

## 만성간염 및 간경변증 환자에서 고텍스(Godex)의 효과에 대한 다기관 공동연구

강북삼성병원<sup>1</sup>, 경북대병원<sup>1</sup>, 경희의료원<sup>2</sup>, 고신의료원<sup>3</sup>, 부산대병원<sup>4</sup>, 분당차병원<sup>5</sup>, 순천향병원<sup>6</sup>,  
신촌세브란스병원<sup>7</sup>, 전북대병원<sup>8</sup>, 제주대병원<sup>9</sup>, 충남대병원<sup>10</sup>, 한양대구리병원<sup>11</sup>

유태우, 김병익, 권영오<sup>1</sup>, 이정일<sup>2</sup>, 한병훈<sup>3</sup>, 조 몽<sup>4</sup>, 황성규<sup>5</sup>, 김연수<sup>6</sup>, 전재운<sup>7</sup>, 이승욱<sup>8</sup>, 송병철<sup>9</sup>, 이병석<sup>10</sup>, 손주현<sup>11</sup>

=Abstract=

### Multicenter Study for the Efficacy of Godex in Patients with Chronic Liver Disease and Liver Cirrhosis

Tae Woo Yoo, M.D., Byung Ik Kim, M.D., Young Oh Kweon, M.D.<sup>1</sup>, Joung Il Lee, M.D.<sup>2</sup>,  
Byung Hun Han, M.D.<sup>3</sup>, Mong Cho, M.D.<sup>4</sup>, Seong Gyu Hwang, M.D.<sup>5</sup>, Yun Soo Kim, M.D.<sup>6</sup>,  
Chae Yoon Chon, M.D.<sup>7</sup>, Seung Ok Lee, M.D.<sup>8</sup>, Byung Cheol Song, M.D.<sup>9</sup>,  
Byung Seok Lee, M.D.<sup>10</sup>, Ju-Hyun Sohn, M.D.<sup>11</sup>

*Sungkyunkwan University School of Medicine, Seoul, Kyungpook National University College of Medicine, Daegu<sup>1</sup>,  
Kyung Hee University College of Medicine, Seoul<sup>2</sup>, Kosin University Gospel Hospital, Busan<sup>3</sup>,  
Pusan National University College of Medicine, Busan<sup>4</sup>, Pochon CHA University College of Medicine, Sunghnam<sup>5</sup>,  
Soon Chun Hyang University College of Medicine, Seoul<sup>6</sup>, Yonsei University College of Medicine, Seoul<sup>7</sup>,  
Chonbuk National University College of Medicine, Chonju<sup>8</sup>, Cheju National University College of Medicine, Cheju<sup>9</sup>,  
Chungnam National University College of Medicine, Daejeon<sup>10</sup>, Hanyang University College of Medicine, Seoul<sup>11</sup>.*

Godex is a mixture of hepadif and biphenyl dimethyl dicarboxylate (DDB), which has hepatoprotective activity. This study evaluated the effect of Godex on biochemical items associated with liver function and hepatitis B virus DNA level to patients with chronic hepatitis, fatty liver and liver cirrhosis. A total of 242 patients with chronic hepatitis, fatty liver and liver cirrhosis who visited to 12 medical centers from Sep. 2002 to Feb. 2005 and have no other medicines except it were enrolled in this study. We retrospectively evaluated the changes of biochemical items such as alanine aminotransferase (ALT), aspartate aminotransferase (AST), total bilirubin, albumin, prothrombin time, platelet count and hepatitis B virus DNA level before and at 1, 3, 6, 9 and 12 months after the Godex treatment. In patients with chronic hepatitis, ALT and total bilirubin have shown statistically significant changes ( $p < 0.05$ ). In patients with fatty liver and liver cirrhosis, the ALT level alone was significantly changed ( $p < 0.05$ ). Otherwise, hepatitis B virus DNA level was not changed. Even if some biochemical items were improved in patients with chronic hepatitis, fatty liver and liver cirrhosis after Godex treatment, it did not affect the change of hepatitis B virus DNA level.

