

제2형 당뇨병 환자에서 혈당강하제와 보중익기탕 병용 투여가 혈당 변화에 미치는 영향 및 안전성 연구

오승현¹, 정우녕¹, 송미령², 노지원², 안영민^{1,2}, 안세영^{1,2}, 이병철^{1,2}

¹경희대학교 대학원 임상한의학과, ²경희대학교 한의과대학 부속병원 신장내분비내과교실

A Retrospective Study of the Safety and Effect of Co-administration of Glucose-lowering Medication and *Bojungikgi-tang* on Blood Glucose Level in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus

Seung-hyun Oh¹, Woo-nyoung Jung¹, Mee-ryoung Song², Ji-won Noh²,
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 aimed to assess the safety and effect on glucose level of *Bojungikgi-tang* in patients with type 2 diabetes mellitus.

Methods: To review patients' clinical characteristics and laboratory tests retrospectively, we investigated 15 hospitalized patients with type 2 diabetes mellitus who took *Bojungikgi-tang* at Kyung Hee University Korean Medical Hospital for at least one day between January 2012 and December 2022. The blood glucose levels, including fasting blood sugar (FBS), 2-hour postprandial glucose (PP2) levels, and glycosylated hemoglobin level, were collected to determine the effect of the *Bojungikgi-tang* on blood sugar changes. Furthermore, to evaluate the safety of *Bojungikgi-tang*, hepatic function and renal function tests were implemented, including aspartate aminotransferase, alanine aminotransferase, alkaline phosphatase, γ -glutamyltransferase, blood urea nitrogen, creatinine, and Modification of Diet in Renal Disease estimated glomerular filtration rate.

Results: When *Bojungikgi-tang* and a standard treatment for diabetes were administered for patients with type 2 diabetes, it was confirmed that there were no statistically significant changes in FBS and PP2 levels in the analysis of each medication taken. There was no significant difference in the safety profile after taking *Bojungikgi-tang*.

Conclusions: The combined administration of *Bojungikgi-tang* with standard hypoglycemic medication for patients with type 2 diabetes may not affect blood glucose levels and safety.

Key words: type 2 diabetes mellitus, *Bojungikgi-tang*, blood glucose level, Korean medicine

1. 서론

· 투고일: 2023.04.21, 심사일: 2023.07.05, 게재확정일: 2023.07.05
· 교신저자: 이병철 서울시 동대문구 경희대로 23
경희대학교 한방병원 신장내분비내과학교실
TEL: 02-958-9155 FAX: 02-958-9104
E-mail: hydrolee@korea.com

2형 당뇨병은 고혈당, 인슐린저항성, 상대적인 인슐린 분비 장애를 특징으로 하는 질환으로, 전 세계적으로 유병률이 지속적으로 증가하고 있는 추세이다. 우리나라에서도 2018년에는 30세 이상 성

인의 유병률이 13.8%이었으나 2019년에는 14.5%, 2020년에는 16.7%로 증가하여 성인 6명 중 1명꼴로 당뇨병을 가지고 있다고 할 수 있다¹. 당뇨병은 미세혈관 및 대혈관 합병증을 유발하는 주요 사망 원인질환 중 하나이며, 환자 개인의 삶의 질을 저하시킬 뿐 아니라 관련 의료지출도 점차 증가하고 있어 사회적인 문제로 대두되고 있다².

당뇨병은 진단 즉시 생활습관 교정을 시작하며, 환자의 신체적 조건, 저혈당의 위험성 및 동반질환 등을 고려하여 치료 목표를 설정하고 약물 단독 또는 병용요법을 시행한다. 안전하고 효과가 우수한 메트포르민뿐만 아니라 설포닐유레아, dPP-4억제제, GLP-1수용체작용제, SGLT2억제제, 인슐린 등 다양한 약물요법을 통해 혈당 개선을 도모하고 있지만 유병기간이 길어짐에 따라 췌장의 인슐린 분비는 점차 감소하고, 나이가 들에 따라 인슐린 저항성도 악화될 수 있어 혈당 조절은 여전히 어려운 과제로 남아있다³. 2022년 자료에 의하면 당뇨병 치료를 받고 있는 경우에도 당화혈색소가 6.5% 미만으로 조절되고 있는 환자는 성인의 24.5%, 7.0% 미만으로 조절되고 있는 경우는 55.6%에 불과하여¹ 병행할 수 있는 치료 방법의 필요성이 제기되고 있다.

한약을 병용 투약했을 때 혈당에 미치는 영향 및 안전성을 보고한 기존 연구를 살펴보면, 한약 처방이나 한약재의 종류가 명시되어 있지 않거나⁴ 다빈도로 처방되는 의료보험용 한약제제 중 소수^{5,6}에 대해서만 보고된 바 있어, 기타 다른 한약에 대한 병행 치료의 안전성에 대한 연구는 미미한 실정이다. 보중익기탕은 건강보험심사평가원에서 의료보험용 혼합엑기스제제로 지정한 56종의 한약제제에 해당하며, 2017년부터 2021년까지 꾸준히 청구건수 10위 내에 해당하는 다빈도 처방 약물로⁷, 일반적으로 허약체질, 피로권태, 식욕감퇴 등의 증상에 효과가 있다고 알려져 있으며⁸ 중국에서는 혈당 강하 효과도 보고된 바 있다⁹. 그러나 국내에서는 보중익기탕의 혈당강하효과 및 당뇨병 약제와

병용 시 안전성에 대한 보고 및 연구가 부족한 실정이다.

