

표준 치료를 받고 있는 제2형 당뇨병 환자에서 혈당강하제와 평위산 및 향사평위산 병용 투여가 혈당에 미치는 영향 및 안정성 연구

정우녕², 오승현², 송미령¹, 노지원^{1,2}, 안영민^{1,2}, 안세영^{1,2}, 이병철^{1,2}

¹경희대학교 한의과대학 부속병원 신장내분비내과교실, ²경희대학교 대학원 임상한의학과

Assessment of Combined Administration of Hypoglycemic Agents and Herbal Extracts (*Pyeongwi-san* or *HyangsaPyeongwi-san*) on Blood Glucose Levels in Type 2 Diabetes Mellitus: A Retrospective Study

Woo-nyoung Jung², Seung-hyun Oh², Mee-ryoung Song¹, Ji-won Noh^{1,2},
Young-min Ahn^{1,2}, Se-young Ahn^{1,2}, Byung-cheol Lee^{1,2}

¹Dept. of Internal Medicine, College of Korean Medicine, Kyung Hee University

²Dept. of Clinical Korean Medicine, Graduate School, Kyung Hee University

ABSTRACT

Abstract: This retrospective study delved into the effects and safety considerations associated with the concomitant usage of hypoglycemic agents and herbal extracts, specifically *Pyeongwi-san* (PWS) or *HyangsaPyeongwi-san* (HSPWS) in the context of type 2 diabetes mellitus management.

Methods: The investigation involved 38 inpatients with type 2 diabetes mellitus who received PWS or HSPWS treatment at Kyung Hee University Korean Medical Hospital from January 2012 to December 2022. By investigating clinical attributes and conducting laboratory assessments, this study aimed to discern the impact of these herbal extracts on blood glucose levels, encompassing fasting blood sugar (FBS) and mean 2-hour postprandial glucose (PP2) levels. Furthermore, the safety profile of the herbal extracts was assessed by comparing liver function indicators, including aspartate aminotransferase (AST), alanine aminotransferase (ALT), and γ -glutamyl transferase (GGT), alongside kidney function markers, such as blood urea nitrogen (BUN) and creatinine (Cr).

Results: Following the administration of the herbal extracts, no statistically significant alterations in FBS and mean PP2 levels emerged compared to the baseline levels. Notably, the safety evaluation revealed no significant differences in liver and kidney function parameters following herbal extract administration.

Conclusion: The results of this research indicate that using PWS or HSPWS alongside hypoglycemic medications could be a beneficial additional method for addressing digestive symptoms in individuals with type 2 diabetes mellitus. Notably, this combination seems to have no negative interactions with other drugs.

Key words: type 2 diabetes mellitus, herbal extract, *Pyeongwi-san*, *HyangsaPyeongwi-san*, blood glucose level, Korean medicine

· 투고일: 2023.08.27, 심사일: 2023.10.06, 게재확정일: 2023.10.06

· 교신저자: 이병철 서울시 동대문구 경희대로 23
경희대학교 한방병원 신장내분비내과학교실
TEL: 02-958-9155 FAX: 02-958-9104
E-mail: hydrolee@korea.com

1. 서론

제2형 당뇨병은 인슐린의 분비 반응의 저하 또

는 인슐린 작용의 장애로 유발되는 만성 고혈당상태를 임상 특징으로 하는 대사성 질환이다. 전 세계적, 뿐만 아니라 우리나라에서도 최근 사회경제적인 발전으로 과식, 운동부족, 스트레스 증가로 인한 대사장애 및 비만인구의 증가와 함께 당뇨병 환자는 지속적으로 증가하고 있으며 진단 연령 또한 낮아지는 추세이다^{1,2}.

당뇨환자 합병증으로 소화불량, 복통, 위식도 역류질환, 설사, 변비 같은 소화기 증상을 겪는 사람이 적지 않은데, 이를 '당뇨병성 위장장애'라 명칭하기도 하며, 우리나라 당뇨병 환자 중 이 증상을 가진 사람이 최대 35%나 되는 것으로 추정된다. 당뇨병으로 인해 말초신경을 둘러싼 신경 섬유가 손상을 입는 당뇨병성 신경병증은 위장 운동에 관여하는 자율신경에도 문제를 일으켜 위장관계 증상을 유발할 수 있다. 또한, 당뇨병이라는 질환과 별개로 당뇨 치료제로 가장 빈용되는 메트포르민의 경우 사용자의 10% 이상에서 발생하는 흔한 부작용으로 식욕부진, 설사, 메스꺼움, 구토, 복부 가스참이 있어 당뇨환자에게 경구혈당강하제와 함께 사용할 수 있는 소화기계 치료약에 대한 연구가 필요할 것으로 사료된다.

현재 한방 치료 분야에서 소화기 질환은 광범위한 범위를 차지하고 있으며, 그 중 평위산과 향사평위산은 2020년 기준 가장 빈번하게 처방되고 있는 한약이다³. 이에 저자는 본 연구에서 표준 혈당강하치료를 받고 있는 2형 당뇨병 환자가 소화기 증상이 있을 시에 평위산 및 향사평위산을 복용하여도 혈당에 영향을 미치는지 알아보고자 하였다. 당뇨 표준치료가 급변한 최근 11년간의 결과를 얻기 위해 2012년 1월 1일부터 2022년 12월 31일까지 경희대학교 부속 한방병원에서 입원 치료를 받은 제2형 당뇨병 환자에게 평위산, 향사평위산을 투여

하였을 때의 혈당 변화를 후향적으로 관찰하여 보고하는 바이다.

II. 연구대상 및 방법

1. 연구대상

본 연구는 2012년 1월 1일부터 2022년 12월 31일까지 경희대학교 부속한방병원에서 최소 1일 이상 입원하여 치료받은 만 19세 이상의 제2형 당뇨병 환자 중에서 입원 이전부터 혈당 강하 치료를 받고 있으며, 입원 기간 동안 평위산을 1일 이상 복용한 환자들을 대상으로 하였으며, 진단명에 제7차 한국표준질병사인분류 상 제2형 당뇨병에 해당하는 모든 코드인 E11에 해당하는 질병코드를 포함하였다. 평위산은 경희대학교 부속 한방병원에서 사용하는 평위산 산제인 한신평위산과 한신향사평위산으로 제한하였다. 한신평위산은 한국신약에서 생산한 한방의료보험용 산제이며 창출(蒼朮), 진피(陳皮), 후박(厚朴), 감초(甘草), 생강(生薑), 대조(大棗)로 구성되어 있다. 한신향사평위산도 한국신약에서 생산한 한방의료보험용 산제로 한신평위산의 처방 구성에서 향부자(香附子), 지실(枳實), 곽향(藿香), 사인(砂仁), 목향(木香)이 추가된 처방이다(Table 1).