**Key Words:** Godex · Chronic hepatitis · Liver cirrhosis · Fatty liver · ALT · Hepatitis B virus DNA.

교신저자: 김병익

소속: 성균관대학교 의과대학 강북삼성병원 내과학교실

주소: 110-746, 서울시 종로구 평동 108(우편번호: 110-746)

전화: (02) 2001-2055, 팩스: (02) 2001-2049, E-mail: bik.kim@samsung.com

서 론

각종 바이러스성 및 알코올성 간염이나 지방간, 간경화증 등 alanine aminotransferase (ALT) 수치의 상승을 보이는 만성 간염에 대한 치료는 만성 B형 및 C형 간염 이외에는 현재 정립된 치료법이 없다. 만성 B형 및 C형 간염의 경우에도 적응증이 되는 제한된 환자를 대상으로 항바이러스제 치료가 시행되고 있으며 적응증이 되는 환자라도 만성 B형 간염의 경우 항바이러스제로 치료 받은 환자의 혈청 전환율은 18-30% 정도이며<sup>1,2)</sup>, 만성 C형 간염의 경우 pegylated 인테페론-알파와 ribavirin 병용 요법으로 지속적 바이러스학적 반응을 보이는 환자는 54-68%로 추정된다<sup>3-5)</sup>. 하지만 이러한 표준 치료법에 반응을 보이지 않는 환자나 부작용으로 인해 약물 치료를 할 수 없는 환자 및 아예 항바이러스제의 치료 대상이 되지 않는 알코올성 간염이나 지방간 환자 등에서 ALT 수치의 상승을 그대로 두어야 하는지 아니면 이러한 수치를 감소시킬 수 있는 약물의 투여로 간경변증, 간암 등으로의 진행을 감소시킬 수 있는지는 논란의 대상이 되고 있다. 고텍스(Godex)는 헤파디프와 biphenyl dimethyl dicarboxylate (DDB)를 혼합한 약물로 ALT 수치가 증가된 만성 간염 환자를 대상으로 한 유효성, 안정성에 대한 다기관, 무작위할당, 이중맹검 3상 비교임상시험에서 그 효능이 입증된 바 있으며<sup>6)</sup>, 현재 ALT 수치가 증가된 만성 간염 환자를 대상으로 서구에서도 사용이 증가되고 있다.

본 연구는 각종 만성 간염 환자를 대상으로 하여 고텍스 투여 전과 후의 간기능과 관련된 생화학적, 혈청학적 인자의 수치 변화를 관찰하여 고텍스 투여 후의 효과를 알아보고 만성 B형 간염의 경우 B형 간염 바이러스 DNA 수의 변화에 어떤 영향을 미치는지에 대해 알아보고자 시도하였다.

연구대상 및 방법

1. 연구대상

2002년 9월부터 2005년 2월까지 전국 12개 대학

Table 1. Demographical characteristics of 242 patients studied

| Characteristics                   | No of patients (%) |
|-----------------------------------|--------------------|
| Sex                               |                    |
| male                              | 175 (72.31)        |
| female                            | 67 (27.69)         |
| Total                             | 242 (100.00)       |
| Age(yrs)                          |                    |
| below 20 yrs                      | 2 (0.83)           |
| 20 ~ 29 yrs                       | 14 (5.79)          |
| 30 ~ 39 yrs                       | 38 (15.70)         |
| 40 ~ 49 yrs                       | 61 (25.21)         |
| 50 ~ 59 yrs                       | 71 (29.34)         |
| 60 ~ 69 yrs                       | 47 (19.42)         |
| above 70 yrs                      | 9 (3.72)           |
| Total                             | 242 (100.00)       |
| Disease categories                |                    |
| Chronic hepatitis                 | 109 (45.04)        |
| HBV                               | 80 (33.06)         |
| HCV                               | 25 (10.33)         |
| Alcoholic                         | 2 (0.83)           |
| Unknown                           | 2 (0.83)           |
| Fatty liver                       | 33 (13.64)         |
| Hepatic steatosis                 | 31 (12.81)         |
| Simple steatohepatitis            | 0 (0.00)           |
| Hepatic steatosis/Steatohepatitis | 2 (0.83)           |
| Liver cirrhosis                   | 100 (41.32)        |
| HBV                               | 68 (28.10)         |
| HCV                               | 15 (6.20)          |
| HBV/HCV                           | 1 (0.41)           |
| Alcoholic                         | 2 (0.83)           |
| Unknown                           | 14 (5.79)          |
| Total                             | 242 (100.00)       |