이에 경희대학교 부속 한방병원에서 입원 치료를 받은 제2형 당뇨병 환자에게 보중익기탕을 투여하였을 때의 공복 혈당 및 식후 혈당 변화 및 그에 대한 안전성을 후향적으로 관찰하여 보고하는 바이다.

II. 연구대상 및 방법

1. 연구대상

본 연구는 2014년 1월 1일부터 2022년 12월 31일까지 경희대학교 부속한방병원에서 1일 이상 입원하여 치료받은 만 19세 이상의 성인 제2형 당뇨병 환자 중 입원 기간 동안 보중익기탕 혼합엑기스제제를 1일 이상 복용한 사람을 대상으로 하였다. 한방병원 전문의의 처방에 따라 하루 1포씩 2회 또는 3회 복용하였으며, 진단명은 제7차 한국표준질병사인분류 상 제2형 당뇨병에 해당하는 E11을 포함하는 모든 질병코드를 대상으로 하였다. 보중익기탕 혼합엑기스제제는 경희대학교 부속 한방병원에서 사용하는 한국신약의 한방의료보험용 혼합엑기스제제, 크라시에 보중익기탕 엑스과립, 경희대학교 부속 한방병원에서 제조한 비과보중익기탕으로 제한하였다(Table 1).

연구대상자는 혼합엑기스제제를 복용하는 동안 경구혈당강하제 또는 인슐린의 투약 용량에 변화가 없고, 혼합엑기스제제 복용 기간 및 복용 기간 전후 3일 동안 공복혈당과 식후 2시간 혈당을 포함하여 하루 2회 이상 혈당을 측정할 기록이 있는 경우만 포함하였다. 또한 혼합엑기스제제를 복용하는 기간 중 혈당에 즉각적인 영향을 끼칠 수 있는 전신성 스테로이드 약물을 사용한 경우는 배제하였다.

Table 1. Composition of *Bojungikgi-tang*

Herbal name	Botanical name	Relative amount (g)
<i>Bigwa Bojungikgi-tang</i> (補中益氣湯)		
黃芪	<i>Astragali Radix</i>	2.84
白朮	<i>Atractylodis Rhizoma alba</i>	1.90
梔子	<i>Gardeniae Fructus</i>	1.90
當歸	<i>Angelicae Gigantis Radix</i>	1.90
甘草	<i>Glycyrrhizae Radix</i>	1.90
陳皮	<i>Aurantii Nobilis Pericarpium</i>	1.90
麥門冬	<i>Liriopsis Tuber</i>	1.90
辛夷	<i>Magnoliae Fios</i>	1.90
人蔘	<i>Gingseng Radix</i>	1.90
升麻	<i>Cimicifugae Rhizoma</i>	0.95
細辛	<i>Asari Radix</i>	0.95
柴胡	<i>Bupleuri Radix</i>	0.95
<i>Hanshin Bojungikgi-tang</i> (補中益氣湯)		
白朮	<i>Atractylodis Rhizoma alba</i>	1.25
人蔘	<i>Gingseng Radix</i>	1.25
甘草	<i>Glycyrrhizae Radix</i>	1.25
黃芪	<i>Astragali Radix</i>	1.88
當歸	<i>Angelicae Gigantis Radix</i>	0.63
陳皮	<i>Aurantii Nobilis Pericarpium</i>	0.63
升麻	<i>Cimicifugae Rhizoma</i>	0.63
柴胡	<i>Bupleuri Radix</i>	0.38
<i>Kracie Bojungikgi-tang</i> (補中益氣湯)		
白朮	<i>Atractylodis Rhizoma alba</i>	2.0
人蔘	<i>Gingseng Radix</i>	2.0
甘草	<i>Glycyrrhizae Radix</i>	0.75
黃芪	<i>Astragali Radix</i>	2.0
當歸	<i>Angelicae Gigantis Radix</i>	1.5
陳皮	<i>Aurantii Nobilis Pericarpium</i>	1.0
升麻	<i>Cimicifugae Rhizoma</i>	0.5
柴胡	<i>Bupleuri Radix</i>	1.0
生薑	<i>Zingiberis Rhizoma Crudus</i>	0.25
大棗	<i>Jujubae Fructus</i>	1.0

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 정

보(나이, 성별, 키, 체중)과 주진단명, 동반 질환, 당뇨병 진단 시점, 입원 중 식사처방, 투약 중인 당뇨 약물, 보중익기탕 외 병용 중인 한약 처방내역, 혈액 생화학 검사 결과에 대한 정보를 수집하였다.

보중익기탕을 양약과 병용하여 투약했을 때 혈당에 미치는 영향을 알아보기 위해 한약제제 복용 시작일과 종료일의 공복혈당 수치와 식후 2시간 혈당 수치의 평균값 변화를 각각 비교하였다. 혈당은 자기혈당측정기를 이용해 손가락 끝의 모세혈관 혈액을 채취하여 측정하였다.

