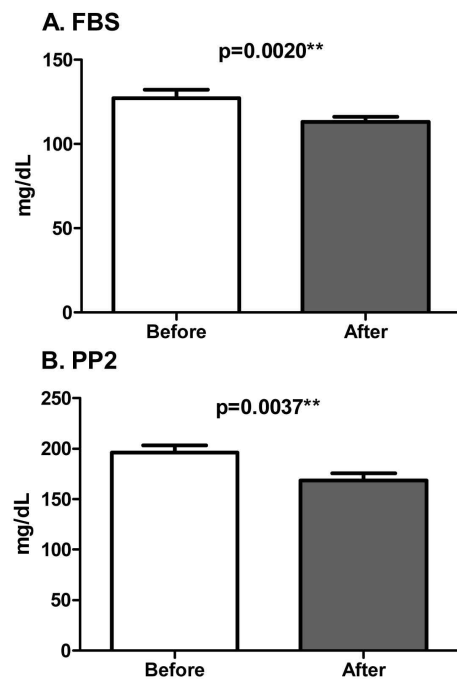


Fig 2. Change in blood glucose before and after co-administration of *Ojeok-san* and hypoglycemic agents.

FBS : fasting blood sugar, PP2 : 2 hours post-prandial plasma glucose

단독요법으로 메트포르민을 복용하는 대상자들의 평균 공복혈당은 오적산 복용 전 118.3 ± 17.93 mg/dL에서 복용 후 104.0 ± 4.58 mg/dL로 평균 14.33 ± 13.58 mg/dL 감소하였다($p > 0.05$)(Fig 3A). 메트포르민 단독요법을 사용하는 대상자들의 평균 식후 2시간 혈당은 오적산 복용 전 175.0 ± 16.52 mg/dL에서 복용 후 146.3 ± 17.24 mg/dL로, 평균 28.67 ± 4.509 mg/dL 감소하였으며 통계적으로 유의하였다(95% CI, 17.46 - 39.87 mg/dL; $p = 0.0081$)(Fig 3B). 설폰요소제 단독요법을 사용하는 대상자는 1명이었으며, 공복혈당은 159 mg/dL에서 134 mg/dL로 25 mg/dL 감소하였고, 식후 2시간 혈당은 249 mg/dL에서 184 mg/dL로 65 mg/dL 감소하였다. 2제 병합요법 중 메트포르민과 DPP-4 억제제를 사용하는 대상자들의 평균 공복혈당은 오적산 복용 전 117.2 ± 23.67 mg/dL에서 복용 후 116.2 ± 13.56 mg/dL로, 평균 1.00 ± 15.47 mg/dL 감소하였다($p > 0.05$)(Fig 3C). 메트포르민과 DPP-4 억제제를 사용하는 대상자들의 평균 식후 2시간 혈당은 191.2 ± 18.13 mg/dL에서 158.8 ± 22.86 mg/dL로 평균 32.33 ± 25.24 mg/dL 만큼 통계적으로 유의하게 감소하였다(95% CI, 5.841 - 58.83 mg/dL; $p = 0.0257$)(Fig 3D). 2제 병합요법 중 메트포르민과 설폰요소제를 사용하는 대상자들의 평균 공복혈당은 오적산 복용 전 146.7 ± 12.70 mg/dL에서 복용 후 121.0 ± 7.94 mg/dL로, 평균 25.67 ± 17.04 mg/dL 만큼 감소하였다($p > 0.05$). 2제 병합요법으로 메트포르민과 설폰요소제를 사용하는 대상자들의 평균 식후 2시간 혈당은 228.7 ± 27.54 mg/dL에서 167.0 ± 48.88 mg/dL로 평균 61.67 ± 50.72 mg/dL 감소하였다($p > 0.05$). 3제 병합요법으로 메트포르민, DPP-4 억제제, 설폰요소제를 사용하는 대상자들의 평균 공복혈당은 오적산 복용 전 133.5 ± 2.12 mg/dL에서 복용 후 118.5 ± 0.71 mg/dL로 감소하였고, 평균 식후 2시간 혈당은 171.5 ± 38.89 mg/dL에서 185.0 ± 15.56 mg/dL로 증가하였으나, 대상자 수의 부족으로 p-value를 구할 수 없어 통계적으로 유의하지 않았다. 3제 병합요법으로 메트포르민, DPP-4 억제제, 티아졸