병원 소화기 내과 외래를 방문한 만성 간염과 간경변증 환자를 대상으로 후향적으로 의무기록을 이용하여 생화학적 및 혈청학적 검사 결과를 분석하였다. 간기능과 관련된 생화학적 인자에 영향을 줄 수 있는 항바이러스제인 인터페론, 라미부딘, 아데포비어 및 ursodeoxycholic acid (UDCA), 기타 간기능 개선제 등을 함께 투여한 환자를 제외

한 총 242명(나이: 49.53±12.52세, 범위: 18-76세)을 연구 대상으로 하였다.

## 2. 생화학적 및 혈액학적 인자에 대한 혈청학적 검사

대상자들은 고크스 투여 전, 투여 1개월, 3개월,

**Table 2.** Biochemical and serological changes (mean±SD) during 12 months after Godex treatment in patient with chronic hepatitis, fatty liver, and liver cirrhosis.

| Period (Month) | Chronic Hepatitis (n=109) | Fatty Liver (n=33) | Liver Cirrhosis (n=100) |                 |
|----------------|---------------------------|--------------------|-------------------------|-----------------|
| AST            | 0                         | 227.52 ± 915.29    | 113.21 ± 97.92          | 123.88 ± 128.53 |
|                | 1                         | 75.70 ± 74.84      | 63.27 ± 45.93           | 130.06 ± 219.57 |
|                | 3                         | 87.81 ± 110.75     | 78.39 ± 104.83          | 85.32 ± 62.68*  |
|                | 6                         | 85.02 ± 104.25     | 65.43 ± 34.80           | 85.47 ± 59.88** |
|                | 9                         | 60.71 ± 69.42**    | 110.33 ± 168.21         | 87.97 ± 86.30   |
|                | 12                        | 67.22 ± 54.96      | 48.86 ± 27.48           | 77.77 ± 54.84   |
| ALT            | 0                         | 260.61 ± 772.82    | 75.76 ± 42.97           | 96.46 ± 104.35  |
|                | 1                         | 55.90 ± 64.89**    | 34.70 ± 23.02**         | 53.94 ± 85.15** |
|                | 3                         | 70.24 ± 95.59**    | 41.74 ± 34.07**         | 36.09 ± 25.90** |
|                | 6                         | 62.23 ± 65.27*     | 45.36 ± 32.04**         | 37.31 ± 28.07** |
|                | 9                         | 40.46 ± 27.17**    | 63.22 ± 76.97           | 36.97 ± 27.28** |
|                | 12                        | 60.16 ± 87.02      | 41.43 ± 25.37**         | 37.69 ± 37.76** |
| T-Bil          | 0                         | 1.38 ± 1.48        | 2.39 ± 4.72             | 2.06 ± 3.32     |
|                | 1                         | 1.00 ± 0.46**      | 1.83 ± 2.18             | 2.59 ± 5.31     |
|                | 3                         | 1.08 ± 0.74*       | 1.75 ± 2.52             | 2.03 ± 5.20     |
|                | 6                         | 0.95 ± 0.37**      | 1.79 ± 0.84             | 1.43 ± 0.86     |
|                | 9                         | 0.88 ± 0.35**      | 1.56 ± 0.85             | 1.47 ± 0.59     |
|                | 12                        | 0.98 ± 0.39**      | 1.37 ± 0.69             | 1.49 ± 0.66     |
| Albumin        | 0                         | 4.06 ± 0.44        | 3.70 ± 0.64             | 3.49 ± 0.56     |
|                | 1                         | 4.14 ± 0.36**      | 3.90 ± 0.65             | 3.52 ± 0.60     |
|                | 3                         | 4.13 ± 0.45        | 3.99 ± 0.56             | 3.58 ± 0.60     |
|                | 6                         | 4.33 ± 0.41**      | 3.98 ± 0.47             | 3.57 ± 0.78     |
|                | 9                         | 4.23 ± 0.41        | 4.17 ± 0.54             | 3.66 ± 0.61     |
|                | 12                        | 4.09 ± 0.46        | 4.02 ± 0.50             | 3.62 ± 0.57     |
| PLT            | 0                         | 186.94 ± 70.89     | 200.83 ± 118.12         | 122.85 ± 64.14  |
|                | 1                         | 216.15 ± 95.89     | 202.45 ± 117.27         | 125.60 ± 62.01  |
|                | 3                         | 183.09 ± 85.11**   | 135.42 ± 54.14          | 109.23 ± 53.04  |
|                | 6                         | 190.62 ± 75.43     | 116.88 ± 66.99          | 110.97 ± 67.03  |
|                | 9                         | 179.85 ± 46.72**   | 135.00 ± 68.94          | 97.89 ± 40.17** |
|                | 12                        | 180.13 ± 65.89     | 346.50 ± 55.86          | 109.93 ± 46.83  |
| PT             | 0                         | 1.08 ± 0.35        | 1.14 ± 0.31             | 1.36 ± 0.94     |
|                | 1                         | 1.01 ± 0.09        | 1.09 ± 0.28             | 1.30 ± 0.65     |
|                | 3                         | 1.02 ± 0.06        | 1.19 ± 0.33             | 1.17 ± 0.29     |
|                | 6                         | 1.04 ± 0.20        | 1.30 ± 0.21             | 1.13 ± 0.15     |
|                | 9                         | 1.07 ± 0.13        | 0.95 ± 0.09             | 1.19 ± 0.20     |
|                | 12                        | 1.06 ± 0.11        | 1.48 ± 0.21             | 1.36 ± 0.32     |

