인진오령산의 알콜성 간염에 미치는 영향

홍수현 · 권오순 · 김상현 · 김효진 · 김기탁 · 박상은 · 김원일 · 홍상훈[1]* · 강창완[2] · 조정효 · 손창규[3] · 윤우상 · 김경남[4]

1 : 동의대학교 내과학교실, 2 : 동의대학교 데이터정보학과, 3 : 대전대학교 간장내과학교실, 4 : (주)한약마을

Effects of Injinoryung-San on Alcoholic Hepatitis

Su Hyun Hong, O Sun Kwon, Sang Heon Kim, Hyo Jin Kim, Ki Tak Kim, Sang Eun Park, Won Il Kim, Sang Hoon Hong[1]*, Chang Wan Kang[2], Jung Hyo Cho, Chang Gue Son[3], Woo Sang Ryu, Kyung Nam Kim[4]

1 : Department of Internal Medicine, College of Oriental Medicine, 2 : Department of Data Information Science, Dongeui University, 3 : Department of Internal Medicine, College of Oriental Medicine, Daejeon University, 4 : HVLS. Co. Ltd

This study was performed to investigate the effect of the extracts from Injinoryng-San on liver injury patients induced by alcohol. Injinoryung-San was recorded the drug for jaundice at Hwang-Je-Nae-Kyung. Twenty-seven patients who have intaked alcohol above 40 g, every day, 5 years, twenty-seventy ages were selected. After take a written consent, we divide them into experimental groups and control groups by double blind test. Each groups was evaluated every 2 weeks(2,4,6 weeks). After 2 weeks, Injinoryung-San groups significantly decreased GGT in comparison with control groups($p<0.05$). After 4 weeks, Injinoryung-San groups significantly decreased MCV, GGT in comparison with control groups($p<0,05$). After 6 weeks, Injinoryung-San groups significantly decreased MCV in comparison with control groups($p<0.05$). Reviewing these experimental results, it appears that extracts of Injinoryung-San have pharmaceutical efficacy in GGT, MCV on liver injury patients induced by alcohol. But it has not efficacy in AST, ALT. According to drinking alcohol has becomes social problems, we should effort to make efficacious oriental medicines on alcoholic hepatitis.

Key words : Injinoryung-San, alcoholic Liver Disease, GGT, MCV

서 론

알코올성 간 질환은 임상 및 병리학적인 소견에 따라 알코올성지방간, 알코올성간염, 알코올성간경변증 등으로 구분된다. 알코올성지방간은 습관적으로 음주하는 사람의 90-100%에서 발생되지만 아무리 많은 음주를 하는 사람이라도 알코올성 간염은 10-35%, 알코올성 간경변증은 8-20%에서만 보고 되고 있다[1].

1999년부터 2000년까지 일 년 동안 국내 18개 병원의 만성간질환자 16,436명을 대상으로 원인을 분석한 결과 B형 바이러스는 68.8%, 알코올은 14.5%, C 형 바이러스는 9.4%를 차지하여 알코올성 간 질환이 B형 간 질환에 이어 2위를 차지하고 있고, 간경변증 입원환자를 대상으로 연구한 결과에서도 알코올성 간경변증의 빈도는 26-42.9%를 차지하여 역시 B형 간경변증에 이어 2위를 차지하고 있다[2-4].

알코올성 간 질환의 진단에는 간 질환이 초래 될 수 있는 충분한 음주량과 음주기간 등의 경력이 필수적이다. 알코올성 간 질환이 발생하는데 필요한 최소 음주량과 음주기간에 대한 통일된 기준은 없는 실정이나 대개 하루 60-80 g 의 알코올을 수년간 마실 때 발생된다고 알려지고 있다. 그러나 이 기준은 절대적인 것이 아니며, 앞서 언급한 여러 가지 환경적인 요인과 숙주요인에 따라 큰 차이를 보일 수 있으므로 알코올성 간 질환의 진단 시에는 환자 개개인의 상황을 고려하여 음주경력의 융통성 있는 해석이 필요하다[5].