리딘디온을 복용하는 대상자는 1명으로, 오적산 복용 전 공복혈당은 127 mg/dL에서 105 mg/dL로 22 mg/dL 감소하였으며, 식후 2시간 혈당은 206 mg/dL에서 230 mg/dL로 14 mg/dL 상승하였다. 인슐린을 사용하는 대상자는 모두 2명으로 모두 메트포르민과 병용하고 있었고, 평균 공복혈당은 오적산 복용 전 120.5 ± 14.85 mg/dL에서 오적산 복용 후 93.00 ± 9.90 mg/dL로, 평균 식후 2시간 혈당은 186.5 ± 53.03 mg/dL에서 177.0 ± 41.01 mg/dL로 크게 감소하였으나, 대상자 수의 부족으로 p-value를 구할 수 없었다(Table 5). 대상자들이 사용중인 표준치료의 종류에 따른 하위 집단 분석에서 모든 집단간의 유의한 차이는 없었다.

제2형 당뇨병의 일반적인 혈당 관리 목표는 당화혈색소 6.5% 미만으로, 대상자 중 당화혈색소 6.5% 미만인 자와 6.5% 이상인 자를 조절군과 비조절군으로 나누어 하위분석한 결과, 당화혈색소가 6.5% 미만인 대상자들의 평균 공복혈당은 오적산 복용 전 123.2 ± 23.06 mg/dL에서 복용 후 111.0 ± 16.63 mg/dL로, 평균 12.20 ± 6.834 mg/dL의 감소가 있었으며 통계적으로 유의하였다(95% CI, 3.716 - 20.68 mg/dL; $p = 0.0162$)(Fig 4A). 동일 대상자들의 평균 식후 2시간 혈당은 오적산 복용 전 173.2 ± 19.91 mg/dL에서 복용 후 154.7 ± 21.93 mg/dL로, 평균 18.50 ± 26.32 mg/dL의 감소가 있었으나 통계적으로 유의하지는 않았다($p > 0.05$)(Fig 4B).

당화혈색소가 6.5% 이상인 대상자들의 평균 공복혈당은 오적산 복용 전 130.8 ± 21.88 mg/dL에서 복용 후 115.3 ± 13.61 mg/dL로, 평균 15.50 ± 21.32 mg/dL의 감소가 있었으며 통계적으로 유의하였다(95% CI, 0.2466 - 30.75 mg/dL; $p = 0.0471$)(Fig 4C). 비조절군의 평균 식후 2시간 혈당은 오적산 복용 전 218.6 ± 24.56 mg/dL에서 복용 후 178.6 ± 38.01 mg/dL로, 평균 40.00 ± 41.51 mg/dL 감소하였으며 통계적으로 유의하였다(95% CI, 8.093 - 71.91 mg/dL; $p = 0.0202$)(Fig 4D).

오적산 병용투여가 혈당강하 치료를 받고 있는 제2형 당뇨병 환자의 혈당에 미치는 영향

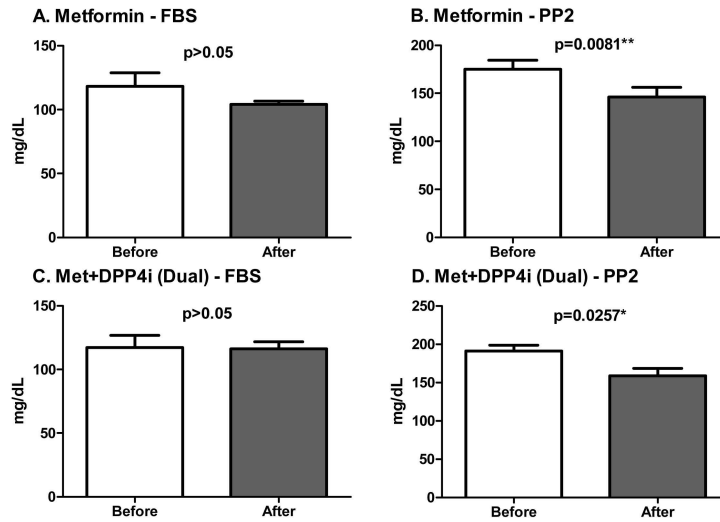


Fig 3. Subgroup analyses of blood glucose before and after administration of *Ojeok-san* with hypoglycemic agents - hypoglycemic treatment.