\* p < 0.1 and \*\* p < 0.05 compared to 0 month; ALT (alanine aminotransferase); AST (aspartate aminotransferase); γ-GPT (γ-glutamyl transpeptidase); T-Bil (total bilirubin); PLT (platelet); PT (prothrombin time)

6개월, 9개월, 12개월째에 측정된 간기능과 관련된 생화학적 인자인 aspartate aminotransferase (AST), ALT, 총빌리루빈, 알부민과 혈액학적 인자인 프로트롬빈 시간, 혈소판 수치 및 B형 간염 환자의 경우 HBe 항원, Hbe 항체, B형 간염 바이러스 DNA 수치 등을 기록하여 이를 분석하였다.

### 3. 통계 분석

통계 분석은 SPSS 13.0 프로그램을 이용하였으며 간기능과 관련된 생화학적, 혈청학적 인자의 변화 및 B형 간염 바이러스 DNA 수치의 변화를 정규 검정 이후 paired T-test 와 Wilcoxon signed Ranks test를 이용하여 검증하였다.

## 결 과

### 1. 연구 대상자의 특성

연구 대상자는 총 242명으로 평균 나이는 49.53±12.52세(범위: 18-76세) 였다. 질환 별로는 B형, C형 및 알코올성 간염을 포함한 만성 간염이 109명, 지방간 33명, 간경변증 100명 등이었다. 질병 별로 보면 지방간 군 중에는 단순 지방간이 대부분이었고 만성간염 환자 중에는 B형 간염이 80명으로 가장 많았으며 C형 간염 환자는 25명이었다. 간경변증 환자에서도 B형과 C형 간염 환자가 84명으로 대부분을 차지하였고 원인미상 간경변증도 14명이었다(Table 1).

### 2. 혈중 생화학적 인자 및 혈청학적 인자의 변화

만성 간염의 경우 고덱스 투여 전과 투여 중에 통계적으로 의미 있는 변화를 보인 생화학적 인자는 ALT와 총빌리루빈 수치였고( $p<0.05$ ) 그 외 AST,  $\gamma$ -glutamyl transpeptidase ( $\gamma$ -GTP), 알부

민, 혈소판, 프로트롬빈 시간 등은 투여 기간 중 일부에서만 의미 있는 변화를 보여서 관련성이 있다고 보기 어려웠다. 한편 지방간과 간경변증의 경우에는 ALT 수치만이 통계적으로 의미 있는 변화를 보였고( $p<0.05$ ) 만성 간염과는 달리 총빌리루빈 수치의 변화는 관찰할 수 없었다(Table 2).

### 3. 혈청 HBe 항원, HBe 항체, B형 간염 바이러스 DNA 수치 변화

만성 B형 간염과 간경변증의 경우 고덱스 투여 전과 후의 바이러스 표지자를 검사하였는데 만성 간염과 간경변증에서 HBe 항원이 양성에서 음성으로 음전되는 경우와 음성에서 양성으로 재활성화 되는 경우는 서로 유사한 결과를 보였다(Table 3).