알코올성 간 질환의 치료의 근간은 금주다. 지방간인 경우 금주만으로 호전될 수 있으며, 심한 알코올성 간염의 경우에는 금주와 더불어 충분한 영양공급 등의 보조 치료가 필요하다. 현재 알코올성 간 질환에 특이적으로 사용되는 약물 치료법들이 소개되고 있으나 아직까지 그 치료효과가 널리 인정된 약제는

* 교신저자 : 홍상훈, 부산시 진구 양정2동 산45-1, 동의대학교 한의과대학
· E-mail : shhong@deu.ac.kr, · Tel : 051-850-8810
· 접수 : 2007/11/21 · 채택 : 2008/01/07

없는 실정이다[6].

인진오령산은 A. D. 200년경 張仲景에 의하여 황달 치료제로 사용된 것이 최초의 기록이다. 황달 중에도 陽黃증에 속하는 濕熱로 발생한 황달을 치료하는 처방으로 수 천 년 동안 임상에서 활용되고 있다. 인진오령산은 淸濕熱, 利小便하는 작용이 있어 肝膽濕熱, 脾肺鬱熱로 인한 황달, 脘腹脹滿, 小便不利에 효과적인 치료제이다[7]. 인진오령산은 황달을 동반한 간 질환에는 효과가 문헌적으로 규명되었으나 비황달성 간장 질환에 대한 치료효과 검증은 정확하고, 객관적으로 시도된 적은 없다. 따라서 본 임상시험은 알코올성 간염환자를 대상으로 인진오령산 과립의 간 기능 개선 효과 및 안전성을 임상시험을 통하여 객관적으로 평가하고자 계획되었으며, 임상시험의 결과를 보고하는 바이다.

대상 및 방법

1. 연구 설계

알코올성 간 질환자를 대상으로 무작위배정, 이중맹검, 대조군 비교, 다기관 임상시험을 2006년 7월4일부터 2007년 9월 30일까지 대전대학교 둔산한방병원, 동의대학교 부속 한방병원에서 시행되었다.

2. 선정 및 제외기준

선정기준은 20세 이상 70세 이하의 남자로서 1주 1회 이상 음주하면서 일평균 알코올 섭취량이 40 g이상인자를 대상으로 하였다. 그 외에도 ALT, AST, GGT가 정상 이상, 복부 초음파 검사에서 간암, 간경변의 소견이 없음, 바이러스 간염, 약인성 간염, 대사 이상 질환이 아님, 무작위 배정 이전에 서면 동의서에 서명하고 날인한 자를 선정하였다. 제외기준으로는 ① 간경변, 간암 환자 ② Varal marker(Hepatitis B, C) 가 양성인 자 ③ 당뇨병, 갑상선 기능 이상 자. ④ 6개월 내 식도정맥류 출혈, 간성혼수, 복수 중 1가지 이상의 병력이 있는 자. ⑤ 총 빌리루빈이 3.0 mg/dL 이상인 자. ⑥ 약물 중독의 과거력이 있거나 있다고 의심되는 자. ⑦ 알코올에 대한 의존도가 지나쳐서 금주가 불가능한 자. ⑧ 치매나 간질을 포함하는 정신과적 또는 신경과적 병력이 있는 자 ⑨ 기타 시험자가 신체적, 정신적으로 임상시험 참여가 적합하지 않다고 판단되는 자는 제외하였다.