보중익기탕 혼합액기스제제 병용 투여의 안전성을 평가하기 위해 약물 복용 시작일로부터 3일 이전 사이, 약물 복용 종료일로부터 3일 이후 사이에 시행한 간 기능검사와 신 기능검사의 결과를 비교하였으며, aspartic aminotransferase(AST), alanine aminotransferase(ALT), alkaline phosphatase(ALP), γ -glutamyltransferase(GGT), Blood Urea Nitrogen (BUN), Creatinine(Cr), Modification of Diet in Renal Disease estimates glomerular filtration rate (MDRD-eGFR) 수치를 활용하였다. 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) 프로그램을 사용하여 통계적 분석을 시행하였다. 정규분포 여부에 따라 Paired t-test 또는 Wilcoxon signed rank test를 실시하였다. 연구 대상자의 임상적 특성 및 검사 결과는 평균±표준편차(Mean±S.D.)로 기술하였고, 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.

4. 연구 윤리

본 연구는 경희대학교 한방병원의 기관생명윤리위원회(Institutional Review Board, IRB)의 승인을 받았다(KHMC 2023-04-007-001).

III. 결 과

1. 연구대상의 일반적 특성

2014년 1월 1일부터 2022년 12월 31일까지 경희대학교 부속 한방병원에서 입원 치료를 받은 2형 당뇨병 환자 중 입원 기간 내에 1일 이상 해당 혼합엑기스제제를 복용한 환자는 28명이었으며, 당뇨병 약제를 복용하지 않는 1명을 제외하면 그 중 혈당 검사 결과를 수집할 수 있는 환자는 총 15명이었다 (Fig. 1). 연구 대상자들의 평균 연령은 81.53±8.06 세였으며, 그 중 남자가 5명, 여자가 10명으로, 여성의 비율이 더 높았다. 평균 신장은 161.22±8.95 cm, 평균 체중은 59.53±6.27 kg로, 체질량지수의 평균값은 23.05±3.18 kg/m²이었다. 혼합엑기스제제 평균 복용 기간은 30.93±81.68일이었으며, 대상자들은 입원 기간 중 다른 한약치료, 침구치료 등 한의학치료를 병행하였다. 당화혈색소 수치는 10명의 대상자로부터 얻을 수 있었으며, 한약 복용 전 평균은 7.4±1.05% 이었다 (Table 2). 15명의 연구 대상자 중 1명을 제외한 14명은 모두 하루 섭취 칼로리를 제한하여 식이를 섭취했다 (Table 3).

환자들의 주진단명은 뇌경색이 7명으로 가장 많았으며, 그 외에도 뇌출혈, 파킨슨병, 알츠하이머, 폐암, 골절 등이 있었다 (Table 3). 대상자들은 고혈압(13명, 86%), 이상지질혈증(5명, 33%), 심방세동(1명, 6%), 만성 신부전(1명, 6%) 등의 기저질환을 가지고 있었다 (Table 3).

2. 혼합엑기스산제 복용 현황 및 병용 약물 분석

연구 대상자 15명 중 비과보중익기탕을 복용한 환자는 3명(20%), 한신보중익기탕과 크라시에보중익기탕을 복용한 환자는 각각 6명(40%)이었다. 한약 평균 복용 기간은 30.93±81.68일이었으나, 10명(66%)의 환자들은 10일 미만으로 복용하였다 (Table 3). 3명을 제외한 12명의 환자는 다른 한약을 함께 복용하고 있었다 (Table 3).

모든 대상자는 혼합엑기스산제를 복용하기 전부터 혈당 조절을 위한 약물 요법을 받고 있었다. 모

든 대상자는 1가지 이상의 경구혈당강하제를 복용하고 있었으며, 인슐린을 투여하는 환자는 1명이었다. 경구혈당강하제 종류 중 메트포르민을 가장 많이 복용하고 있었으며(13명, 86%), DPP-4 억제제 12명(80%), 설포닐유레아가 3명(26%), α-글루코시데이스 억제제가 2명(13%), 티아졸리딘디온이 1명(6%) 순으로 빈도가 높았다. 한 가지 계열의 경구혈당강하제를 복용하는 경우는 3명(20%)인 반면, 두 가지 이상의 계열의 경구혈당강하제를 동시에 복용하는 경우가 더 많았으며(80%), 그 중 메트포르민과 DPP-4 억제제를 병용하는 경우가 6명(40%)으로 가장 많았다 (Table 4).

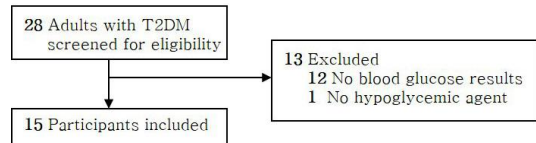


Fig. 1. Participant disposition.

T2DM : type 2 diabetes mellitus

Table 2. Baseline Demographics and Clinical Characteristics

Characteristics	No. (n = 15)
Age, mean±SD, y	81.53±8.06
Sex	
Male	5
Female	10
Height, mean±SD, cm	161.22±8.95
Body weight, mean±SD, kg	59.53±6.27
BMI, mean±SD, kg/m ²	23.05±3.18
Duration taking HE, days	30.93±81.68
Comorbidities at screening	
Hypertension	13
Dyslipidemia	5
CVA	9
Cancer	1
HbA1c level, mean±SD, % (n = 10)	7.4±1.05
≥6.5% (%)	7 (70%)
<6.5% (%)	3 (30%)

No. : number, SD : standard deviation, HE : herbal extract, CVA : cerebrovascular accident