**Table 3.** Serological changes after Godex treatment of chronic hepatitis B patients

| Serological markers | Seroconversion |          | Percentage % (n) |
|---------------------|----------------|----------|------------------|
|                     | before         | after    |                  |
| HBe Ag              | Negative       | Negative | 41.82(23)        |
|                     | Negative       | Positive | 3.64(2)          |
|                     | Positive       | Negative | 3.64(2)          |
|                     | Positive       | Positive | 50.91(28)        |
|                     | Total          |          | 100.00(55)       |
| HBe Ab              | Negative       | Negative | 44.23(23)        |
|                     | Negative       | Positive | 5.77(3)          |
|                     | Positive       | Negative | 5.77(3)          |
|                     | Positive       | Positive | 44.23(23)        |
|                     | Total          |          | 100.00(52)       |
| HBV DNA             | Negative       | Negative | 12.50(6)         |
|                     | Negative       | Positive | 16.67(8)         |
|                     | Positive       | Negative | 16.67(8)         |
|                     | Positive       | Positive | 54.17(26)        |
|                     | Total          |          | 100.00(48)       |

\* HBe Ag (hepatitis B e antigen); HBe Ab (hepatitis B e antibody); HBV DNA (hepatitis B virus DNA)

## 고 찰

외국의 한 보고에 의하면 DDB 제를 투여한 환자에서 ALT 수치의 감소를 확인하였지만 간생검 시 조직학적 병기의 변화는 관찰 할 수 없어 DDB가 ALT의 합성을 억제하는 데에는 영향을 줄 수 있지만 간질환의 조직학적 호전을 보이지는 못한다는 관점에서 DDB제의 사용에 의문을 제기하였다<sup>7)</sup>. 하지만 사염화탄소와 에탄올에 의해 간경변증을 유발한 흰쥐에 헤파디프와 DDB제를 복합 투여한 후 간조직의 아교 섬유 정량 분석을 시행하여 확인한 결과 헤파디프나 DDB제를 각각 단독 투여했을 때보다 복합 투여한 경우 가장 효과적으로 결합 조직의 증식이 억제되었고, 복합 투여한 군에서 ALT, 총빌리루빈, 알부민 수치 등의 감소가 동반되어 병리 조직 소견과 일치되는 결과를 보였다<sup>8)</sup>. 또한 인터페론으로 치료한 만성 C형 간염 환자에서 바이러스학적 반응 없이 지속적인 생화학적 반응만을 보이는 군에서 생화학적 반응을 보이지 않은 군보다 간경변증이나 간암의 발생이 의미 있게 감소하였다<sup>9,10)</sup>. 이와 같이 ALT 수치의 감소가 간조직의 변화를 가져올 수 있는지, 바이러스학적 반응 없이 ALT 수치의 감소만으로도 질병의 진행을 억제할 수 있는지에 대해서는 아직 논란의 여지가 있다.

고텍스의 주성분 중의 하나인 DDB는 cytochrome P450 2B1와 2B2의 활성화로 해독 작용을 나타내며 ALT와 AST 수치를 현저히 감소시킨다. 또 다른 성분인 헤파디프는 간질환 치료제로 그 주성분인 오로토산은 체내 핵산 합성의 전구 물질로서 손상된 간세포를 재생시키며 카르니틴은 세포 내 지질 대사에 작용하여 지방 변성에 의한 지질 대사를 억제한다<sup>11)-14)</sup>. 이러한 치료제는 단독 사용하는 것보다 혼합 사용하는 경우 더욱 좋은 임상 결과를 나타냄을 확인할 수 있었으며 본 연구의 결과에서도 과거의 결과와 마찬가지로