연구대상자는 평위산 및 향사평위산을 복용하는 동안 경구혈당강하제 또는 인슐린의 투약 용량에 변화가 없고, 복용기간 및 복용기간 전후 1일 동안 공복혈당 및 식후 2시간 혈당을 포함하여 하루 2회 이상 혈당을 측정할 기록이 있는 경우만을 포함하였다. 또한 평위산 및 향사평위산을 복용하는 기간 중 혈당에 즉각적인 영향을 끼칠 수 있는 전신성 스테로이드 약물을 사용한 경우는 배제하였다.

Table 1. Composition of Herbal Extracts

Herbal name	Botanical name	Amount (g)	Ext. (g)
<i>Pyeongwi-san</i> (平胃散)			
蒼朮	<i>Atractylodis Rhizoma</i>	2.5	0.95
陳皮	<i>Citri Pericarpium</i>	1.75	0.56
厚朴	<i>Magnoliae Cortex</i>	1.25	0.1
甘草	<i>Glycyrrhizae Radix et Rhizoma</i>	0.75	0.2
生薑	<i>Zingiberis Rhizoma Crudus</i>	0.50	0.03
大棗	<i>Zizyphi Fructus</i>	0.67	0.34
Total (g)			2.18
<i>HyangsaPyongwi-san</i> (香砂平胃散)			
蒼朮	<i>Atractylodis Rhizoma</i>	2.5	0.95
陳皮	<i>Citri Pericarpium</i>	1.25	0.40
香附子	<i>Cyperis Rhizoma</i>	1.25	0.40
枳實	<i>Ponciri Fructus Immaturus</i>	1.00	0.29
藿香	<i>Agastachis Herba</i>	1.00	0.15
厚朴	<i>Magnoliae Cortex</i>	0.88	0.07
砂仁	<i>Amomi Fructus</i>	0.88	0.11
木香	<i>Aucklandiase Radix</i>	0.63	0.32
甘草	<i>Glycyrrhizae Radix et Rhizoma</i>	0.63	0.17
生薑	<i>Zingiberis Rhizoma Crudus</i>	0.50	0.03
Total (g)			2.89

*Ext. (KHP)

2. 연구방법

선정기준에 부합하는 연구대상을 선별하기 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, 당뇨병 진단 시점, 과거력, 식단, 한약 복용력, 투약 중인 당뇨 약물, 처방내역, 각종 검사 결과에 대한 정보를 수집하였다.

평위산 및 향사평위산을 복용했을 때 혈당에 미치는 효과를 알아보기 위해 약물 복용 시작일과 복용 종료 1일 후의 공복혈당 수치와 식후 2시간 혈당 수치의 평균값 변화를 각각 비교하였다. 식후 2시간의 혈당은 입원 환자들이 하루 1-3회의 식후 2시간 혈당을 측정하기 때문에 하루 식후 2시간 혈

당의 평균값을 사용하였다. 해당 일의 혈당기록이 없는 경우는 복용 시작 1일 전 또는 복용 종료일의 혈당 수치 값을 사용하였다. 또한, 평위산 및 향사평위산의 안전성을 평가하기 위해 약물 복용 시작일로부터 7일 이전 사이, 약물 복용 종료일로부터 7일 이후 사이에 시행한 간 기능검사와 신 기능검사의 결과를 비교하였으며, Aspartic aminotransferase(AST), Alanine aminotransferase(ALT), γ -glutamyltransferase (GGT), Blood Urea Nitrogen(BUN), Creatinine(Cr) 수치를 이용하였다. 단, 상기 지표에 대해 부분적인 기록만 있는 경우 그 지표에 한해 제한적 분석을 시행하였다.

3. 통계 처리

GraphPad Prism ver.5(Graphpad software, Inc.,

San Diego, USA)를 사용하였으며, 약력학 평가 변수인 평위산 및 향사평위산 복용 전후 공복혈당 변화치, 식후 2시간 혈당 변화치와 안정성 평가 변수인 복용 전후 간수치, 신장수치의 변화치는 정규 분포 여부에 따라 정규성 검정 결과가 유의수준 5%에서 유의할 경우 Paired t-test로 분석을 수행하고, 유의하지 않을 경우 Wilcoxon signed rank test를 통해 통계적 분석을 실시하였다. 연구 대상자들의 일반적 특성 및 검사 결과는 평균±표준편차(Mean±S.D.)로 표시하였고, 소수점 셋째 자리에서 반올림하여 소수점 둘째 자리까지 표기하였다. 양방 검정유의도(Two-tailed p-value)는 신뢰도 95%에서 P-value가 <0.05일 때를 기준으로 하였다. 혈당강하 치료의 종류 및 요법에 따라 각 그룹간 차이를 비교하기 위해서는 각 그룹의 평위산 및 향사평위산 복용 전후 혈당 변화치의 정규분포 여부에 따라 정규성 검정 결과가 유의수준 5%에서 유의할 경우 One-way ANOVA로 분석을 수행하고, 유의하지 않을 경우 Kruskal-Wallis 통해 통계적 분석을 실시하였다.

4. 연구 윤리

본 연구는 경희대학교 한방병원의 기관생명윤리 위원회(Institutional Review Board, IRB)의 승인을 받았다(KHMC 2023-08-009).

III. 결 과

1. 연구대상의 일반적 특성

2012년 1월 1일부터 2022년 12월 31일까지 경희대학교 부속 한방병원에서 입원치료를 받은 2형 당뇨병 환자 중 입원 기간 내에 1일 이상 평위산(한국신약) 혹은 향사평위산(한국신약)을 복용한 환자는 61명이었으며, 그 중 약물 복용 전후의 혈당수치를 비교할 수 있는 환자는 42명이었으며 그중 혈당강하 치료를 받지 않고 있는 4명은 제외하였다(Fig. 1). 연구 대상자들의 평균 연령은 68.91±8.57세였으며, 평위산의 평균 복용 기간은 4.96±10.32일, 향사평위산 복용기간은 평균 1.93±1.94일이었으며 복용 일수의 범위는 1-43일로 다양하였다. 대상자들의 주소증은 뇌혈관 질환이 17(44.7%)명으로 가장 많았고, 근골격계 질환이 7(18.4%)명, 당뇨병이 5(13.1%)명이었고 그 외에는 다양하였다. 대상자들은 입원 기간 중 다른 한약치료, 침구치료 등 한의학치료를 병행하였는데, 복용한 당뇨 및 제제약은 대상자들마다 상이하였다. 환자들의 2형 당뇨 유병기간은 평균 7.78±8.53년이었으며, 당화혈색소 수치는 총 25명의 대상자로부터 얻을 수 있었고, 그 평균은 7.06±0.96%이었다. 대상자들의 2형 당뇨 이외의 기저질환에는 고혈압이 33명(86.84%)으로 가장 많았으며, 그 외에 이상지질혈증(17명, 44.74%), 뇌혈관질환(15명, 39.47%), 심혈관질환(10명, 26.32%), 암(2명, 4.76%) 등이 있었다(Table 2).