3. 연구 방법

서면동의서를 취득한 후에 인구학조사, 이학적 검사, 과거력, 음주 및 약물 치료력 조사, 임상병리검사 및 복부초음파 검사를 시행하였다. 임상병리검사로는 일반혈액검사(CBC&Diff count, PT, PTT), 일반화학검사(LFT(AST, ALT, ALP, Total bilirubin, Total protein, Albumin), GGT, HBsAg, HBsAb, Anti-HCV, Glucose, Cholesterol, Tryglyceride, HDL-Cholesterol, BUN, Creatinine, Uric acid), 소변검사 (color, protein, glucose, nitrate, urobilinogen, pH, ketone, blood, Nit, WBC, RBC, s. Epi. cell, ...)를 시행하였다. 선정/제외기준을 확인한 후에 증상설문 및 무작위 배정에 의해 약물 투여되었다. 약물 투여 후 2주, 4주, 6주에 내원하여 증상설문, 약물 순응도 조사, 병용약물조사, 이상반응확인, HBsAg, HBsAb, Anti-HCV를 제외한 임상병리 검사를 실시하여 간의 염증의 진행 상태와 안전성을 점검하였다. 체성분의 변화는 투약 전후를 측정하여 비교하였다.

4. 통계분석 방법

통계패키지 SPSS 12.0 을 이용하여 분석하였다. 분석 방법을 구체적으로 설명하면 다음과 같다. 단계 1. 측정 변수에 대한 정규성 검정을 콜모고로브-스미로노프 검정(Kolmogorov-Smirnov Test)로 실시하여 그 결과 정규성을 만족하므로 모수적 방법을 선택하였다. 단계 2. 사전-사후 측정 연구의 오류를 확인하기위하여 초기(시험전) 특성치에 대하여 두 군 간의 동질성 검정을 t-검정을 실시하였다. 단계 3. 보조분석으로 그룹 구분 없이 금주효과 분석으로 Paired t-test를 실시하였다.

결 과

1. 시험 중지 및 피험자 탈락

동의서를 취득한 40명중에 스크리닝 검사를 통해 9명이 탈락하였고, 무작위 배정을 받은 후에 2주 이상 약물을 복용한 피험자는 31명이었다. 그 후 금주 약속을 위반한 경우가 4명, 환자가 검진 날짜를 지키지 못하여 3명이 탈락하였고, 환자가 이유를 밝히지 않고 탈락을 통보(금주약속 위반으로 추정) 1명이었다. 이상반응을 호소한 경우는 1명이 있었다.

시험약 또는 대조약을 투여 받았으나, 유효성 평가가 이루어지지 않은 피험자는 4명이었으며 선정/제외기준 위반 2명, 약물 복용1명, 순응도 미달 1명 등이었다. 최종 분석에는 시험군 15명, 대조군 12명이었다.

2. 안전성 평가

시험군에서 1명이 시험약을 하루 복용한 후에 머리가 허공에 뜬 느낌 등의 금단증상과 더불어 양측 대퇴내측의 발진이 발생하였다. 시험약을 중지 후에 1주일 내에 증상이 개선되었으나 시험약과 '관련이 있다'라고 추정되었다. 대조군에서 1명이 간 기능이 악화되었으나 환자가 추적검사에 불응하였다. 실험실 검사 분석 결과, 최초검사와 2주, 4주, 6주후의 변화를 살펴보았을 때, 두 군 모두 대부분의 검사 항목에서 정상범위 이내의 변화이거나 임상적으로 유의하지 않은 변화로 판단되었다.

3. 사전 시험군과 대조군의 동질성 검정

모든 항목에 있어 두 군의 사전 동질성을 독립 t-검정을 이용하여 검정한 결과 유의수준 5%에서 두 군은 동질성을 만족하고 있다(Table 1).

4. 시험 및 대조군간의 MCV, AST, ALT, GTP, 체성분 감소량 비교

1) 복약 2주간의 변화

시험군 및 대조군에 상관없이 2주후의 금주효과를 검정하였다. GGT는 시험군 GTP 평균수치는 86.308 IU/L이고 금주 후 2주에 측정한 GTP 평균 수치는 42.917 IU/L로서 43.39 IU/L 만큼 더 감소하였고 이는 유의수준 5%에서 통계적으로 유의한 감소를 의미한다(Table 2).

