

약인성 간손상 환자에 대한 生肝湯 치험 1례

안소연, 주성희, 허소영, 장은경, 이장훈, 김영철
경희대학교 대학원 임상한의학과

A Case Report of Efficacy of *Saenggan-tang* on a Patient with Drug Induced Liver Injury

So-yeon An, Seong-hee Joo, So-yeong Hur, Eun-gyeong Jang, Jang-hoon Lee, Young-chul Kim
Dept. of Clinical Korean Medicine, Graduate School, Kyung Hee University

ABSTRACT

Objectives: The purpose of this case study is to report the effect of Korean Medicine treatment on a patient diagnosed with drug-induced liver injury by oral administration of acetaminophen.

Methods: A 21-year-old male patient with drug-induced liver injury visited the clinic five times from January 28th, 2019 to March 16th, 2019. The patient took *Saenggan-tang* extract during the treatment period.

Results: The levels of serum alanine aminotransferase (ALT) and gamma-glutamyl transferase (GGT) were significantly decreased. The chief complaints of the patient, such as yellow-red urine and fatigue, were also relieved.

Conclusion: Traditional Korean medicine has a beneficial effect on drug-induced liver injury.

Key words: drug induced liver injury, acetaminophen, paracetamol, hepatotoxicity, liver function test, *Saenggan-tang*

1. 서론

약물의 대사 및 배설에는 인체의 다양한 장기들이 관여하지만, 특히 간이 핵심적인 역할을 담당하고 있다. 약인성 간손상(Drug-induced liver injury, DILI)은 혈청학적 검사 소견 상 간 손상이 관찰되었고, 약물의 투약이 간손상의 확인 시점 이전에 선행된 사실이 있으며, 투약된 약물 이외에 다른 간손상 유발인자에 대한 노출을 배제할 수 있으나, 조직학적 검사가 동반되지 않아 간염 및 간경변 등으로 확진할 수 없는 경우에 내릴 수 있는 진단

이다¹.

DILI는 대개 무증상이고 약물투여와 간손상의 인과관계가 불분명한 경우가 많아 발생률을 정확히 집계하는 데는 한계가 있으나², 미국에서 발생하는 급성 간손상의 약 60% 이상은 약인성으로 발생하는 것으로 여겨지고 있으며³, 2019년 발표된 중국의 후향적 연구⁴에 의하면 중국의 연간 DILI 발병률은 10만명 당 23.8명으로 보고되었다.

최근 국내의 DILI의 증례보고 중 상당수가 한약 복용 환자를 대상으로 발표되고 있으나, 연구방식에 있어 DILI의 판정 기준이 명확하지 않거나 한약, 생약, 식물제제의 등 원인물질의 구분이 부정확하지 않아 전반적으로 연구의 질이 좋지 않다⁵. 한편, 흔히 쓰이는 양약 중에서도 간손상 유발에 대한 인과관계가 명확히 밝혀진 것들이 많은데, 급

· 투고일: 2019.03.31, 심사일: 2019.05.27, 게재확정일: 2019.05.27
· 교신저자: 김영철 서울시 동대문구 경희대로 23
경희의료원 한방병원 간장조혈내과
TEL: 02-958-9236 FAX: 02-958-9258
E-mail: ychkim@khu.ac.kr

성 간손상과 관련 있는 약물로는 비스테로이드성 소염진통제(NSAIDs), 항생제 및 심혈관계 작용 약물 등이 대표적이며⁴, 그 중에서도 아세트아미노펜 중독은 가장 흔한 급성 간부전의 원인이다³.

본 증례는 21세 남자의 아세트아미노펜 제제 투약 후 발생한 황적색 소변 및 피로감, 그리고 혈청학적 검사상에서의 간 관련 혈청효소 상승에 대하여 生肝湯 엑스산제의 투여를 통해 혈청 아미노전이효소 및 감마-글루타미펩티드전이효소의 유의미한 감소 및 임상증상의 호전이 관찰된 사례로 이에 보고하는 바이다.

II. 증례

1. 환자 성명 : 양○○
2. 성별/연령 : M/21
3. 내원기간 : 2019년 1월 28일~2019년 3월 16일
4. 주소증
 - 1) 尿赤
 - 2) 惡寒
 - 3) 惡心
 - 4) 右脇部痛
5. 발병일 : 2019년 1월 19일
6. 과거력
 - 1) epididymitis : 2018년 8월 ○○병원 진단 및 항생제, 소염진통제 치료
7. 가족력 : 없음.