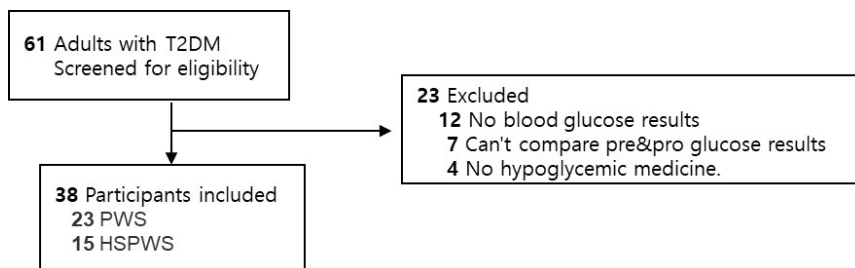


Fig. 1. Participant disposition.

T2DM : type 2 diabetes mellitus, PWS : *Pyeongwi-san*, HSPWS : *HyangsaPyeongwi-san*

Table 2. Baseline Demographics and Clinical Characteristics

Characteristics	No. (n=38)
Age, mean±SD, y	68.91±8.57
Sex	
Male	7 (18.42%)
Female	31 (81.58%)
Height, mean±SD, cm	157.41±6.97
Body weight, mean±SD, kg	59.36±8.62
BMI, mean±SD, kg/m ²	24.02±3.63
History of diabetes Duration-yr	7.78±8.53
Duration taking HE, days	3.76±8.19
Pyeongwi-san	4.96±10.32
HyangsaPyeongwi-san	1.93±1.94
Comorbidities at screening, no.	
Hypertension	33 (86.84%)
Dyslipidemia	17 (44.74%)
CVA	15 (39.47%)
CVD	10 (26.32%)
Cancer	2 (5.26%)
HbA1c level, mean±SD, % (n=25)	7.06±0.96
≥6.5% (%) (n=17)	7.52±0.8
<6.5% (%) (n=8)	6.09±0.3

No. : number, SD : standard deviation, HE : herbal extract, CVA : Cerebrovascular accident, CVD : Cardiovascular disease, CAG: Coronary angiography

2. 평위산 및 향사평위산 복용현황 및 병용약물 분석

연구 대상자 38명 중 평위산을 복용한 환자는 23명 (60.53%), 향사평위산을 복용한 환자는 15명 (39.47%)이었다(Table 3). 대상자 38명은 모두 평위산 제제 복용 전부터 경구혈당강하제 또는 인슐린을 사용한 혈당 조절 치료를 받고 있었고, 경구혈당강하제만 복용하는 환자는 33명, 인슐린만 단독 투여하는 환자는 1명, 경구약과 인슐린을 병용 투약하는 환자는 4명이었다. 경구혈당강하제 종류 중 metformin을 가장 많이 복용하고 있었으며(33명, 86.84%), DPP-4 억제제가 14명(36.84%), 설폰요소제가 12명(31.58%), 티아졸리디논이 1명(2.63%), 알파-글루코시다제 억제제가 1명(2.63%), SGLT2 억제제가 1명(2.63%)이었다. 경구 혈당강하제 단독

요법을 받는 대상자는 총 14명(36.84%)이었으며, 약물의 종류는 메트포르민이 11명, 설폰요소제가 2명, DPP-4 억제제가 1명이 있었다. 2제 병합요법을 받는 대상자는 14명(36.84%)으로, 메트포르민과 DPP-4 억제제가 7명으로 가장 많았으며, 그 외에 메트포르민과 설폰요소제 병합요법이 5명, 메트포르민과 알파-글루코시다제 억제제 병합요법이 1명, DPP-4 억제제와 티아졸리디논 병합요법이 1명이 있었다. 3제 병합요법을 받는 대상자는 5명(13.16%)이 있었으며, 모두 메트포르민과 DPP-4 억제제와 설폰요소제 병합요법을 받고 있었다. 인슐린 요법을 사용하는 대상자 5명(13.16%) 중 1명은 인슐린 단독요법을 사용하고 있었고, 3명은 메트포르민만을, 1명은 메트포르민과 SGLT2 억제제를 같이 사용하고 있었다.

3. 평위산 및 향사평위산 복용 전후 혈당 변화

1) 공복혈당 변화

총 연구 대상자들의 공복혈당은 평위산 및 향사평위산 복용 전 평균 118.24±30.41 mg/dL에서 복용 후 평균 114.05±24.89 mg/dL으로 소폭 감소하였지만 통계적으로 유의미하지 않았다(p>0.05)(Table 3, Fig. 2).

이 중, 평위산을 복용한 대상자들의 공복혈당은 복용 전 평균 126.83±34.19 mg/dL에서 복용 후 117.91±25.85 mg/dL로 감소하였지만 통계적으로 유의미한 차이는 아니었다(p>0.05)(Table 3, Fig. 2). 병용한 표준치료 별로 평위산과 각각 메트포르민, 설폰요소제, DPP4 억제제를 같이 복용한 대상자들의 공복혈당은 모두 감소하였지만, 모두 통계적으로 유의미한 차이는 아니었다(p>0.05)(Table 4, Fig. 3). 인슐린을 맞는 환자들은 모두 평위산을 복용하였으며, 이들의 공복혈당 역시 통계적으로 유의미하지 않았다(p>0.05)(Table 4, Fig. 3).

향사평위산을 복용한 대상자들의 공복혈당은 향사평위산 복용 전 평균 105.07±17.30 mg/dL에서 복용 후 평균 108.13±22.91 mg/dL로 소폭 증가하였지

만 통계적으로 유의미하지 않았다($p>0.05$)(Table 3, Fig. 2). 이 중, 병용한 표준치료 별로 향사평위산과 각각 메트포르민, 설펜요소제, DPP4를 같이 복용한 대상자들의 공복혈당은 모두 증가하였지만, 모두 통계적으로 유의한 차이는 아니었다($p>0.05$)(Table 4, Fig. 3). 향사평위산을 복용한 대상자 중 인슐린을 맞는 환자는 없었다.

2) 식후혈당 변화

총 대상자들의 평균 식후 2시간 혈당 수치는 평위산 및 향사평위산 복용 전 186.07 ± 46.83 mg/dL에서 복용 후 176.12 ± 40.89 mg/dL로 감소하였지만 통계적으로 유의미한 차이는 없었다($p>0.05$)(Table 3, Fig. 2).