Table 1. Homogeneity Test between Experimental Groups and Control Groups

	group	N	mean	SD	t	p-value
MCV	대조군	12	94.558	3.942	0.925	0.364
	시험군	15	89.973	16.738	1.026	0.320
AST	대조군	12	42.583	22.861	-1.083	0.289
	시험군	15	57.067	41.448	-1.152	0.261
ALT	대조군	12	41.750	25.783	-1.599	0.122
	시험군	15	62.800	39.263	-1.674	0.107
GGT	대조군	12	177.667	78.077	-0.799	0.432
	시험군	15	211.533	128.764	-0.843	0.408
체지방율	대조군	12	23.942	2.611	-0.479	0.636
	시험군	15	24.627	4.361	-0.506	0.618
복부지방율	대조군	12	0.907	0.030	-0.509	0.615
	시험군	15	0.913	0.037	-0.522	0.607
부종지수	대조군	12	0.339	0.009	1.033	0.312
	시험군	15	0.335	0.009	1.040	0.309
내장지방	대조군	12	111.533	14.590	-0.030	0.977
	시험군	15	111.747	21.176	-0.031	0.976

Table 2. Effect of temperance after 2 Weeks

	group	N	평균	표준편차	t	p-value(단측)
MCV	대조군	12	-0.675	4.299	71	0.364
	시험군	13	-3.785	17.093		
AST	대조군	12	7.667	24.537	63	0.214
	시험군	13	22.462	42.426		
ALT	대조군	12	3.667	20.886	-0.657	0.259
	시험군	13	8.538	16.040		
GGT	대조군	12	42.917	65.773	45	0.039
	시험군	13	86.308	113.568		

2) 복약 4주간의 변화

시험군 및 대조군에 상관없이 4주 후의 금주효과를 검정하였다. MCV 4주 감소량을 보면 시험군 (1.933 fL)이 대조군(0.322 fL)보다 1.62 fL 더 감소하였으며 이는 유의수준 5%에서 통계적으로 유의하다. GGT는 시험군에서 116.778 IU/L이고 금주 후 4주에 측정한 GTP 평균 수치는 55.111 IU/L로서 유의수준 5%에서 통계적으로 유의한 감소를 의미한다(Table 3).

Table 3. Effect of Temperance after 4 Weeks

	group	N	평균	표준편차	t	p-value(단측)
MCV	대조군	9	0.322	1.100	-2.175	0.023
	시험군	9	1.933	1.931		
AST	대조군	9	8.333	29.875	-0.343	0.368
	시험군	9	11.889	8.477		
ALT	대조군	9	8.444	31.077	39	0.466
	시험군	9	-5.778	44.969		
GGT	대조군	9	55.111	89.368	22.5	0.057
	시험군	9	116.778	81.995		

3) 복약 6주간의 변화

시험군 및 대조군에 상관없이 4주 후의 금주효과를 검정하였다. MCV 6주 감소량을 보면 시험군 (2.913 fL)이 대조군(0.650 fL)보다 2.263 fL 더 감소하였으며 이는 유의수준 5%에서 통계적으로 유의하다(Table 4).

Table 4. Effect of temperance after 6 Weeks

	group	N	평균	표준편차	t	p-value
MCV	대조군	8	0.650	1.222	14	0.033
	시험군	8	2.913	2.844		
AST	대조군	8	12.250	16.412	29	0.399
	시험군	8	10.250	11.732		
ALT	대조군	8	9.875	17.924	0.103	0.459
	시험군	8	9.125	10.049		
GGT	대조군	8	78.500	44.181	-1.253	0.116
	시험군	8	118.500	78.747		
체지방율	대조군	8	0.138	1.362	-1.427	0.089
	시험군	7	1.114	1.276		
복부지방율	대조군	8	0.005	0.019	-0.258	0.4
	시험군	7	0.007	0.011		
부종지수	대조군	8	0.000	0.004	1.518	0.077
	시험군	7	-0.003	0.003		
내장지방	대조군	8	3.925	5.604	-1.02	0.163
	시험군	7	11.771	21.018		