Table 3. Details of the Participants

No.	Duration of herbal extract (days)	Sex/Age	Onset of T2DM (year)	Diet (kcal/day)	No. of Combined herbal medicine	Main diagnosis	Comorbidities	Hypoglycemic treatment
1	26	M/75	2012	1800	3	Cb-inf.*	HTN [‡] , CKD (stage2) ^{‡‡} , atrial fibrillation	MET [§] , DPP4-I
2	1	F/87	2020	1500	1	Osteoporosis with pathological fracture	HTN [‡] , HIVD of L-spine	MET [§] , DPP4-I
3	5	M/74	2011	1800	0	Lung cancer	COPD, BPH	MET [§] , DPP4-I , SU [¶]
4	9	M/60	Unknown	900	2	Intracerebral hemorrhage in brain stem	HTN [‡] , seizure	MET [§] , DPP4-I
5	25	F/81	2009	1600	1	Alzheimer's disease	Sick sinus syndrome	MET [§] , DPP4-I
6	5	F/81	Unknown	1600	0	Fracture of intertrochanteric section of femur	HTN [‡] , anorexia	MET [§] , DPP4-I , insulin
7	30	F/87	1989	1200	0	Cb-inf.*	HTN [‡] , DLP [†] , hypothyroidism, bronchiectasis, parkinsonism	AGI ^{**}
8	1	F/85	2012	1600	2	Cb-inf.*	HTN [‡] , SIADH	MET [§] , DPP4-I
9	2	F/85	2012	1600	3	Cb-inf.*	HTN [‡] , AD [§]	MET [§] , DPP4-I
10	324	F/87	1989	1200	2	Cb-inf.*	HTN [‡] , DLP [†] , hypothyroidism	AGI ^{**}
11	4	M/85	2010	1800	2	Severe depressive episode without psychotic symptoms	HTN [‡] , DLP [†] , hypothyroidism	MET [§] , DPP4-I , SU [¶]
12	2	F/95	2013	연하 보조식	2	Cb-inf.*	HTN [‡] , DLP [†] , atrial fibrillation	MET [§] , DPP4-I , SU [¶]
13	9	M/79	2009	1200	2	Cb-inf.*	HTN [‡] , chronic periodontitis	MET [§] , DPP4-I , SU [¶]
14	3	F/85	2011	1600	3	Parkinson's disease	HTN [‡] , DLP [†]	MET [§]
15	18	F/77	1987	1300	1	Subarachnoid hemorrhage of MCA	HTN [‡] , unstable angina	MET [§] , DPP4-I , TZD ^{**}

*Cb-inf. : cerebral infarction, [†]DLP : dyslipidemia, [‡]HTN : hypertension, [§]MET : metformin, ^{||}DPP4-I : DPP4 inhibitor, [¶]SU : sulfonylurea, ^{**}AGI : α-glucosidase inhibitor, ^{**}TZD : thiazolidinediones, ^{‡‡}CKD : chronic kidney disease, [§]AD : alzheimer's disease

Table 4. Type of Hypoglycemic Treatment

Hypoglycemic treatment	No. of oral agent	Type of oral agent	Value (No.)
Non-insulin (n=14)	1 (Mono therapy) (n=3)	Metformin	1
		AGI	2
	2 (Dual therapy) (n=6)	Metformin + DPP4-I	6
		3 (Triple therapy) (n=5)	Metformin + DPP4-I + SU
		Metformin + DPP4-I + TZD	1
Insulin (n=1)	2 (n=1)	Metformin + DPP4-I	1

No. : number, DPP4-I : DPP-4 inhibitor, SU : surfonylurea, AGI : α -glucosidase inhibitor, TZD : thiazolidinediones

3. 혼합엑기스제제 복용 전후 혈당 수치 변화

연구 대상자 중 14명에게서 공복혈당 정보를 수집할 수 있었으며, 보중익기탕 복용 전 평균 112.07 ± 18.10 mg/dL에서 복용 후 평균 108.79 ± 18.47 mg/dL으로 소폭 감소하였지만 통계적으로 유의미한 차이는 없었다($p > 0.05$)(Table 5, Fig. 2A).

반면, 보중익기탕을 복용한 대상자의 식후 2시간 혈당 수치는 복용 전 210.00 ± 60.83 mg/dL에서 복용 후 165.47 ± 43.90 mg/dL로 통계적으로 유의미한 수준으로 감소하였다($p = 0.0381$)(Table 5, Fig. 2B)이며, 하위그룹을 분석하였을 때 특히 당화혈색소 수치 6.5% 초과 그룹에서의 식후 2시간 혈당 수치는 복용 전 242.43 ± 45.02 mg/dL에서 170.71 ± 26.66 mg/dL로 통계적으로 유의미한 수준으로 감소하였다($p = 0.0223$)(Table 5, Fig. 2, Fig. 3A).

복용한 당뇨 약제의 종류에 따라 분류하여 분석을 실시하였다. 경구 혈당강하제만 복용한 경우, 메트포르민과 DPP-4 억제제를 복용한 경우, 메트포르민과 DPP-4 억제제, 설폰닐레아를 복용한 경우, 메트포르민과 DPP-4 억제제를 포함해 기타 약

제를 같이 복용한 경우로 하위 그룹을 나누어 공복혈당과 식후 2시간 혈당의 변화를 관찰하였을 때 통계적으로 유의한 차이는 없었다(Table 6).