이 중, 평위산을 복용한 대상자들의 평균 식후 2시간 혈당은 복용 전 평균 126.83 ± 34.19 mg/dL에서 복용 후 117.91 ± 25.85 mg/dL로 감소하였지만 통계적으로 유의미한 차이는 없었다($p>0.05$)(Table 3, Fig. 2). 평위산과 메트포르민, 평위산과 설펜요소제를 같이 복용한 대상자들의 평균 식후 혈당은 감소하였지만 통계적으로 유의하지 않았고($p>0.05$), DPP4 억제제를 같이 복용한 대상자들의 식후 혈당

은 199.71 ± 63.81 mg/dL에서 165.81 ± 46.16 mg/dL로 통계적으로 유의하게 감소하였다(95% CI, 6.09-53.49 mg/dL; $p=0.0177$). 인슐린을 맞는 환자들은 모두 평위산을 같이 복용하였으며, 이들의 식후 혈당은 로 증가하였지만 통계적으로 유의하지 않았다($p>0.05$)(Table 4, Fig. 3).

향사평위산을 복용한 대상자들의 식후 혈당은 향사평위산 복용 전 평균 184.65 ± 30.09 mg/dL에서 복용 후 평균 171.23 ± 33.76 mg/dL로 감소하였지만 통계적으로 유의미하지 않았다($p>0.05$)(Table 3, Fig. 2). 이 중, 메트포르민을 복용 중이던 대상자와 DPP-4 억제제를 복용 중이던 대상자의 식후 혈당은 감소하였고, 설펜요소제 복용자들에서는 증가했으나 모두 통계적으로 유의한 차이는 아니었다($p>0.05$). 향사평위산을 복용한 대상자 중 인슐린을 맞는 환자는 없었다(Table 4, Fig. 3).

대상자들이 사용중인 표준치료의 종류에 따른 평위산 및 향사평위산 복용 전후 혈당 차이값들은 하위 집단 분석에서 모든 집단간의 유의한 차이는 없었다.

Table 3. Comparison of Blood Glucose before and after Administration of *Pyeongwi-san* or *HyangsaPyeongwi-san* with Hypoglycemic Agents

Herbal extracts	Duration of herbal extract, mean±SD, days	Blood sugar test	Before (mg/dl)	After (mg/dl)	P value (<0.05)
Herbal extract (n=38)	3.76±8.19	FBS	118.24±30.41	114.05±24.89	0.3829
		PP2	186.07±46.83	176.12±40.89	0.2160
PWS (n=23)	4.96±10.32	FBS	126.83±34.19	117.91±25.85	0.0581
		PP2	186.99±55.76	179.3±45.38	0.7960
HSPWS (n=15)	1.93±1.94	FBS	105.07±17.30	108.13±22.91	0.3870
		PP2	184.65±30.09	171.23±33.76	0.1877

SD : standard deviation, PWS : *Pyeongwi-san*, HSPWS : *HyangsaPyeongwi-san*
 FBS : fasting blood sugar, PP2 : post prandial 2 hour (blood sugar)

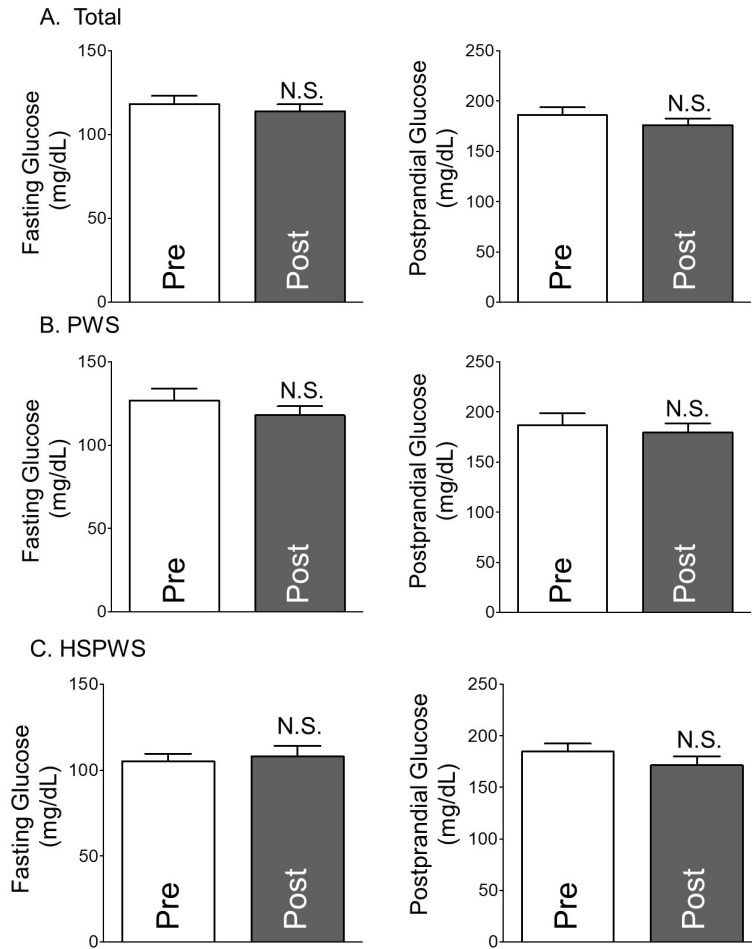


Fig. 2. Change in glucose levels before and after administration of *Pyeongwi-san* or *HyangsaPyeongwi-san* and hypoglycemic agents.

PWS : *Pyeongwi-san*, HSPWS : *HyangsaPyeongwi-san*, N.S. : not significant

표준 치료를 받고 있는 제2형 당뇨병 환자에서 혈당강하제와 평위산 및 향사평위산 병용 투여가 혈당에 미치는 영향 및 안정성 연구

Table 4. Subgroup Analyses of Blood Glucose before and after Taking *Pyeongwi-san* or *Hyangsa Pyeongwi-san* according to Different Type of Oral Hypoglycemic Agent