고 찰

인진오령산은 A. D. 200년경 장중경(張仲景)에 의하여 황달 치료제로 사용된 것이 최초의 기록이다. 황달 중에도 陽黃證에 속하는 濕熱로 발생한 황달을 치료하는 처방으로 수 천 년 동안 임상에서 활용되고 있다. 그러므로 淸濕熱, 利小便하는 작용이 있어 肝膽濕熱, 脾肺鬱熱로 인한 황달, 脘腹脹滿, 小便不利에 효과적인 치료제이다[7]. 인진오령산에 대한 실험적 결과를 살펴보면 흰쥐를 이용하여 cyclosporin A으로 유발된 신독성에 대하여 혈중의 urea nitrogen, creatinine의 함량, 조직중의 LPO 함량, SOD 활성도 변화를 보고하였다[8]. D-galactosamine에 의해 유발된 손상간에 대해, 위령탕과 인진오령산을 비교하였더니, AST, ALP, LDH, bilirubin의 감소 효과가 인진오령산이 위령탕에 비해 뛰어났다[9]. 임상 증례보고로는 협통, 하복통, 피로감, 오심, 배뇨통을 호소하며, AST/ALT 상승된 환자의 14개월간의 추적 보고에서 인진오령산은 증상개선 및 간 기능을 호전시켰다[10].

알코올성 간염은 과도한 음주 후에 간에 발생하는 급성 염증 증후군으로 알코올성 간경변과 병발하거나 단독으로 발생할 수 있고, 비교적 이환율과 사망률이 높다[11]. 일반적인 알코올 간염환자의 치료는 금주와 영양공급이며, 대부분의 환자는 이런 치료로 호전된다. 그러나 일부 환자에서는 이러한 치료들이 초기 사망을 예방하기 부족하며 특히, 중증 알코올 간염환자의 경우에는 초기 사망률의 위험도가 높다[12]. 이렇게 사망률이 높은 중증 알코올 간염환자에서는 스테로이드나 펜톡시피린과 같은 약제를 사용해 왔으며, 최근에는 에타너셉트와 같은 TNF-alpha 억제약물과 과립구흡착요법 등이 치료법들도 소개되고 있다[13].

간질환이 있는 알코올 환자에게 최선의 치료 목표는 금주이지만 차선책으로 조절음주도 고려되어야 한다. 금주만을 치료의 성공으로 간주할 경우, 술을 조금만 먹어도 치료가 실패로 평가되어 환자는 심리적으로 죄책감을 자주 느끼게 되고, 이로 인해서 치료를 포기하는 경우가 많다. 조절음주만으로도 간 기능이나 전신상태가 호전되는 경우가 많기 때문에, 금주가 가능하지 않다면 조절 음주도 차선책으로 인정되어야 한다. 조절음주의 목표는 적정음주(moderate drinking)에 두어야 한다. 적정음주란 몸에

부담을 주지 않는 한도에서의 음주하는 방식을 말하며, 일종의 안전한 음주(safe or low-risk drinking)라고 할 수 있다. 적정음주의 기준은 나라마다 다르지만 우리나라 보건복지부는 하루 30 gm(소주3잔)이내를 기준으로 잡고 있다[14].

알코올성 간염에 대한 연구는 환자수가 많음에 비해 연구보고가 많지 않다. 금주만으로도 치료가 잘되기 때문에 문헌보고는 알코올 의존증이 많다. 206명의 알코올성 간질환자를 후향적으로 조사하였더니, AST(99%), ALT(77%), GGT(96%), AST/ALT ratio >1 (64%)가 정상범위 이상이었고, 1일 음주량이 많을수록, 알콜 음용기간이 길수록 간경변이 많아짐을 볼 수 있었다[15]. 과음하는 남자 53명을 대상으로 한 음주패턴과 간장애를 분석하니 간세포의 파괴를 의미하는 AST나 ALT의 상승을 대상자의 20-30%만 있었다[16]. 알코올성 간질환에 대한 한방치료 보고로는 백회, 전중, 중완, 곡지, 족삼리, 기문, 간문, 명황, 양릉천, 간염, 격수, 간수, 담수의 침 치료로 임상 증상의 개선은 있었으나 간기능의 개선 효과는 미미했다[17]. 그러나 다른 보고에서는 한약치료(거습소어탕)로 간기능 개선과 임상증상의 호전이 기대되고 있다[18].