보중익기탕 복용 기간에 따른 혈당 변화를 분석하였다. 보중익기탕을 10일 이하로 복용한 경우 공복혈당 수치는 106.22 ± 15.51 mg/dL에서 101.78 ± 14.60 mg/dL로 감소하였고, 식후 2시간 혈당은 194.10 ± 58.44 mg/dL에서 156.60 ± 42.72 mg/dL로 감소하였으나 통계적으로 유의미한 차이는 없었다. 보중익기탕을 11일 이상 30일 이하로 복용한 경우 공복혈당과 식후 2시간 혈당의 수치가 각각 128.75 ± 15.44 mg/dL에서 114.25 ± 12.53 mg/dL, 223.25 ± 46.89 mg/dL에서 167.25 ± 32.21 mg/dL로 감소하였으나 통계적으로 유의미하지는 않았다(Table 7).

15명의 연구 대상자 중 5명에서 보중익기탕 복용 전후 당화혈색소 수치 변화를 수집할 수 있었으며, 복용 전 당화혈색소는 평균 7.92 ± 0.63%에서 복용 후 6.5 ± 1.14%로 감소하였으나 통계적으로 유의한 차이는 없었다($p = 0.0625$)(Table 8, Fig. 4).

Table 5. Change in Blood Sugar Test Before and After Taking of *Bojungikgi-tang*

Blood sugar test	Before (mg/dl)	After (mg/dl)	P value
Total			
FBS	112.07±18.10	108.79±18.47	0.5563
PP2	210.00±60.83	165.47±43.90	0.0381*
HbA1c≥6.5% (n=7)			
FBS	108.57±16.93	106.29±24.47	0.8176
PP2	242.43±45.02	170.71±26.66	0.0223*
HbA1c<6.5% (n=3)			
FBS	130.33±18.50	116±13.00	0.2500
PP2	190.67±6.51	136±26.66	0.2500

HbA1c : glycated hemoglobin, FBS : fasting blood sugar, PP2 : post prandial 2 hours (blood sugar)

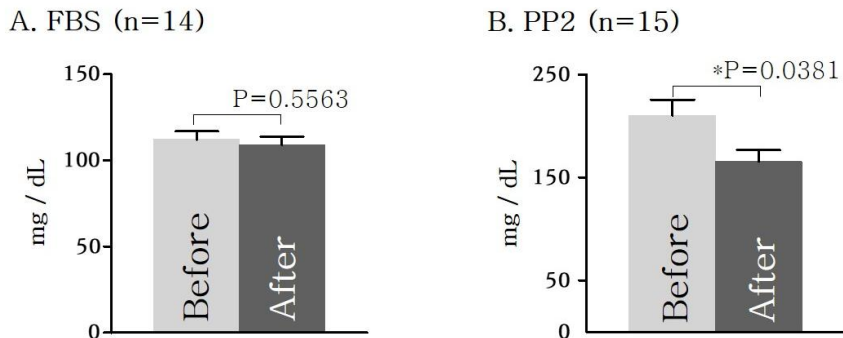


Fig. 2. Change in blood glucose after co-administration of *Bojungikgi-tang* and hypoglycemic agents.

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

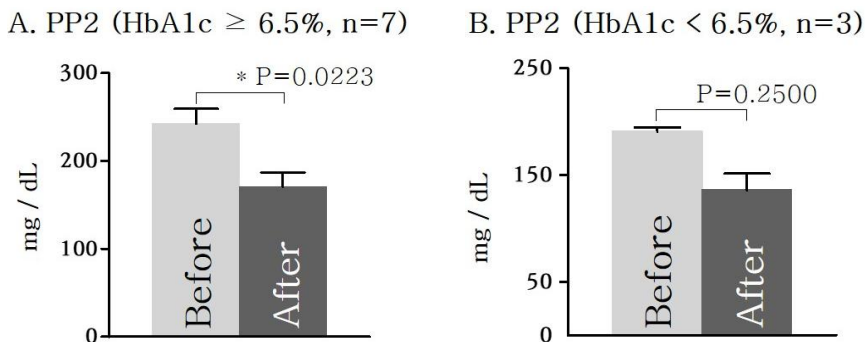


Fig. 3. Change in 2-hours postprandial glucose levels in subgroups.

PP2 : 2 hours post-prandial plasma glucose, HbA1c : glycated Hemoglobin

Table 6. Change in Blood Sugar Test in Subgroups Before and After Taking of *Bojungikgi-tang*

Blood sugar test	Before (mg/dl)	After (mg/dl)	P value
Oral glucose-lowering drugs (n=14)			
FBS	113.69±17.75	108.00±18.98	0.3014
PP2	202.50±55.46	166.64±45.31	0.0686
MET + DPP4-I (n=6)			
FBS	115.80±13.05	106.60±11.72	0.0727
PP2	175.83±45.46	152.67±21.08	0.4375
MET + DPP4-I + SU (n=4)			
FBS	107.00±21.59	100.00±21.59	0.2500
PP2	197.50±41.91	173.00±59.36	0.8750
MET + DPP4-I + α (n=12)			
FBS	113.37±20.10	106.82±15.80	0.1575
PP2	195.92±54.13	159.50±35.57	0.1514

FBS : fasting blood sugar, PP2 : post prandial 2 hours (blood sugar), MET : metformin, DPP4-I : DPP-4 inhibitor, SU : sulfonylurea, α : sulfonylurea, thiazolidinedione, insulin or none

Table 7. Change in Blood Sugar Test Before and After Taking of *Bojungikgi-tang* by Period