만성간염, 지방간, 간경변증에서 고크스 투여 후 혈중 ALT 수치의 감소를 확인할 수 있었다. 부작용 면에서도 고크스를 단 회 경구 투여한 후 2주간 관찰한 흰쥐에서 임상 증상과 각종 내부 장기에 대한 육안 해부학적 및 병리학적 분석에서 이상 소견을 관찰할 수 없어 독성이 없는 안전한 간질환 치료제로 평가 받았고<sup>15)</sup> 본 연구의 대상자들에서도 큰 부작용 없이 12개월간 장기 투여가 가능하였다. 그러나, 고크스 투여 후 HBe 항원, HBe 항체, B형 간염 바이러스 DNA 수치의 변화에 대해서는 큰 변화를 관찰 할 수 없었는데 본 연구에서 HBe 항원이 양성에서 음성으로 자연 혈청 전환(spontaneous seroconversion) 되는 경우는 3.64%로서 현재 알려진 10-15% 보다 낮은 수준이었으며<sup>16,17)</sup>, 음성에서 양성으로의 재활성화 되는 경우도 3.64%로 재활성화율을 4%로 보고 하였던 대만의 연구<sup>18)</sup>와 유사한 수준이었다. 고크스와 유사한 작용을 하는 실리마린의 경우 3명의 만성 C형 간염 및 간경변증 환자에게 투여하였을 때 간효소 수치의 감소와 함께 C형 간염 바이러스 수의 감소가 보고된 바 있고<sup>19)</sup> 이러한 내용은 다른 여러 문헌에서 인용되기도 하였으나 이 연구는 대상자의 수가 작고 대조군이 없다는 제한점이 있어 그 효과가 입증되었다고 보기에는 불충분하였다<sup>20)</sup>.

만성 C형 간염 환자에서 ribavirin을 단독 투여하였을 때 바이러스학적 반응에는 효과가 없었지만 ALT 수준은 감소시켰는데 이러한 ribavirin을 인터페론과 병용 투여한 경우에는 인터페론을 단독 투여했을 때보다 지속적 바이러스학적 반응이 증가하였다는 관점에서 보면 ribavirin과 같이 ALT 수치를 낮추는 고크스의 경우에도 인터페론과 병용 투여 시 상승 효과로 인해 지속적 바이러스학적 반응을 높일 수 있다는 가설이 가능할 수 있다<sup>20,21)</sup>. 하지만 현재 이에 대한 연구 내용을 보고한 문헌은 없다.

본 연구에서는 고크스 투여 전과 후에 통계적으로

로 의미 있는 변화를 보인 간기능 관련 생화학적 인자는 만성 간염의 경우 ALT, 총빌리루빈 수치 ( $p < 0.05$ ) 등이었고, 지방간, 간경변증의 경우에는 ALT 수치만이 의미가 있었다 ( $p < 0.05$ ). 한편 B형 간염 바이러스 DNA의 수적인 변화는 관찰할 수 없었다. 그러므로 고택스는 만성 간염, 지방간 및 간경변증 환자에 있어서 투여 후 일부 간기능 관련 생화학적 인자의 개선을 보였으며 B형 간염 바이러스 수의 변화에 대해서는 영향을 주지 않는 것으로 사료된다. 또한, B형 및 C형 간염의 경우 혈청 전환이나 재활성화 및 바이러스 수의 변화는 질병의 진행과 밀접한 관계가 있어 고택스와 같은 간기능 개선제가 이에 미치는 영향에 대한 연구는 의의를 가질 수 있다. 그러나, 본 연구는 후향적 연구로서 현재 B형 및 C형 간염에서 항바이러스제로 치료 받고 있는 환자는 연구 대상이 아니었고 AST, ALT 수치가 정상치의 2배 미만인 경우에는 HBe 항원, HBe 항체 및 B형 간염 바이러스 DNA 수준에 대한 검사를 한 대상자의 수가 상대적으로 작다는 제한점이 있다. 따라서 이를 보완하기 위해서는 향후 많은 수의 환자를 대상으로 한 전향적인 연구가 필요할 것으로 판단된다.