FBS : fasting blood sugar, PP2 : 2 hours post-prandial plasma glucose, Met : Metformin, DPP4i : Dipeptidyl peptidase-4 inhibitor

Table 5. Subgroup Analyses of Blood Glucose before and after Administration of *Ojeok-san* with Hypoglycemic Agents -Hypoglycemic Treatment

		Before	After	p-value
Mono	Metformin (n=3)			
	FBS (mg/dL)	118.3±17.93	104.0±4.583	0.2090
	PP2 (mg/dL)	175.0±16.52	146.3±17.24	0.0081**
	SU (n=1)			
	FBS (mg/dL)	159	134	-
	PP2 (mg/dL)	249	184	-
Dual	Metformin+DPP-4i (n=7)			
	FBS (mg/dL) (n=6)	117.2±23.67	116.2±13.56	0.8804
	PP2 (mg/dL) (n=6)	191.2±18.13	158.8±22.86	0.0257*
	Metformin+SU (n=3)			
	FBS (mg/dL)	146.7±12.70	121.0±7.937	0.1208
	PP2 (mg/dL)	171.5±38.89	185.0±15.56	0.5635
Triple	Metformin+DPP-4i+SU (n=2)			
	FBS (mg/dL)	133.5±2.121	118.5±0.7071	-
	PP2 (mg/dL)	183.0±33.96	200.0±28.21	-
	Metformin+DPP-4i+TZD (n=1)			
	FBS (mg/dL)	127	105	-
	PP2 (mg/dL)	206	230	-
Insulin	Metformin (n=2)			
	FBS (mg/dL)	120.5±14.85	93.00±9.899	-
	PP2 (mg/dL)	186.5±53.03	177.0±41.01	-

FBS : fasting blood sugar, PP2 : 2 hours post-prandial plasma glucose, DPP-4i : Dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, SU : Sulfonylurea, TZD : Thiazolidinediones

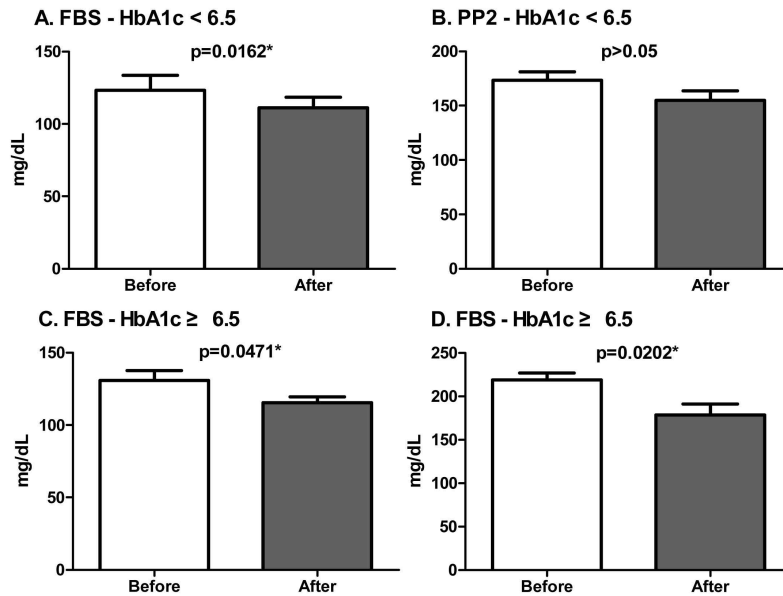


Fig. 4. Subgroup analyses of blood glucose before and after administration of *Ojeok-san* with hypoglycemic agents - HbA1c.

FBS : fasting blood sugar, PP2 : 2 hours post-prandial plasma glucose, HbA1c : Glycated hemoglobin

4. 오적산 복용 전후 간 기능 변화

오적산 복용 전 간질환을 가진 대상자는 없었으며, 오적산 복용 전후 AST, ALT 값은 8명에서, GGT 값은 5명에서 얻을 수 있었다. 오적산 복용 전 평균 AST 값은 27.38±13.79 U/L에서 복용 후 23.13±5.25 U/L로 평균 4.25±9.16 U/L 감소하였고, 평균 ALT 값은 복용 전 30.88±21.62 U/L에서 26.00±11.89 U/L으로 평균 4.88±15.47 U/L 감소하였으나, 통계적으로 유의하지 않았다(p>0.05). 평균 GGT의 값은 오적산 복용 전 36.40±28.82 U/L에서 복용 후 33.80±26.37 U/L로 평균 2.60±2.61 U/L 감소하였으나 역시 통계적으로 유의하지는 않았다(p>0.05). 대상자들의 오적산 복용 전후 AST, ALT, GGT 값은 모두 정상범위에 해당하였다(Table 6).