Blood sugar test	Before (mg/dl)	After (mg/dl)	P value
≤10 days (n=10)			
FBS	106.22±15.51	101.78±14.60	0.2031
PP2	194.10±58.44	156.60±42.72	0.2324
10<days≤30 (n=4)			
FBS	128.75±15.44	114.25±12.53	0.1250
PP2	223.25±46.89	167.25±32.21	0.1250

FBS : fasting blood sugar, PP2 : post prandial 2 hours (blood sugar)

Table 8. Change in HbA1c Level after Administration of *Bojungikgi-tang*

	Before	After	p-value
<i>Bojungikgi-tang</i> (n=5)	7.92±0.63	6.5±1.14	0.0625

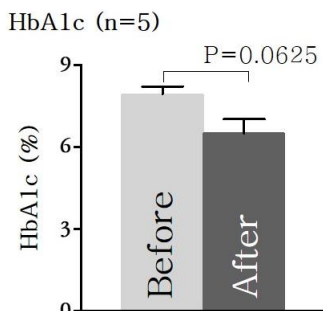


Fig. 4. Change in HbA1c level after co-administration

of *Bojungikgi-tang* and hypoglycemic agents.

HbA1c : glycated hemoglobin

4. 보중익기탕 복용 후 간 기능 변화

연구 대상자 중 간질환을 가진 사람은 없었으며, 보중익기탕 복용 전후 AST, ALT 수치는 10명, ALP 수치는 5명, GGT는 9명의 대상자에서 얻을 수 있었다. 보중익기탕 복용 전 AST가 39로 참고치보다 높았던 1명의 연구 대상자가 있었으나, 보

중익기탕 복용 후에 32로 감소하여 정상 범위에 해당하였다. AST 수치는 보중익기탕 복용 전 22.0±8.08 U/L에서 복용 후 20.6±7.21 U/L로, ALT 수치는 복용 전 12.8±5.53 U/L에서 복용 후 12.9±6.40 U/L로, ALP 수치는 74.2±16.36 U/L에서 복용 후 85.6±28.11 U/L로, GGT는 복용 전 21.0±7.28 U/L에서 복용 후 21.2±6.00 U/L로 변화하여 복용 전후 모두 정상 범위에 해당하였으며 통계적으로 유의한 차이는 없었다(p>0.05)(Table 9).

5. 보중익기탕 복용 전후 신 기능 변화
보중익기탕 복용 전후 BUN과 Creatinine 수치는

10명에게서 구할 수 있었으며, 그 중 1명의 대상자는 보중익기탕을 복용하기 전 BUN, Creatinine 수치가 정상보다 높았다. 이 대상자의 BUN 수치는 보중익기탕을 복용 후 41 mg/dL에서 35 mg/dL로, creatinine의 수치는 1.32 mg/dL에서 1.18 mg/dL으로 감소하였다. 나머지 9명의 보중익기탕 복용 전후 BUN, Creatinine 수치는 모두 정상범위 내에 있었다. BUN과 Creatinine, eGFR 수치 평균값은 혼합 엑기스제 복용 전 각각 16.5±9.63 mg/dL, 0.75±0.24 mg/dL, 87.63±20.35에서 복용 후 16.8±8.48 mg/dL, 0.73±0.22 mg/dL, 89.57±24.2로 변화하였으며, 통계학적으로 유의미한 차이는 없었다(p>0.05)(Table 9).

Table 9. Change in Liver and Kidney Function after Administration of *Bojungikgi-tang*

	Before	After	p-value
AST, mean±SD, U/L	22.0±8.08	20.6±7.21	0.2337
ALT, mean±SD, U/L	12.8±5.53	12.9±6.40	0.9706
ALP, mean±SD, U/L	74.2±16.36	85.6±28.11	0.4558
GGT, mean±SD, U/L	21.0±7.28	21.2±6.00	0.9446
BUN, mean±SD, mg/dL	16.5±9.63	16.8±8.48	0.9183
Creatinine, mean±SD, mg/dL	0.75±0.24	0.73±0.22	0.9085
MDRD-eGFR, mean±SD, mL/ min/1.73 m ²	87.63±20.35	89.57±24.2	0.5498

IV. 고 찰

2형 당뇨병 환자의 주요 사망 원인은 죽상경화성심혈관질환으로 알려져 있으며, 이에 따라 미세혈관 및 대혈관 합병증 예방 및 감소시키는 것을 궁극적인 치료 목표로 하는 질환이다¹⁰. 따라서 당뇨병 진단 즉시 적극적으로 생활습관을 교정하고 진단 초기 약물치료를 고려하는데, 처음부터 당화혈색소가 7.5%를 초과하거나, 혈당 조절 실패의 위험을 낮추기 위해 병용요법을 고려할 수 있다¹¹.

효과적인 혈당 조절을 위해 당뇨병 치료제들이 꾸준히 개발되고 있음에도 불구하고, 당뇨병 약물 치료 병용요법은 점차 증가하여 2008년부터 70%를 초과하기 시작하였으며, 3제 이상 사용하는 경우도

꾸준히 증가해 2019년에는 38.0%에 달한다. 그럼에도 대한당뇨병학회 당뇨병 진료지침 기준인 당화혈색소 6.5% 미만으로 관리되는 경우는 여전히 성인 4명 중 1명 꼴이며, 7.0% 미만으로 조절되는 경우도 절반 정도밖에 되지 않는 실정이다¹. 이와 같은 기존 치료 약물의 한계로 인해 당뇨병 환자를 위한 보다 유효한 치료법의 필요성이 대두되었으며¹² 한 가지의 대안으로 한약을 통한 인슐린 저항성 개선 및 혈당 조절에 대한 연구가 활발히 진행되고 있고 있다⁴.