8. 사회력 : 음주력 (-), 흡연력 (-), 직업-군인

9. 현병력

21세 남자 환자로서 2018년 군복무 중 발생한 배뇨통으로 ○○병원 진료 상 부고환염 진단 및 항생제, 소염진통제 투여 후 실시한 혈액검사에서 정도의 간수치 상승 관찰된 바 있었던 자이다. 이후 2019년 1월 초 오한, 발열, 오심 등의 증상 나타나 아세트아미노펜 제제를 약 1주일 이상 복용 후 증상 완화되어 복용 중단하였으며, 같은 시기 顔面部, 背部 피부염 악화되어 2019년 1월 8일 ○○ 한방병원 한방피부과 외래 통원치료 중 동 병원 동서협진과 협진 통해 실시한 혈액검사 상 AST, ALT 수치 상승 및 고지혈증 관찰되어 동 병원 간장조혈내과 협진 위해 외래 방문하였다.

10. 진단명 : 약인성 간손상

11. 四 診

- 1) 수면 : 難入眠, 淺眠
- 2) 식욕·소화 : 食慾別無, 食事量少, 食後 惡心
- 3) 대변 : 1일 1회 정상변
- 4) 소변 : 黃赤色, 排尿痛(+), 배뇨 1일 2-3회
- 5) 汗 : 定常
- 6) 脈 : 緩
- 7) 寒熱 : 惡寒, 惡熱, 喜冷飲, 口渴(+)
- 8) 안면 : 面赤

12. 초진 검사 결과(Table 1)

Table 1. Laboratory Findings

Biochemical examination	1/28	CBC	1/28	Viral hepatitis marker	1/28
Total bilirubin (0.3~1.2 mg/dL)	0.90	WBC 4.0~10.0 (10 ³ /μL)	7.69	HBs Ag	Negative
ALP (39~108 IU/L)	88	RBC 4.2~6.3 (10 ⁶ /μL)	5.33	anti-HCV Ab	Negative
AST (~50 U/L)	31	Hemoglobin (13~17 g/dL)	15.6	anti-HAV IgM	Negative
ALT (~50 U/L)	105	Hematocrit (42~52%)	46.3	anti-HBc Ab	Negative
GGT (9~64 U/L)	91	Platelet 150~350 (10 ³ /μL)	228	anti-HBs Ab	Negative
Total cholesterol (~200 mg/dL)	295	ESR (0~15 mm/hr)	9	anti-HAV (IgG+IgM)	Positive
Triglyceride (~150 mg/dL)	235	BUN (8~20 mg/dL)	9.8		
LDL-cholesterol (~130 mg/dL)	197	Creatinine (0.72~1.18 mg/dL)	0.77		

III. 방법 및 경과

1. 대상 및 기간

2018년 8월 ○○병원에서 부고환염 치료 후 경도의 간기능 수치 상승 관찰된 바 있으며, 2019년 1월 초 발생한 발열, 오한 등의 증상으로 1월 2일부터 아세트아미노펜 제제(상품명 케보린) 약 1주일간 복용하던 중 顔面部, 背部 피부염에 대한 치료 차 2019년 1월 8일 ○○ 한방병원 한방피부과 외래 방문, 같은 날 실시한 혈액검사상 AST 수치 상승(103 U/L) 관찰되었고, 한방피부과 지속 통원

치료 중 2019년 1월 28일 혈액검사 재검 상 AST 상승 지속 및 ALT의 동반 상승 관찰되어 동 병원 간장조혈내과 외래에 협진 의뢰 통해 2019년 1월 28일부터 2019년 3월 16일까지 총 5회 방문(2019년 1월 28일, 2019년 1월 31일, 2019년 2월 7일, 2019년 2월 18일, 2019년 3월 16일)하여 한약 치료를 받은 21세 남자 환자를 대상으로 하였다.