Table 6. Subgroup Analyses of Blood Glucose before and after Administration of *Ojeok-san* with Hypoglycemic Agents - HbA1c

	Before	After	p-value
HbA1c<6.5% (n=6)			
FBS (mg/dL)	123.2±23.06	111.0±16.63	0.0162*
PP2 (mg/dL)	173.2±19.91	154.7±21.93	0.1457
HbA1c≥6.5% (n=10)			
FBS (mg/dL)	130.8±21.88	115.3±13.61	0.0471*
PP2 (mg/dL)	218.6±24.56	178.6±38.01	0.0202*

FBS : fasting blood sugar, PP2 : 2 hours post-prandial plasma glucose, HbA1c : Glycated hemoglobin

5. 오적산 복용 전후 신 기능 변화

대상자 중 기저질환으로 신질환이 있는 자는 없었으며, 오적산 복용 전후 BUN과 Creatinine의 값은 8명에서 얻을 수 있었다. 오적산 복용 전 평균 BUN의 값은 15.13±10.09 mg/dL에서 복용 후 13.13±4.64 mg/dL으로, 모두 정상범위에 해당하였고 평균 2.00±9.35 mg/dL 감소하였으나, 통계적으로 유의미

하지 않았다($p>0.05$). 오직산 복용 전 평균 Creatinine의 값은 0.69 ± 0.20 mg/dL에서 0.65 ± 0.13 mg/dL으로, 모두 정상범위로 평균 0.03 ± 0.13 mg/dL 감소하였으나 통계적으로 유의미하지 않았다($p>0.05$)(Table 7).

Table 7. Comparison of Liver and Kidney Function before and after Administration of *Ojeok-san* with Hypoglycemic Agents

	Before	After	p-value
AST (U/L) (n=8)	27.38 ± 13.79	23.13 ± 5.249	0.2309
ALT (U/L) (n=8)	30.88 ± 21.62	26.00 ± 11.89	0.4023
GGT (U/L) (n=5)	36.40 ± 28.82	33.80 ± 26.37	0.0897
BUN (mg/dL) (n=8)	15.13 ± 10.09	13.13 ± 4.643	0.8655
Creatinine (mg/dL) (n=8)	0.6850 ± 0.2021	0.6538 ± 0.1263	0.5277

AST : aspartate aminotransferase, ALT : alanine aminotransferase, GGT : γ -glutamyl transferase, BUN : blood urea nitrogen

IV. 고 찰

국내 2020년 상반기 질병별 의료기관 이용횟수에서 당뇨병은 7위를 차지해 만성질환 중 고혈압 다음으로 높은 순위를 차지하였으며¹⁰, 2019년 2형 당뇨병의 요양급여비용은 5631억원에 달해¹¹ 질환 자체로도 큰 사회적 비용을 야기할 뿐만 아니라, 높은 사망률로 이어지는 심혈관계 질환과 말초혈관질환을 야기하여 공공의료시스템에서 심각한 질병으로 인식되고 있다.

대한 당뇨병학회의 2019 당뇨병 진료지침 제6판²에 따르면, 일반적으로 처음 당뇨병을 진단받은 환자에는 우선 적극적인 생활습관개선을 하고, 이후 당화혈색소 목표에 도달하지 못한 경우에 약제치료를 시작한다. 약제치료는 경구혈당강하제 단독요법 또는 개인에 따라 두 가지 약제의 병합요법으로

로 시작하게 되고, 이후 당화혈색소에 따라 2-3개월 간격으로 약제를 조정하여 2제, 3제 병합요법 혹은 인슐린을 함께 사용하게 된다.

경구혈당강하제는 작용기전에 따라 베타세포로부터 인슐린 분비를 직접 자극하는 설폰요소제(sulfonylurea: SU), 인슐린 저항성을 개선하기 위해 간에서 포도당합성을 억제하는 비구아니드계의 메트포르민과 말초조직에서 인슐린저항성을 개선시키는 티아졸리딘디온, 당흡수와 배설을 조절하는 제제로 장에서 포도당 흡수를 억제하는 알파글루코시다아제 억제제와 신장 근위세뇨관에서 포도당 재흡수를 억제하는 SGLT-2 억제제, 그리고 인크레틴 효과를 증강시키는 DPP-4 억제제가 있다².