Type of oral agent	Blood sugar test	Before	After	P value (<0.05)
Metformin (n=33) PWS (n=21) HSPWS (n=12)	FBS			
	Total	119.06±31.68	114.67±26.3	0.4503
	PWS	126.33±35.58	118.05±26.86	0.1211
	HSPWS	106.33±18.41	118.05±26.86	0.5786
	PP2			
	Total	190.03±47.05	179.92±41.21	0.2950
	PWS	192.8±54.87	183.43±45.23	0.6766
	HSPWS	185.18±30.4	173.79±34.02	0.3586
	Sulfonylurea (n=12) PWS (n=5) HSPWS (n=7)	FBS		
Total		116.17±45.57	107.67±34.49	0.5298
PWS		149±56.64	125.8±45.99	0.1832
HSPWS		92.71±11.31	94.71±17.36	0.1495
PP2				
Total		207.7±56.66	183.39±45.85	0.2065
PWS		247.33±67.09	185.83±53.31	0.7304
HSPWS		179.38±25.32	181.64±44.17	0.7818
DPP4-I (n=14) PWS (n=7) HSPWS (n=7)		FBS		
	Total	121.71±33.19	125.71±29.85	0.4423
	PWS	138.86±35.98	137±32.87	0.8471
	HSPWS	104.57±20.15	114.43±23.51	0.1179
	PP2			
	Total	195.13±49.23	165.35±34.75	0.0177**
	PWS	199.71±63.81	165.81±46.16	0.0380**
	HSPWS	190.55±33.63	164.88±22	0.0970
	Insulin (n=5) PWS (n=5) HSPWS (n=0)	FBS		
PWS		114±27.61	107.6±4.51	0.6376
HSPWS		-	-	-
PP2				
PWS		194.43±61.65	196.2±68.74	0.9280
HSPWS		-	-	-

No : number, DPP4-I : DPP-4 inhibitor, SU : Sulfonylurea, α-glucosidase-I : α-glucosidase inhibitor, TZD : Thiazolidinediones, SGLT2-I : Sodium-glucose cotransporter 2 inhibitor

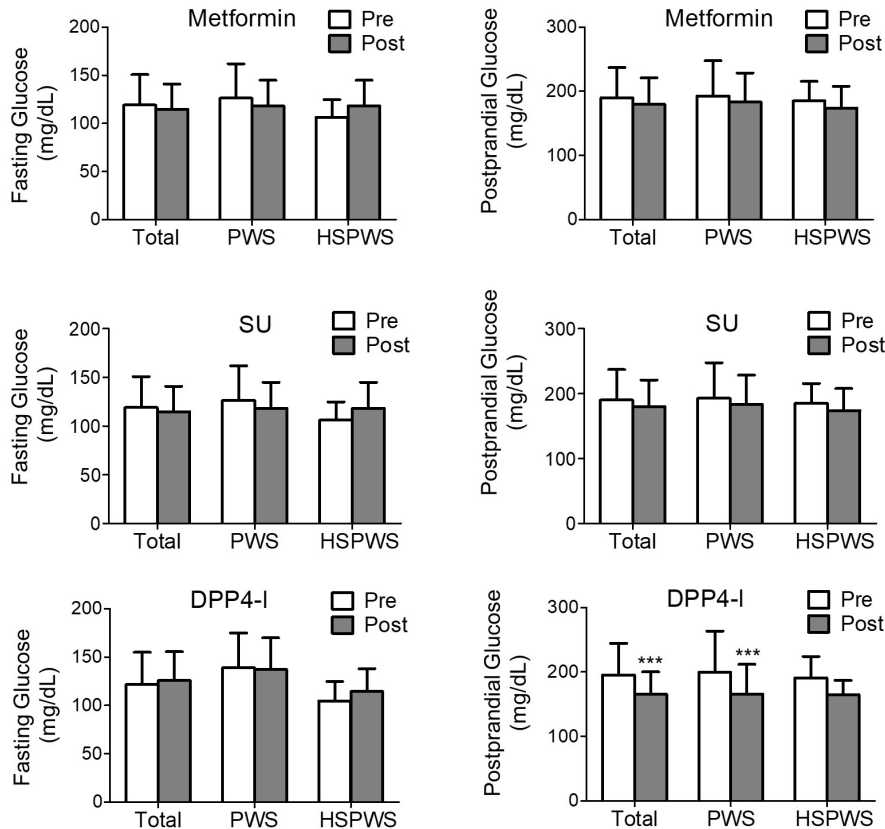


Fig. 3. Change in glucose levels before and after administration of *Pyeongwi-san* or *HyangsaPyeongwi-san* and hypoglycemic agents according to different type of oral hypoglycemic agent.

4. 평위산 및 향사평위산 복용 후 간 기능 변화

연구 대상자들의 평위산 및 향사평위산 복용 전 후 AST, ALT 수치는 13명의 대상자에서, GGT 수치는 7명에서 얻을 수 있었고, 그 중 1명의 환자는 간경변증을 앓고 있었고, 또 다른 1명은 담낭암을 앓고 있었다. 간경변증이 있는 환자와 담낭암 환자는 평위산 및 향사평위산을 복용하기 전 AST, GGT 수치가 정상보다 높았다. 간경변증 환자의 AST, GGT 수치는 평위산 및 향사평위산 복용 전 각각 46 mg/dL, 299 mg/dL에서 복용 후 31 mg/dL, 293 mg/dL로 감소하였다. 담낭암 환자에서는 평위산 제제 전후 AST 수치는 111 mg/dL에서 56 mg/dL으로, GGT 수치는 932 mg/dL에서 969 mg/dL로 변화하였

으며, 추가적으로 조사한 ALP 수치는 643 mg/dL에서 957 mg/dL로 감소하였다. 그 외 나머지 연구 대상자 11명의 평위산 및 향사평위산 복용 전 AST, ALT, GGT 수치의 평균값은 모두 감소하였지만 통계적으로 유의한 수준은 아니었다($p > 0.05$) (Table 5). 평위산을 복용한 환자의 전후 간수치와 향사평위산을 복용한 환자의 전후 간수치를 나누어 시행한 결과에서도 마찬가지로 모두 통계적으로 유의미한 차이가 없었다($p > 0.05$) (Table 5).

5. 평위산 및 향사평위산 복용 전후 신 기능 변화

평위산 및 향사평위산 복용 전후 BUN과 Creatinine 수치는 총 16명에게서 구할 수 있었으며, 그 중 기저

표준 치료를 받고 있는 제2형 당뇨병 환자에서 혈당강하제와 평위산 및 향사평위산 병용 투여가 혈당에 미치는 영향 및 안정성 연구

질환으로 신질환이 있는 자는 없었다. 모든 대상자의 BUN, Creatinine 수치는 정상범위 안에 속했고, 평위산 및 향사평위산 복용 전후 평균 BUN값은 감소하였고, 평균 Creatinine 값은 증가하였으나 두 차이값 모두 통계적으로 유의하지 않았다($p>0.05$)(Table 5).

평위산을 복용한 환자의 전후 신장 수치와 향사평위산을 복용한 환자의 전후 신장 수치를 나누어 시행한 결과에서도 마찬가지로 모두 통계적으로 유의미한 차이가 없었다($p>0.05$)(Table 5).