점차 발병 빈도가 높아지는 알코올성 간염에 대한 한방치료율을 높이기 위한 노력은 지속되어야 한다. 본 연구는 알코올성 간질환의 치료제로 활용할 수 있는 한약제제를 찾기 위해 설계되었다. 현재 품목허가를 받은 한약제제를 검토한 결과 간염바이러스 억제효과를 나타내는 소시호탕, 인진호탕과 황달의 치료제로 허가된 인진오령산이 있었고, 알코올성 간질환에 보다 효과적일 수 있을 것으로 추정된 인진오령산엑기스 제제(신풍제약 제조)를 임상시험약으로 선정되었고, 이중맹검, 대조군 설정, 비교임상, 다기관 공동 연구를 실시하였다. 금주를 바탕으로 시험약과 대조약(유당, 옥수수전분, 적당량의 착색제로 담갈색의 원주형과립: 신풍제약 제조)을 복용하면서 6주간 2주마다 간기능 개선정도, 임상증상 호전 정도, 이상반응 유무, 치료 전 후의 체성분 변화정도를 확인하였다. 본 연구에서는 대조약의 설정의 어려움으로 환자의 윤리적 문제를 고려하여, 금주만으로 치료 효과가 기대되기 어려운 알코올성간경변을 제외하였다. 인진오령산의 6주간 복용으로 간 기능의 악화, 신기능의 악화는 없었다. 그러나 시험군에서 1명이 시험약을 하루 복용한 후에 머리가 허공에 뜬 느낌 등의 금단증상과 더불어 양측 대퇴내측의 발진이 발생하였다. 시험약을 중지 후에 1주일 내에 증상이 개선되었으나 시험약과 '관련이 있다'라고 추정되었다. 대조군에서 1명이 간 기능이 악화되었으나 환자가 추적검사에 불응하였다. 아마도 금주의무를 불이행한 것으로 추정된다. 임상증상, 음주욕구, 피로도를 검토한 결과 시험군, 대조군 모두 개선 효과가 있었다. 그러나 양군간의 증상호전 정도가 통계적인 유의성이 없었다. 이는 임상증상의 개선은 금주에 의한 효과이고 시험약은 기여한 바가 없다고 볼 수 있다. 금주와 6주간의 약물 투여로 인한 체성분의 변화를 살펴보았다. 부종지수와 복부지방율이 대조군에 비해 감소하는 경향을 보였으나 두 군간 의 통계적인 차이는 볼 수 없었다. 알코올성 간질환과 연관된 혈청학적 지표로는 MCV, AST, ALT, GGT가 있다. 음주 여부를 정확하게 측정하기 위해서는 CDT(carbohydrate deficient transferrin)이나 mitochondrial AST가 과음 후에 증가하고 금주 후에 감소하여, 음주력을 파악하는데는 예민도와 특이도가 높은 검사이나 실제 임상에서 CDT 검사는 검사방법이 까다롭기 때문에 쉽게 이용하기 어렵다14). 시험군과 대조군 모두 혈청학적 지표의 개선이 나타났다. 대조군과 비교한 결과 인진오령산은 2주후에는 GGT, 4주 후에는 MCV, GGT, 6주후에는 MCV가 통계적인 유의성을 찾을 수 있었다. 그러나 AST, ALT, AST/ALT의 감소량에는 통계적인 차이를 발견할 수 없었다.

이번 연구에서는 투약기간의 짧았던 점과 예상외로 중간 탈락자가 많았다. 추후 이에 대한 보정 가능한 임상연구의 설계를 통하여 알코올성 간질환의 치료에 도움이 되는 한약제제를 찾는 지속적인 연구가 필요할 것이다.