대한 당뇨병학회의 Diabetes Fact Sheet in Korea 2018¹²에 따르면 당뇨병환자에서 단독요법은 29.1%, 2제 병합요법은 44.8%, 3제이상 병합요법은 26.1%에서 사용되고 있고, 단독요법에서 메트포르민의 사용비율은 67.4%로 대부분을 차지하고 있고, 그 외에 SU가 14.4%, DPP-4 억제제가 13.1% 차지하였다. 2제 병합요법으로는 메트포르민과 DPP-4 억제제가 56%로 가장 빈번하게 사용되었고, 메트포르민과 설폰요소제 조합이 27%로 2순위로 다용되었다. 본 연구 대상자들이 받고 있는 혈당강하치료는 단독요법이 21%, 2제 병합요법이 53% 차지하였다. 또한 단독요법은 메트포르민이 75%로 가장 큰 비율을 차지하였고, 2제 병합요법에서는 메트포르민과 DPP-4 억제제가 70%로 가장 비율이 높았으며, 나머지 30%는 2순위 조합인 메트포르민과 설폰요소제에 해당하여, 비록 대상자의 수는 비교적 적으나 일반적인 제2형 당뇨병 환자군의 특성을 반영한다는 점에서 그 의미가 있다.

당뇨병 환자들이 당뇨병의 초기부터 표준 치료를 통해 적극적인 혈당 관리를 하게 되었으나, Diabetes Fact Sheet in Korea⁴에 따르면 당뇨병 유병자 중 일반적인 혈당조절 목표인 당화혈색소 6.5% 미만으로 관리되는 경우는 28.3%, 7.0% 미만으로 관리되는 경우는 56.9%으로 표준 치료만을 통한 혈당

관리가 충분히 이루어지지 못하고 있는 실정이다. 또한 당뇨병은 인슐린 저항성을 바탕으로 생기는 대표적인 대사 질환으로, 비만, 고혈압, 고지혈증 등의 다른 대사 질환도 동반하는데, 실제로 당뇨병 환자의 53.2%에서 비만, 61.3%에서 고혈압, 72.0%에서 고콜레스테롤혈증을 갖고 있는 것으로 나타났다. 따라서 당뇨병 환자에서 표준 치료 외의 새로운 치료법이 요구되며, 그 대안으로 오랜 기간 안전성을 보여준 천연물인 한약을 통한 혈당 강하 및 인슐린 저항성의 개선에 대한 연구가 활발히 진행되고 있다.

오적산은 1107년 전후 陳師文 등이 수정 발간한 太平惠民和劑局方 傷寒門에 처음으로 수록되었으며¹², 창출, 마황, 진피, 후박, 길경, 지각, 당귀, 건강, 백작약, 백복령, 천궁, 백지, 반하, 육계, 감초, 생강, 총백으로 구성되어 흔히 상한감모나 생랭물 섭취로 인한 음식상 등을 치료하기 위해 적용되는 처방이다⁵. 오적산의 구성약물 중 창출, 진피, 후박, 감초는 食積, 마황, 계지, 건강, 감초는 寒積, 반하, 진피, 복령, 감초는 痰積, 당귀, 천궁, 작약, 감초는 血積, 길경, 지각, 감초는 氣積을 치료하여, 5가지 積을 치료할 수 있는 처방으로¹³, 국민 건강보험 한약제제 중 매년 가장 활용 빈도가 높은 처방으로 조사된다⁶.

오적산의 효능에 대한 과학적인 연구는 1984년부터 시작되어 꾸준히 이루어지고 있으며, 오적산의 안정성¹⁵, 소염·진통·해열^{16,17}, 추출 방식에 따른 효능 차이¹⁸, 자궁근종¹⁹ 등에 관한 in vitro, mouse 및 rat을 이용한 in vivo 연구와 수차례의 임상 증례연구가 이루어졌다⁷. 특히 최근에는 고지혈증⁸, 비만⁹ 등의 대사 질환에 대한 오적산의 연구가 활발히 진행되고 있다.

대표적인 대사질환인 당뇨병에 대한 오적산의 혈당강하효과 역시 기대되나 현재까지 사람을 대상으로 한 오적산의 혈당강하효과에 대한 연구는 김 등²⁰의 증례연구 1례밖에 이루어지지 않아, 식품의약품안전처 의약품통합정보시스템 상의 오적산

사용상의 주의사항에는 마황(에페드린 류)에 의해 글리코겐의 분해가 촉진되어 혈당이 상승할 수 있기 때문에 당뇨병 환자는 오적산의 복용 전에 의료인과 상의해야 한다고 기술되어 있는 실정이다.