Table 5. Comparison of Liver and Kidney Function before and after Administration of *Pyeongwi-san* or *HyangsaPyeongwi-san* with Hypoglycemic Agents

	Before	After	p-value (<0.05)
AST (U/L)			
Total (n=13)	32.85±26.2	26.38±11.48	0.3274
PWS (n=10)	37±28.8	27.5±12.82	0.4482
HSPWS (n=3)	19±3.46	14.67±7.51	0.5000
ALT (U/L)			
Total (n=13)	21.85±12.12	19.46±8.84	0.3609
PWS (n=10)	24±12.69	20.7±9.15	0.6494
HSPWS (n=3)	22.67±4.93	15.33±7.64	0.2500
GGT (U/L)**			
Total (n=7)	212.29±334.26	214.57±348.18	
PWS (n=7)	212.29±334.26	214.57±348.18	0.9015
HSPWS	-	-	-
BUN (mg/dL)			
Total (n=16)	13.13±8.06	11.88±5.21	0.6265
PWS (n=11)	13.09±9.38	12.09±5.01	0.6922
HSPWS (n=5)	13.2±4.87	11.4±6.23	0.4005
Creatinine (mg/dL)			
Total (n=16)	0.68±0.2	0.69±0.17	0.6723
PWS (n=11)	0.63±0.22	0.65±0.19	0.5980
HSPWS (n=5)	0.76±0.09	0.77±0.11	0.9166

** Including two patients with liver cirrhosis and gallbladder cancer.

6. 이상반응 보고
특별한 이상반응 보고는 없었다.

IV. 고 찰

2022년에 발표된 대한당뇨병학회 Fact sheet²에 의하면 30세 이상 성인 6명 중 1명(16.7%)인 570만여 명이 당뇨병을 가지고 있으며, 지난 9년 동안 지

속적으로 증가하는 추이를 보이고 있다. 나이가 증가하면서 유병률도 급격히 상승하는 경향이 있으며, 만성 진행성 질환으로 다양한 합병증을 동반하여 환자 개인과 사회적 부담을 증가시키는 질병으로, 연령이 증가할수록 유병률이 높은 것으로 보아 고령화사회가 될수록 당뇨 환자는 지속적으로 증가할 것으로 예상된다.

당뇨병 치료의 목적은 적절한 혈당 조절을 통해 소

모성 증상을 완화하며, 당뇨병 유병기 동안 발병할 수 있는 미세혈관 합병증 및 대혈관 합병증들을 예방하는 것인데, 이를 위해서는 혈당 수준을 130-180 mg/dL로 유지해야 하고, 당화혈색소를 6.5% 미만으로 유지할 수 있도록 식사 및 운동 요법과 함께 약물을 적절한 시기에 투여해야 한다⁴. 제8판 당뇨병 진료지침⁵에서는 당뇨전단계서부터 식 Mayo법, 신체활동 등의 생활습관교정을 권고하고 이러한 방법으로도 혈당이 조절되지 않을 경우 약물치료를 시작해야 함을 권고하고 있다³. 원칙적으로 Metformin을 단독 요법의 시작으로 고려하지만, 환자의 상태에 따라 적절한 약제를 선택할 수 있으며, 단독요법으로 혈당 조절 목표 도달에 실패할 경우 작용기전이 다른 약제와 병합요법을 시행한다⁶.

2019년에 조사한 당뇨병약제 성분별 처방 패턴 분석²에 따르면 혈당강화 치료를 받고 있는 환자 중 87.5%는 Metformin을 복용하고 있으며, DPP-4 억제제가 63.9%, SU가 41.7%, TZD가 11.6%, SGLT2-I가 10.8%, 인슐린이 8.4%. 알파 글루코시다제 억제제는 1.7%의 빈도로 처방되고 있다. 본 연구 대상자들 중 86.84%는 메트포르민을 복용하고 있었고, 36.84%는 DPP-4 억제제를, 31.57%는 SU를 복용하였고, 인슐린 치료는 13.15%의 환자들에서 행해지고 있어 일반적인 제2형 당뇨병 환자군의 특성을 반영한다는 점에서 그 의미가 있다. Metformin은 현재 당뇨병의 1차 선택 제제이고 압도적인 빈도 수로 처방되고 있는 약이다. 부작용으로는 주로 복용 초기에 복부 불편감 등의 소화기 장애가 보고되고 있고 신기능 저하 환자, 심폐부전, 알코올 중독 환자에서 금기라는 단점이 있다. 2006년 이후 임상에서 사용되기 시작한 DPP-4억제제는 혈당강화효과가 0.8% 정도이나 저혈당이나 체중증가 위험이 낮으며, 일부 약제는 신기능 저하 시에도 사용할 수 있다는 장점과 경구 약제라는 편의성으로 2011년부터는 사용률이 급격히 상승하여 최근에는 국내 메트포르민과 병용요법 중 가장 많이 사용되는 약제이다⁴. 반면, 2002년까지 사용률 85.8%에 달

했던 SU는 환자의 혈당과 무관하게 ATP 의존성-포타슘 통로를 폐쇄시켜 저혈당의 위험이 있고, 비만 유병률이 높은 당뇨환자에서 체중증가의 부작용 등으로 2011년부터 급격히 감소하고 있는 추세이고, 2014년부터는 체중 감소, 신기능 개선과 심혈관질환을 감소시키는 이점이 있는 SGLT2 억제제의 처방 빈도가 증가하는 추세이다. 이렇듯 과거 항당뇨병 약제의 혈당 강하 효과가 강조되었던 것과 달리 최근에는 체중증가, 저혈당 등 부작용 발생이 낮고 CVD 발생 위험이 증가하지 않는, 즉 '균형 있는 안전한 항당뇨병 약제'를 선택하는 것이 2형 당뇨병 환자의 혈당조절에 필요충분조건이 되었는데, 이는 이제 당뇨 환자들에게서 혈당강하 뿐만이 아닌 안전성과 삶의 질 개선을 위한 치료방법 선택이 중요하게 되었음을 시사한다³.

병용요법 사용률은 점차 증가하는 추세로 2008년부터 70%를 초과하기 시작하였으며, 2019년 기준² 단일요법을 사용하는 당뇨 환자는 22.2%, 2제 병합요법은 39.8%, 3제 병합요법은 38.0%이며, 3제 병합요법 사용자 역시 점차 증가하고 있는 추세이다. 본 연구 대상자들이 받고 있는 혈당강화 치료는 단독요법이 42.42%, 2제 병합요법이 42.42%, 3제 병합요법이 15.15%를 차지하였는데 이는 2012년부터 조사된 바로 최신 빠르게 바뀌고 있는 경구 혈당강화제 처방 경향성과는 다른 모습을 보인다. 하지만 단독요법 중 메트포르민이 78.57%로 가장 높은 빈도로 사용되었고, 2제 병합요법에서는 메트포르민과 DPP-4억제제 병합요법 사용이 50%로 가장 비율이 높았으며, 메트포르민과 설폰요소제 병합요법은 35.71%를 차지하며 2순위 요법으로 사용되는 점은 일반적인 제2형 당뇨병 환자군의 약물 복용 특성을 반영한다는 점에서 그 의미가 있다.