결 론

인진오령산 엑기스제제가 알코올성 간질환자를 대상으로 간기능, 임상 증상 개선 효과 및 안전성 평가를 위한 다기관 공동, 무작위 배정, 이중맹검, 대조약 비교 병행 제4상 임상시험을 실시하여 다음과 같은 결론을 얻었다.

인진오령산의 6주간의 복용으로 중대한 이상반응은 나타나자 않았고, 간기능, 신기능의 검사소견에서의 악화는 없었다. 인진오령산의 6주간의 복용은 임상증상, 피로도, 음주욕구의 호전은 대조군에 비해 유의성이 없었다. 인진오령산은 대조군에 비해 AST, ALT, AST/ALT의 감소가 없었으나 복용 2주후에는 GGT, 4주 후에는 MCV, GGT, 6주후에는 MCV가 통계적인 유의성을 찾을 수 있었다.

감사의 말

본 연구는 Herb Valley co., Ltd.의 연구비 지원에 의해 수행되었습니다.

참고문헌

1. 변관수. 알콜성 간질환의 임상적 특징과 내과적 관리, 대한간학회지 제2회 연수강좌 강의록, pp 73-78, 2002.
2. 이창홍. 만성간질환. 2002년도 제 14회 대한소화기 학회 세미나, 56-62.
3. Kim, Y.S., Um, S.H., Ryu, H.S., et al. The prognosis of Liver cirrhosis in recent years in korea. J korean Med Sci. 18: 883-841, 2003.
4. 서광식, 이병석, 성재규 등. 최근 5년간 간경변의 원인과 합병증에 관한 고찰. 대한간학회지 3: 202-209, 1997.
5. 양항미. 中醫肝病診療常規. 상해과기교육출판사, pp 129-133, 2005.
6. 권상욱. 알콜성 간질환의 치료. 대한간학회지 7(1):71-78.
7. 郭維加. 新編國家中成藥. 人民衛生出版社, 北京, p 1033, 2002.
8. 김호현, 신홍묵, 김길훤. 인진오령산이 흰쥐의 신독성에 미치는 영향. 대한한의학회지 17(2):113-144, 1996.

9. 곽섭, 전병훈, 우원홍, 정우열. 위령탕및 인진오령산이 Galactosamine 에 의한 백서의 간손상에 미치는 영향. 원광한의학, 3(1):81-97, 1993.
10. 김용정, 이승언, 박세욱, 이민구, 김강산. 장기간의 인진오령산 투여가 간기능에 미치는 영향. 동의병리생리학회지 18(6):1908-1912, 2004.
11. Menon, K.V., Gores, G.J., Shah, V.H. Pathogenesis, diagnosis and treatment of alcoholic liver disease, Mayo Clin Proc, 76: 1021-1029, 2001.
12. Maher, J.J. Treatment of alcoholic hepatitis, J Gastroenterol Hepatol, 17: 448-455, 2002.
13. 정재윤, 손주현, 손병관, 백창희, 김석환, 한동수. 한국인 알코올성 간염환자의 예후 판정을 위한 Discriminant Function 점수, Child-Turcotte-Pugh 점수와 Model for End-stage Liver Disease 점수비교. 대한소화기학회, 49(2):93-99, 2007.
14. 대한소화기학회, 간염(2nd Edition), 군자출판사, 서울, pp 219-231, 2005.
15. 곽재용, 김재현, 이수택, 김대곤, 안득수. 알콜성 간질환에 대한 임상적 연구. 전북의대논문집, 19(1):69-79, 1995.
16. 홍상훈, 조정효, 손창규. 과음하는 성인남자 53명의 음주패턴과 간 장애에 대한 분석 연구. 대한한방내과학회, 28(1):115-123, 2007.
17. 홍상훈. 알콜성 간질환에 대한 고찰과 증례 보고. 대한침구학회지 16(3):15-24, 1999.
18. 周現武, 崔德廣, 李繼紅, 鄭志洲, 張俊川. 祛濕消瘀湯治療酒精性肝炎 45例. 四川中醫, 25(1):63, 2007.