2000년대에는 동물실험을 통해 당뇨 모델 쥐에 약물 투여가 미치는 영향에 대한 연구와 당뇨병 및 消渴의 병리 기전 등에 대한 한의학적 이론 고찰이 중심을 이루었다¹³. 2010년 전후에는 단삼, 백

출, 목단피와 같은 단미제뿐만 아니라 계지약침, 홍삼약침 등 다양한 약침액의 혈당 강하 효과를 보고한 실험 연구가 보고되었고¹⁴, 2013년 이후에도 갈근, 황백 등 단미제의 치료에 대한 실험연구가 꾸준히 이루어져 왔다¹⁵. 대부분의 논문에서 한의학적인 치료가 유효하게 나타나 임상에서의 활용 가능성을 보여주고 있으나 실험연구에 편중되어 있는 편이며, 보다 실질적인 혈당 강하 치료 방법이 되기 위해서는 효과 및 안전성에 대한 추가적인 검증이 필요하다.

이에 따라 의료보험용 56종의 혼합액기스산제 중 다빈도 처방 상위 10종 약물에 해당하는 보중익기탕을 혈당강하제와 같이 복용하였을 때 2형 당뇨병 환자의 혈당 변화를 후향적으로 관찰하고자 하였다.

보중익기탕은 우리나라뿐 아니라 중국, 일본 등 이미 여러 나라에서 연구를 통해 항암효과, 면역 및 항알러지 효과, 항스트레스 효과가 보고된 바 있으며¹⁶, 이외에도 중국에서 당뇨병성 신증 환자에서 공복혈당, 식후혈당 및 요 단백질 감소 효과를 보고¹⁷한 바 있다. 그러나 우리나라에서는 2016년 건강보험 보중익기탕 적응증 중 임신 중 당뇨가 해당하는 것과¹⁸, 2001년 동물실험 연구에서 혈당강하 효과를 보고한 것¹⁹ 외 항당뇨효과에 대한 연구가 미미한 실정이며, 2017년부터 2021년까지 가장 많이 처방되는 의료보험용 혼합액기스산제 중 하나임에도 불구하고 당뇨약제와 함께 복용하였을 때 혈당에 미치는 영향 또는 안전성에 대해 거의 알려진 바가 없다. 2020년에 발표된 연구²⁰에서 보중익기탕의 혈당강하효과를 후향적으로 관찰하여 밝혔으나, 대상자 수가 적고 보중익기탕 복용 전후 간 기능과 신 기능 변화에 대한 평가가 부족했다는 한계점이 있다.

이에 한방병원에 입원한 2형 당뇨병 환자 중 약물치료를 받고 있는 사람을 대상으로 보중익기탕을 1일 이상 복용한 사례를 수집하여 보중익기탕이 혈당에 미치는 영향과 안전성을 후향적으로 평가

하고자 하였다. 비록 3명을 제외한 환자에서 보중익기탕뿐 아니라 다른 종류의 한약을 동시에 복용하고 있었으나, 보중익기탕 복용 기간 동안 다른 약제의 종류나 투약용량에는 변화가 없었다.

보중익기탕 복용 후에 공복혈당은 3.28 mg/dL 감소하여 통계적으로 유의미한 차이를 보이지 않았던 반면, 식후 2시간 혈당 수치는 평균 44.57 mg/dL 감소하여 통계적으로 유의하였다. 보중익기탕이 혈당에 미치는 영향을 보다 자세히 분석하기 위해 2형 당뇨병의 일반적인 치료 목표인 당화혈색소 6.5%를 기준으로 나누어 분석하였을 때, 보중익기탕 복용 전에도 당화혈색소 6.5% 미만으로 조절되고 있던 그룹에서는 보중익기탕 복용 전후 혈당 변화에 유의미한 변화가 없었던 반면, 혈당 조절이 원활히 되지 않고 있는 당화혈색소 6.5% 이상 그룹에서 식후 2시간 혈당이 242.43±45.02 mg/dL에서 170.71±26.66 mg/dL로 유의하게 감소해(p=0.0223)(Table 5) 입원환자의 공복혈당 및 식후 2시간 혈당 모두 치료 목표인 130 mg/dL 미만과 180 mg/dL 미만을 유지하였다. 이는 혈당 조절이 원활히 되지 않고 있던 환자에서 입원 후 평상시보다 엄격한 식단 관리 및 복약 순응도 증가 등 외부요인이 개입했을 수 있을 것으로 보인다. 또한 복용 중인 혈당 강하제의 종류나 복약 기간과 무관하게 각 하위그룹에서 공복혈당 및 식후혈당에 유의한 변화가 나타나지 않았다는 결과를 종합해보면, 당화혈색소 6.5% 이상 그룹에서 식후혈당이 유의하게 감소한 것은 보중익기탕의 직접적인 혈당 강하효과보다는 입원 후 규칙적인 식단, 외상 환자의 재활 치료를 통한 활동량 증가 또는 복약 순응도 증가 등 외부요소가 작용했을 것으로 보이며, 이에 따라 기존 약물 치료를 받고 있는 2형 당뇨병 환자에게 추가적인 혈당 강하의 부작용 우려 없이 보중익기탕 투약을 고려할 수 있음을 추정해볼 수 있다.