### 참 고 문 헌

1. Conjeevaram HS, Lok AS. *Management of chronic hepatitis B*. J Hepatol 2003;38:90-103
2. Karayiannis P. *Hepatitis B virus: old, new and future approaches to antiviral treatment*. J Antimicrob Chemother 2003;51:761-785
3. Manns MP, Mc Hutchison JG, Gordon SC et al. *Peginterferon alfa-2b plus ribavirin compared with interferon alfa-2b plus ribavirin for initial treatment of chronic hepatitis C: a randomized trial*. Lancet 2001;358:958-965
4. Fried MW, Shiffman ML, Reddy KR et al. *Peginterferon alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection*. N Engl J Med 2002;347:975-982
5. Hadziyannis SJ Jr, Sette H Jr, Morgan TR et al. *Peginterferon-alpha2a and ribavirin combination therapy in chronic hepatitis C: a randomized study of treatment duration and ribavirin dose*. Ann Intern Med 2004;140:346-355
6. 박문승, 강주섭, 전재윤, 백승운, 임규성, 광민정, 전용철, 이민호. *만성 간질환 환자에 대한 고택스 캡슐의 유효성, 안정성에 관한 다기관, 무작위할당, 이중맹검 3상 비교임상시험*. 임상약리학회지 2001;9:151-162
7. Huber R, Hockenjos B, Blum HF. *DDB treatment of patients with chronic hepatitis*. Hepatology 2004;39:1732-1733
8. 신지순, 정은용, 이민호, 강종구. *사염화탄소와 에탄올에 의해 유발된 랫트의 간경변에서 GODEX (Hepadif-S capsule)의 치료 효과*. 응용약물학회지 2002;10:200-207
9. Shindo M, Hamada K, Oda Y, Okuno T. *Long-term follow-up study of sustained biochemical responders with interferon therapy*. Hepatology 2001;33:1299-1302
10. Blendis L, Oren R, Halpern Z. *Interferon treatment of HCV: do we need a virological response?* Gastroenterology 2002;122:237-238
11. Miyazawa S, Furuta S, Hashimoto T. *Reduction of beta-oxidation capacity of rat liver mitochondria by feeding orotic acid*. Biochem Biophys Acta 1982;711:494-502
12. Tokmakjian SD, Haines DS. *Early effects of dietary orotic acid upon liver lipid synthesis and bile cholesterol secretion in rats*. J Lipid Res 1985; 26: 478-486
13. Kim SH, Cho YJ, Bae YJ, Lee KH, Lee SB. *Effect of Biphenyl Dimethyl Dicarboxylate on Chemical-Induced Hepatotoxicity*. Korean J Toxicol. 1995;11:181-185
14. Kim S.S, Oh H.Y, Kim H. , Yang J.S, Kim

- D.S, Sheen Y.Y, Choi K. H. *Effect of biphenyl dimethyl dicarboxylate on cytochrome P450 1A1 and 2B1 and CCl4-induced hepatotoxicity in rat liver. Yakhak Hoeji* 1999;43:827-833
15. 강종구, 정은용, 남상윤. 새로운 간질환치료제 (고택스:헤파디프엑스)의 랫트에 대한 단회 투여 경구독성시험. *응용약물학회지* 2001;9:140-142
16. Hoofnagle JH, Dusheiko GM, Seeff LB, Jones EA, Waggoner JG, Bales ZB. *Seroconversion from hepatitis B e antigen to antibody in chronic type B hepatitis. Ann Intern Med* 1981;94:744-748
17. Realdi G, Alberti A, Rugge M, Bortolotti , Rigoli AM, Tremolada F, et al. *Seroconversion from HBe antigen to anti-HBe in chronic hepatitis B virus infection. Gastroenterology* 1980;79:195-199
18. Hsu YS, Chien RN, Yeh CT, Sheen IS, Chiou HY, Chu CM, et al. *Long-term outcome after spontaneous HBeAg seroconversion in patients with chronic hepatitis B. Hepatology* 2002;35:1522-1527
19. Berkson BM. *A conservative triple antioxidant approach to the treatment of hepatitis C. Combination of alpha lipoic acid (thioctic acid), silymarin, and selenium: three case histories. Med Klin(Munich)* 1999;94:84-89
20. Mayer KE, Myers RP, Lee SS. *Silymarin treatment of viral hepatitis: a systematic review. J Vial Hepatol* 2005;12:559-567
21. Poynard T, Marcellin P, Lee SS et al. *Randomised trial of interferon alpha2b plus ribavirin for 48 weeks or for 24 weeks versus interferon alpha2b plus placebo for 48 weeks for treatment of chronic infection with hepatitis C virus. International Hepatitis Interventional Therapy Group (IHIT). Lancet* 1998;352:1426-1432