한편, 현대인의 질환에 있어서 위장관계 질환은 상당 부분을 차지하며 세부 질환 역시 다양하여 많은 현대인들의 삶의 질을 떨어뜨리고 있다. 이는 당뇨 환자에서도 마찬가지이며, 심지어 당뇨 환자의 87.5%가 복용하고 있는 메트포르민의 주된 부

작용이 위장관계 질환임을 감안하고 당뇨병성 신경병증이 당뇨병성 위장병증으로 발전함을 고려했을 때 그들에게 경구혈당강하제와 함께 사용할 수 있는 위장관계 치료약에 대한 연구가 필요할 것으로 사료된다. 위장관계 질환은 한방 치료 중에서도 이용도가 높은 질환 중에 하나인데, 한의학진흥연구원에서 2020년도에 실시한 6차 한약소비실태조사³에 따르면 2020년 기준 한방병원에서 처방된 처방 중 소화계통 치료제는 15.5%였고, 보험 한약제제에서는 39.1%, 비보험한약 제제에서는 32%로 빈도가 높았고 요양병원 및 종합 병원과 한의원에서 유사한 경향을 보였다. 이 중 소화계통 질환에 가장 많이 처방된 처방, 보험 및 비보험 한약제제는 평위산과 향사평위산이었다⁷. 2022 보건복지부에서 조사한 혼합 엑스산제 청구 금액 비율 조사에서도 향사평위산과 평위산은 각각 3.9%, 3.7%를 차지하며 다빈도 보험 한약제제 11종 안에 속하였다.

평위산(平胃散)은 창출(蒼朮), 진피(陳皮), 후박(厚朴), 감초(甘草), 생강(生薑), 대조(大棗)로 이루어진 처방이며 “동의보감”에서는 “비위에 습사가 울체되어 음식을 먹고 싶은 생각이 없으며 온몸이 무겁고 명치 밑이 트적지근하면서 헛배가 부르고 때로 구역질을 하며 트림이 나거나 신물이 올라오는 데 쓴다.”고 하였으며, 소화불량과 더불어 상복부의 수성음(水聲音), 오심, 현훈(眩暈) 등이 나타나는 습곤비위(濕困脾胃)형에 기본이 되는 처방이다¹². 기능성소화불량의 한의표준 임상진료지침에서⁷는 습체비위를 변증으로 하는 성인의 소화불량에 평위산의 복용을 권고하고 있고, 소화불량 환자에서 평위산이 위장운동촉진제와 비교하여 효과를 보인다는 임상연구⁸도 진행되었다. 또한, 이전 연구들에서 평위산은 소화기 평활근의 교감신경에 관여하여 소화를 돕고⁹, 위산 분비 억제에 효과가 있다고 밝혀졌으며¹⁰, 소화관 질환 관련 염증 인자인 TNF α , IL-1 β , IL-6, PGE2를 감소시키며 급성 위염, 역류성 식도염, 만성 위축성 위염, 장염 등 다양한 염증성 소화기 질환에 사용할 수 있다고

알려졌다¹¹. 향사평위산은 평위산에 향부자, 지실, 곽향, 사인, 목향이 추가된 처방으로 동의보감에서는 소화불량에 대표적 처방으로 제시하고 있고¹² 이전 연구들에서 위장의 운동성과 수축력을 증가시켜 위장 내 내용물 배출을 촉진하고, 위점막 손상을 보호하며 위액분비를 감소시키고, 소장운동을 촉진시켜 소화를 돕는다고 알려져 있다¹³. 이렇듯 평위산과 향사평위산의 소화기 증상 개선에 대한 연구는 많이 진행되었으나, 당뇨 환자에서 경구혈당강하제 또는 인슐린과 함께 사용하였을 때의 안전성이나 혈당에 미치는 영향 및 약물 상호작용에 대한 연구는 본 연구가 처음으로 이 연구에 임상적 의의가 있다.

저자는 한방치료에서 소화기계 질환을 치료하기 위해 가장 빈용되는 평위산과 향사평위산을 당뇨 환자의 소화기 증상을 개선시키기 위해 경구혈당강하제와 함께 복용하였을 때 혈당에 미치는 영향을 평가하기 위해 최근 10년인 2012년 1월 1일부터 2022년 12월 31일까지 경희대학교 부속 한방병원에 입원하여 한신평위산 또는 한신향사평위산을 복용한 제2형 당뇨병 환자에서 복용 전후 나타나는 혈당의 변화를 후향적 차트 리뷰를 통해 관찰하였다. 대상자들의 평균 당뇨 유병기간은 7.78 \pm 8.53년이었으며, 평균 당화혈색소는 7.06 \pm 0.96%였다. 모든 대상자들은 경구 혈당강하제 또는 인슐린 치료를 받고 있었으며, 평위산 및 향사평위산 복용 기간 동안 표준치료의 용법의 변화는 없었다. 대상자들은 입원 치료 중 평위산 및 향사평위산 외의 침구치료, 한약 치료 등의 한방치료와 당뇨 식이요법 등의 치료를 받았다. 평위산의 평균 복용 기간은 4.96 \pm 10.32일이었고, 향사평위산 복용기간은 평균 1.93 \pm 1.94일이었으며 복용 일수의 범위는 1-43일로 다양하였는데, 이는 평위산 및 향사평위산이 특정 소화기 증상이 있을 시에만 복용한다는 점 때문인 것으로 사료된다. 평위산 및 향사평위산 복용 전후의 혈당을 비교하였을 때, 평균 공복 혈당은 평위산 복용군에서는 감소하였고, 향사평위산에서는 증가하였으나 이는

모두 통계적으로 유의미한 수치는 아니었다. 평균 식후 2시간 혈당치 역시 복용 전후 모든 군에서 감소하였지만 모두 통계적으로 유의미하지 않았다.