비록 오적산에는 마황이 포함되어 있으나, 최 등⁹은 고지방식이 mouse에서 오적산 복용 후 유의한 체중 감소 및 체지방 감소, C/EBP- α 와 PPAR- γ 의 발현억제와 AMPK의 인산화 증가로 지방세포의 분화 억제 및 세포내 지방합성 억제 효과를 발표하였고, 한 등¹⁷은 in vitro 실험을 통해 혈관 내피 세포에서 TNF- α 에 의해 유도된 단핵구의 세포 부착과 세포 부착인자들의 발현이 오적산에 의해 유의하게 감소하였고, NF- κ B 발현을 억제하는 것을 확인하였다.

PPAR- γ 는 지방세포의 분화를 억제하고 유리지방산을 축적시키며 지방세포에서 분비되는 호르몬에 영향을 미쳐 혈당과 지질의 항상성 조절을 저해하는 역할을 하고²¹, TNF- α 는 pro-inflammatory cytokine에서 가장 핵심적인 mediator로서 지방세포와 말초세포에서의 인슐린 signaling을 손상시키고, NF- κ B는 proinflammatory molecules의 전사과정에 필수적인 역할을 하여 당뇨병의 초기형성에 관여하는 핵심적인 병리인자로²², 이들은 모두 인슐린 저항성을 형성하여 당뇨병을 유발하고 진행시킨다. 최 등⁹과 한 등¹⁷의 연구에서 오적산의 PPAR- γ , TNF- α , NF- κ B 등 지방세포의 비정상적인 대사를 제어함으로써 인슐린 저항성 형성에 핵심적인 인자들을 억제하는 효능이 밝혀져 오적산의 혈당강하 효과 또한 기대되나, 앞의 연구들은 모두 세포 및 동물연구에 국한되었다는 한계가 있다. 이에 본 연구는 오적산의 혈당강하효과를 후향적 차트 리뷰를 통해 시행한 임상연구라는 점에서 의의가 있다.

저자는 2012년 1월 1일부터 2020년 9월 30일까지 경희대학교 부속 한방병원에 입원하여 오적산을 복용한 제2형 당뇨병 환자에서 오적산의 복용을 통해 나타나는 혈당의 변화를 후향적 차트 리뷰를 통해 관찰하였다. 대상자들의 평균 당뇨 유병기간은 11.31

±10.52 년이었으며, 평균 당화혈색소는 6.79±0.71% 였다. 모든 대상자들은 경구혈당강하제 또는 인슐린 치료를 받고 있었으며, 오적산 복용기간동안 표준치료의 용법의 변화는 없었다. 대상자들은 입원 치료 중 오적산 외의 침구치료, 한약치료 등의 한방치료와 당뇨 식이요법 등의 치료를 받았다.

오적산 복용 전후의 혈당을 비교하였을 때, 공복혈당은 평균 14.33 mg/dL, 식후 2시간 혈당은 평균 27.67 mg/dL의 통계적으로 유의미한 감소를 보였다. 특히 일반적인 혈당조절의 목표로 공복혈당은 70-120 mg/dL, 식후 2시간 혈당은 140-180 mg/dL로 제시하는데², 대상자들의 평균 공복 혈당이 오적산 복용 전 127.3±20.51 mg/dL에서 113.0±13.39 mg/dL으로 감소하였고, 평균 식후 2시간 혈당 또한 오적산 복용 전 196.1±31.61 mg/dL에서 168.4±31.31 mg/dL으로 감소하여 오적산 복용으로 혈당조절의 목표 범위에 들게 되어 그 의의가 크다고 할 수 있다.

저자는 오적산 복용시 경구 혈당강하제와 오적산의 compounding effect의 평가를 위해 경구혈당강하제의 종류 및 요법에 따라, 그리고 일반적인 혈당조절 목표인 당화혈색소 6.5%에 따라 혈당 하위 집단 분석을 시행하였다. 메트포르민 단독요법을 사용하는 대상자들에서 공복혈당과 식후 2시간 혈당은 각각 평균 14.33 mg/dL, 28.67 mg/dL 감소하였고, 특히 식후 2시간 혈당은 통계적으로 유의미한 감소를 보였다. 설폰요소제 단독요법을 사용하는 대상자도 공복혈당과 식후 2시간 혈당에서 모두 감소하는 변화를 보였으나, 유의미한 통계를 위한 대상자 수가 부족하였다. 2제 병합요법 중 메트포르민과 DPP-4 억제제를 사용하는 대상자들의 공복혈당은 평균 1.000 mg/dL 감소하였고, 식후 2시간 혈당은 32.33 mg/dL의 통계적으로 유의미한 감소를 보였다. 2제 병합요법 중 메트포르민과 설폰요소제를 사용하는 대상자의 공복혈당은 평균 25.67 mg/dL, 식후 2시간 혈당은 61.67 mg/dL 감소하였으나 통계적으로 유의미하지는 않았다. 3제 병합요