본 연구의 한계로는 연구 대상자의 수가 15명으로 많지 않았기 때문에 이 결과를 뒷받침하기 위해 추후 더 규모 있는 연구가 필요할 것으로 사료

된다. 또한 혈당 조절에 영향을 미치는 핵심 요소 중 하나인 운동상태에 대한 정보를 수집하지 못하였기 때문에 운동상태가 혈당에 미친 영향을 반영하지 못하였다. 마지막으로, 2015년 이후 처방이 꾸준히 증가하고 있는 약물인 SGLT-2i(sodium-glucose cotransporter 2 inhibitor)를 복용하는 경우는 포함되지 않아 SGLT-2i와 보중익기탕을 병용하였을 때 혈당에 미치는 영향 및 안전성을 평가할 수 없었다는 한계가 있다.

V. 결 론

본 연구는 2형 당뇨병을 진단받은 한방병원 입원환자를 대상으로 당뇨병 표준치료와 혼합엑기스 제제인 보중익기탕을 병용 투여하였을 때, 유의한 간 기능과 신 기능 수치 상승이 나타나지 않았으며, 복용 약제별 분석에서 공복혈당 및 식후 2시간 혈당에 통계적으로 유의한 변화가 없음을 확인하였다.

감사의 글

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

참고문헌

1. Korean diabetes association. Diabetes fact sheet in Korea 2022. Oct 4 2022.
2. 대한내분비학회. 내분비대사학. 3판. 서울: 군자출판사; 2022, p. 896-7, 909.
3. Diabetes guideline committee. Treatment guideline for diabetes 2021. Seoul: Korean diabetes association; 2021, p. 37, 42, 89-139.
4. Yu CH, Kang SW, Hong SE, Kim KI, Jung

- HJ, Lee BJ. The effect of herbal medicine on blood glucose in type 2 diabetes patients: A retrospective study. *J Int Korean Med* 2020; 41(6):1066-77.
5. Oh SH, Lee MS, Jung WN, Noh JW, Ahn YM, Ahn SY, et al. A retrospective study of the effectiveness and safety of banhasasim-tang, gumiganghwal-tang, or pyeongwee-san in patients with type 2 diabetes mellitus. *J Int Korean Med* 2022;43(3):363-74.
6. Lee MS, Jeong SM, Oh SH, Lee HY, Leem HG Ahn YM, et al. 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. *J Int Korean Med* 2021;42(1):40-52.
7. 건강보험심사평가원. 2021급여의약품 청구현황. 건강보험심사평가원; 2022, p. 76-8.
8. 식품의약품안전처. 의약품안전나라. April 18;2023 <http://mfds.go.kr/>
9. Huang P. Effect of modified Buzhong Yiqi decoction on blood glucose level in diabetic patients. *Clinical medical & engineering* 2015;22(5):596-7.
10. Kim JM, Kim SS. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a summary of new consensus report from the American Diabetes Association and the European Association for the study of diabetes in 2018. *J Korean Diabetes* 2019;20(1):6-9.
11. Hur KY. 2021 Clinical practice guidelines for diabetes: pharmacotherapy and the Korean diabetes association support system. *J Korean diabetes* 2021;22(4):250-8.
12. Moon SJ, Baek SM, Park JH, Lee SH, Seo HJ, Kim SG, et al. The use of complementary and alternative medicine in patients with type 2 diabetes mellitus: community based survey. *Korean*

- J Orient Int Med* 2012;33(3):317-26.
13. Lee YK, Choi GH, Shin HC, Kang SB. The latest study trend about DM and So-gal-search oriental medical science article from 2003 to 2007. *The Korean Journal of oriental medical prescription* 2007;15(2):21-33.
 14. Kim DH, Park SC, Lee JH, Lee HY, Cho MK, Choi JY, et al. Recent research trends in Korean medicine treatment of diabetes mellitus-focusing on domestic articles from 2008 to 2013. *Korean J Orient Int Med* 2013;34(3):240-55.
 15. Son AH, Koh JY, Lee DK, Shin HS. Review of domestic experimental studies of Korean medicine treatment for diabetes mellitus since 2013. *J Int Korean Med* 2017;38(1):10-9.
 16. Choi HM, Kim HH, Lee HD. Comparative study of bojungikgitang in Korea, Japan and China on the anti-inflammatory and anti-oxidative effects. *Kor J Herbology* 2014;29(1):53-60.
 17. 范軍. 補中益氣湯加味治療糖尿病腎病100例. *陝西中醫*. 2011;32(8):960-2.
 18. Kang YM, Kim HJ, Park YB, Jeong CM, Ham SH, Yang WM, et al. The Effects of Bojungikgi-tang on Streptozotocin-induced Diabetic Gastroparesis Rat Model. *Kor J Herbol* 2019;34(6):45-55.
 19. Park SD, Go WD, Sin HS. Effects of Bojungikgitang, Soeumin bojungikgitang and its component groups on diabetes in alloxan induced diabetic rats. *Herbal Formula Science* 2001;9(1):215-30.
 20. Jeong SM, Noh JW, Lee MS, Yang HG, Ahn YM, Ahn SY, et al. A retrospective study on the effect of herbal extracts combined with conventional therapy on blood glucose in type 2 diabetes mellitus. *The J of Internal Korean Medicine* 2020;41(6):1231-44.