저자는 평위산 및 향사평위산 복용 시 경구 혈당강하제와 평위산의 약물 상호작용의 약력학적 평가를 위해 경구혈당 강하제의 종류에 따라 혈당 하위 집단 분석을 시행하였다. 메트포르민과 평위산, 메트포르민과 향사평위산 병용 대상자에서 평균 공복혈당과 식후 2시간 혈당은 모두 통계적으로 유의미한 차이가 없었고, 이는 설피요소제 사용 대상자들에게서도 같은 결과를 보였다. DPP-4 억제제와 평위산을 병용한 사용자들에서 공복혈당은 유의한 차이가 없었으나, 식후 혈당은 통계적으로 유의하게 감소하였다(95% CI, 6.09-53.49 mg/dL; $p=0.0177$). 이는 DPP-4 억제제가 식후 혈당 변화에 영향을 미치는 위장관 호르몬의 분해를 억제하는 작용을 하면서 평위산과 약력학적 상호작용 가능성을 제시하지만 보다 정확한 해석을 위해서는 추후 더 많은 대상자를 모집하는 연구가 필요할 것으로 사료된다. DPP4 억제제와 향사평위산을 병용한 대상자의 공복혈당과 식후혈당은 병용 전후 모두 통계적으로 유의한 차이가 없었다. 대상자 중 인슐린 사용자는 모두 평위산을 복용했으며, 평위산 복용 전후 공복혈당과 식후 혈당은 통계적으로 유의미한 차이가 없었다. 또한, 대상자들이 사용 중인 양방적 치료의 종류에 따른 하위 집단 분석에서 모든 집단간의 유의한 차이가 없었기 때문에 평위산 및 향사평위산이 혈당에 미치는 작용이 대상자들이 사용 중인 양방적 치료의 종류와 무관하게 나타난다고 사료되나, 추후 보다 많은 대상자를 통한 연구로 확인이 필요할 것으로 사료된다.

평위산 및 향사평위산과 혈당강하제의 병용요법에 대한 안전성에 대한 평가는 복용 전후의 AST, ALT, GGT, BUN, Cr 수치를 통해 비교하였으며, 모든 평가지표에서 투약 전후의 수치에는 유의미한 차이가 없었다.

본 연구의 한계로는 후향적 연구로서 대상자들

이 입원 기간 동안 복용한 병용 한약, 침구 치료, 치료 식이 등의 통제 변수가 상이했고 이에 대한 완벽한 통제가 불가능하여 그 효과를 배제할 수 없다는 점과 피험자 수의 부족으로 경구혈당강하제의 종류에 따른 평위산 및 향사평위산과의 약물 상호작용을 통계적으로 평가할 수 없었던 경우가 많았다는 점이다. 또한, 평위산과 향사평위산의 약물 특성상 위장관계 증상이 있을 시에만 단기복용하는 경우가 많기 때문에 1일만 복용한 환자가 27명(71%)으로 대다수여서 장기적으로 혈당에 미치는 영향을 알기에는 어려웠다. 평위산 및 향사평위산이 혈당에 미치는 장기적인 영향을 알기 위해서는 평위산 및 향사평위산을 장기간 복용한 피험자와 장기적인 혈당 관리 지표인 당화혈색소 수치를 포함한 추후의 연구가 필요할 것으로 사료된다. 안전성 평가지표인 간수치, 신수치의 결과값을 비교할 수 있는 피험자들의 수가 적었다는 점과 평위산 및 향사평위산 복용 전후 환자들의 소화기 증상의 변화를 알 수 없었다는 한계도 있었다. 그럼에도 불구하고 본 연구는 기존에 혈당강하치료를 받고 있는 제2형 당뇨병 환자들에게 평위산 및 향사평위산을 병용 투여하였을 때 혈당을 유의하게 변화시키지 않음을 보였고, 이를 통해 혈당 강하 치료를 받고 있는 당뇨병 환자에게 소화기 증상 완화를 위해 약물간 약력학적 상호작용 우려 없이 평위산 및 향사평위산을 사용할 수 있다는 결과를 얻었다는 점에서 의미가 있다.

V. 결 론

본 연구는 2형 당뇨병 진단받고 표준치료 시행중인 환자를 대상으로 Metformin, 설피요소제, DPP-4 차단제, 인슐린과 평위산 및 향사평위산을 병용투여하였을 때 혈당 및 안전성 관련 임상지표에 대한 약물상호작용 발생 여부를 연구하였다. 연구결과 평위산과 DPP4 억제제 병용군의 식후 혈당 변화를 제외하고, 다른 병용투여 약물에서는 공복혈

표준 치료를 받고 있는 제2형 당뇨병 환자에서 혈당강하제와 평위산 및 향사평위산 병용 투여가 혈당에 미치는 영향 및 안정성 연구

당 및 식후 2시간 혈당에 유의한 변화가 없었으며 안전성 관련 간기능, 신기능 지표에 유의한 변화가 관찰되지 않아 평위산 및 향사평위산은 혈당강하제와의 병용투여로 약물상호작용은 유발되지 않는 것으로 사료된다.

감사의 글

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

참고문헌

1. 국가한의임상정보포털. 2형 당뇨병 한의표준임상진료지침. 경산: 한국한의약진흥원; 2023. p. 23-43.
2. Korean Diabetes Association. Diabetes Fact Sheet in Korea 2022. Seoul: Korean Diabetes Association; 2023. p. 8-41.
3. 보건복지부. 2022년 한방의료이용 및 한약소비실태조사. 서울: 한국한의약진흥원; 2022.
4. Won JC. Paradigm Shift in Management of Hyperglycemia in Patients with Type 2 Diabetes: Glucocentric versus Organ Protection. *J Korean Diabetes* 2023;24(2):59-65.
5. Korean Diabetes Association. Clinical Practice Guidelines for Diabetes 2023. Seoul: Korean Diabetes Association; 2023.
6. Moon JH, Lim S. Pharmacotherapy for patients

with diabetes mellitus. *J Korean Med Assoc* 2020; 63(12):766-75.

7. 한국한의약진흥원. 기능성 소화불량 한의표준임상진료지침. 경산: 한국한의약진흥원; 2021.
8. Cho MJ, Lee BR, Choi YE, Kwon OJ, Lim MY, Ko SJ, et al. Administration of Yijung-tang, Pyeongwi-san, and Shihosogan-tang for Standardization of Korean Medicine Pattern Identification for Functional Dyspepsia: A Study Protocol of a Randomized, Assessor-blind, 3-Arm, Parallel, Open-label, Multicenter Clinical Trial. *J Int Korean Med* 2022;43(6):1105-21.
9. Ha SY. Co-relation between questionnaire for pyongwisan and physical signals. *Graduate School of Kyung Hee University* 2009:67.
10. Park SH. A study on the effects of pyungweesan and compounding of medicine in pyungweesan on the movement of gastrointestinal smooth muscle, antichatharsis, and central nervous system. *Graduate School of Kyung Hee University* 2000:57.
11. Jung SY, Jung SE, Kim JH, Ham SH, Yang WM, Kwon BI. Comparative Efficacy Study of Pyeongwi-san(Pingwei-san) of Digestive Tract Disease Model in rat. *The Korea Journal of Herbology* 2020;35(2):7-14.
12. 전국한의과대학 비계내과학교실. 비계내과학. 서울: 군자출판사(주); 2008.
13. Cho JH. Review on Effects of Hyangsapyeongwi-san in Gastrointestinal Diseases. *Korean J Oriental Physiology & Pathology* 2010;24(1):22-5.