법으로 메트포르민, DPP-4 억제제, 설폰요소제를 사용하는 대상자들의 공복혈당은 133.5±2.12 mg/dL에서 118.5±0.71 mg/dL로 감소하였고, 식후 2시간 혈당은 183.0±33.96 mg/dL에서 200.0±28.21 mg/dL로 증가하였으나, 대상자 수의 부족으로 통계적으로 유의미하지 않았다. 3제 병합요법으로 메트포르민, DPP-4 억제제, 티아졸리디논을 복용하는 대상자는 1명으로, 공복혈당은 22 mg/dL 감소하였고, 식후 2시간 혈당은 14 mg/dL 상승하였는데, 역시 대상자 수의 부족으로 통계적으로 유의미하지 않았다. 인슐린을 사용하는 대상자는 모두 메트포르민과 병용하고 있었는데, 공복혈당은 120.5±14.85 mg/dL에서 93.00±9.90 mg/dL로, 평균 식후 2시간 혈당은 186.5±53.03 mg/dL에서 177.0±41.01 mg/dL로 크게 감소하였으나, 대상자 수의 부족으로 p-value를 구할 수 없었다. 대상자들이 사용중인 양방적 치료의 종류에 따른 하위 집단 분석에서 모든 집단간의 유의한 차이가 없었기 때문에 오적산의 혈당강하효과가 대상자들이 사용중인 양방적 치료의 종류와 무관하게 나타난다고 사료되나, 추후 보다 많은 대상자를 통한 연구로 확인이 필요할 것으로 사료된다.

당화혈색소 6.5%를 기준으로 하위 집단 분석을 시행했을 때, 6.5% 미만인 조절군의 공복혈당은 평균 12.20 mg/dL만큼 통계적으로 유의미하게 감소하였고, 식후 2시간 혈당은 평균 18.50 mg/dL 만큼 감소하였으며, 6.5% 이상인 비조절군의 공복혈당은 평균 15.50 mg/dL, 식후 2시간 혈당은 40.00 mg/dL의 유의미한 감소를 보였다.

오적산과 혈당강하제의 병용요법에 대한 안전성에 대한 평가는 오적산 복용 전후의 AST, ALT, GGT, BUN, Cr 수치 비교를 통해 이루어졌으며, 투약 전후의 수치에는 유의미한 차이가 없었다. 이는 신 등¹⁵의 오적산 제제의 안전성 평가를 위한 무작위 배정, 교차설계 연구에서와 동일한 결과이다.

본 연구는 후향적 연구로서 대상자들이 입원 기간동안 복용한 병용 한약, 침구치료, 치료식이 등

의 통제 변수에 대한 완벽한 통제가 불가능하여 그 효과를 배제할 수 없으며, 대상자들의 당시 오적산 투여의 목적을 확인하기 어려우며, 피험자 수의 부족으로 경구혈당강하제의 종류에 따른 오적산의 compounding effect를 통계적으로 평가할 수 없었던 경우가 많았으며, 장기적인 혈당관리지표인 당화혈색소 수치에 변화를 얻지 못했다는 점에서 한계가 있다. 그럼에도 불구하고 본 연구는 기존에 혈당강하치료를 받고 있는 제2형 당뇨병 환자들에게 한방치료와 오적산을 병용 투여하여 공복혈당과 식후 2시간 혈당 개선에 통계적으로 유의한 긍정적인 효과를 관찰하였다는 점에서 의미가 있다. 진료지침에 따라 당뇨 환자들이 초기에 이미 혈당강하치료를 받고 있는 실정이므로, 대상자들이 모두 표준치료를 받고 있는 본 연구의 결과를 실제 임상에 적용하기 더욱 적합할 것으로 사료된다.

V. 결 론

본 연구는 혈당강하 표준치료를 받고 있는 제2형 당뇨병 환자들에게 오적산 병용투여 시 공복혈당과 식후 2시간 혈당 개선에 통계적으로 유의한 효과가 있으며, 간 기능, 신 기능 면에서 안전하다는 점을 확인하였다.

감사의 글

본 연구는 보건복지부의 재원으로 한국보건산업진흥원의 보건의료기술 연구개발사업 지원에 의하여 이루어진 것임 (HF20C0022).

참고문헌

1. 보건복지부, 질병관리청. 2019 국민건강통계. 청구주: 질병관리본부; 2020, p. 171.

2. Diabetes guideline committee. Treatment guideline for diabetes 2019. Seoul: Korean Diabetes Association; 2019, p. 25, 35, 57-64, 142-3.
3. 보건복지부. 2017년 한방의료이용 및 한약소비 실태조사. 서울: 한약진흥재단; 2018, p. 25, 47.
4. Korean Diabetes Association. Diabetes Fact Sheet in Korea 2020. Seoul: Korean Diabetes Association; 2020.
5. 남산당편집국. 對譯 證脈,方藥合編, 서울: 남산당; 2003, p. 136-7.
6. 건강보험심사평가원. 2019 급여의약품 청구 현황. 원주: 건강보험심사평가원; 2020, p. 73.
7. Lee NH, Ha HK, Lee HY, Jung DY, Choi JY, Lee JK, et al. Analysis of Studies on Ojeok-san for Establishment of Evidence Based Medicine. *The Korean Journal of Oriental Medical Prescription* 2008;16(2):1-9.
8. Kim JH, Soh KS, Jeong CG, Kim KH. Effects of Ojeok-san on Hyperlipidemia in Rats. *The Korean Society For Oriental Preventive Medicine* 2004;8(2):185-202.
9. Choi HM, Moon SO, Lee HH, Lee HD. Inhibitory effect of by Ojeok-san lipid accumulation in high fat diet-induced obesity mice and 3T3-L1 adipocytes. *Kor J Herbol* 2015;30(4):121-8.
10. 건강보험심사평가원. 2020년 상반기 진료비 주요통계. 원주: 건강보험심사평가원; 2020, p. 40.
11. 건강보험심사평가원. 2019년 진료비 주요통계. 원주: 건강보험심사평가원; 2020, p. 40.
12. Korean Diabetes Association. Diabetes Fact Sheet in Korea 2018. Seoul: Korean Diabetes Association; 2018.
13. Lee SI. Cheon Jin Chubang Haesul. 1st ed. Seoul: Seongbosa; 1987, p. 118.
14. Yun JY, Yun YG. A Prescripational Study of Ojeoksan on Clinical Application. *Herbal Formula Science* 2012;20(2):153-64.

15. Shin HR, Park KT, Yeom SR, Kwon YD. Safety of Ojeok-san Extract Powder and Soft Extract in Healthy Male Volunteers, Single Center, Randomized Controlled, Cross-over Study. *Journal of Korean Medicine Rehabilitation* 2019;29(1):63-73.
16. Park JK, Chae WS. Studies on the Effects of Administration per oral and Aqua - acupuncture with Ojeoksan Extract Granule on the pain to mice. *J Korean Acupunct Moxib Soc* 1992;9(1):273-91.
17. Han BH, Yoon JJ, Kim HY, Ahn YM, Hong MH, Son CO. et al. Inhibitory Effects of Ojeoksan on TNF- α -induced Vascular Inflammation in Human Umbilical Vein Endothelial Cells. *Kor J Herbol* 2018;33(4):59-67.
18. Yoo SR, Jeong SJ, Kim YJ, Lim HS, Jin SE, Jeon WY, et al. Effects of water and ethanol extracts from Ojeok-san on inflammation and its related diseases. *Korean J Orient Int Med* 2012;33(4):418-28.
19. Jeon MH, Baek SH, Sin SW, Lee YS. A study on the effect of Ojeok-san on annihilation of uterine myomal cell and cell apoptosis. *The Journal of Oriental Gynecology* 2003;16(2):45-55.
20. Kim JW, Han SH, Jeong BJ, Woo SH, Kim BC, Kim YH, et al. A Case Report of Diabetic Hyperlipidemia in a Patient with Cerebral Infarction Treated with Ojeok-san. *Korean J Orient Int Med* 2005;26(1):275-80.
21. Rangwala SM, Lazar MA. Peroxisome proliferator-activated receptor gamma in diabetes and metabolism. *Trends in pharmacological sciences* 2004;25(6):331-6.
22. Patel S, Santani D. Role of NF-kappa B in the pathogenesis of diabetes and its associated complications. *Pharmacological reports* 2009;61(4):595-603.