2. 진단

1) RUCAM(Roussel Uclaf Causality Assessment Method)척도 평가(Table 2)

Table 2. Evaluation of the Roussel Uclaf Causality Assessment Method (RUCAM) for the Mixed Type Liver Injury

Items	Case	Score
1. Time to onset from the beginning of the drug/herb	5-90 days	+2
2. Course of ALP after cessation of the drug/herb	Decrease >50% within 180 days	+2
3. Risk factors	Absence	0
4. Concomitant use of drug (s)/herb (s)	None	0
5. Search for alternative causes	All causes ruled out	+2
6. Previous information on hepatotoxicity of the drug	Reaction labeled in the product characteristics	+2
7. Response to readministration	Not done	0
Total score		8

3. 치료 내용

1) 한방치료

외래 첫 방문일인 2019년 1월 28일 시행한 혈액 검사 상 ALT, GGT에서 참고치 상한의 2배 정도의 상승 및 Triglyceride, Cholesterol의 상승 확인되어 2019년 1월 28일~2019년 2월 18일까지 生肝湯 엑스산제를 하루 3회 식후 30분 후에 투여하였고, 2019년 2월 18일 재검사 시 ALT, GGT 수치가 정상범위 이내로 감소한 것 확인 후 2019년 2월 19일부터 頭面部 및 背部 皮膚炎에 대하여 銀花瀉肝湯 엑스산제를 하루 1회 아침 식후 30분에 추가로 투여하였다.

生肝湯엑스산제는 ○○ 한방병원 약제과에서 제조

한 것을 사용하였다. 1포당 분량은 5.7 g이다(Table 3).

Table 3. Herb Composition of *Saenggan-tang*

Herb	Pharmacognostic name	Amounts (g)
茵陳蒿	<i>Artemisiae Capillaris Herba</i>	45
澤瀉	<i>Alismatis Rhizoma</i>	15
白朮	<i>Atractylodis Rhizoma Alba</i>	15
豬苓	<i>Polyporus</i>	4
白茯苓	<i>Hoelen</i>	4
枳實	<i>Aurantii Immaturus Fructus</i>	4
甘草	<i>Glycyrrhizae Radix</i>	4
生薑	<i>Zingiberis Rhizoma Crudus</i>	6

4. 치료 경과 및 검사 결과

1) 혈액 검사 결과 변화(Table 4, Fig. 1)

Table 4. The Change of Liver Function Tests

	Normal range	1/28	2/18
Total bilirubin	0.3~1.2 mg/dL	0.9	0.80
ALP	39~108 IU/L	88	81
AST	~50 U/L	31	23
ALT	~50 U/L	105	43
GGT	9~64 U/L	91	48
Total cholesterol	~200 mg/dL	295	245
Triglyceride	~150 mg/dL	235	334
LDL-cholesterol	~130 mg/dL	197	157

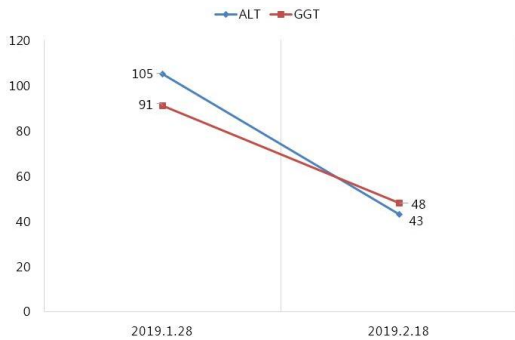


Fig. 1. The change of serum alanine aminotransferase (ALT) and gamma-glutamyl transferase (GGT) levels.

2) 임상증상의 변화(Table 5)

Table 5. The Clinical Progress of the Symptoms

Symptoms	Date				
	1/28	1/31	2/7	2/18	3/16
尿色	黃赤	黃赤	黃	黃	微黃
Fatigue	++	++	++	±	±

+++ : severe, ++ : moderate, + : mild, ± : occurred intermittently, - : non-existed

IV. 고찰 및 결론

DILI에는 진단에 필요한 명확한 임상증상이나

실험실 검사결과, 조직학적 병태가 없고 그 증상은 그 중증도 및 유형에 따라 혹은 환자의 개체 특이성이거나 투약된 약물에 따라 달라진다². DILI의 유형은 ALT(alanine aminotransferase)의 ALP(alkaline phosphatase)에 대한 비율(R값)을 계산하여, R값이 5보다 높은 경우 간세포성(ALT의 현저한 상승), 2보다 작은 경우 담즙울체성(ALP의 현저한 상승), 또는 혼합형 간손상으로 구분할 수 있다. 약인성 간독성과 함께 황달이 존재할 경우 중증의 간손상, 특히 간세포에서의 손상을 의미한다. 양약에 의한 간손상은 대개 담즙정체성(50%)인 경우가 많고, AST, ALT의 상승이 비교적 경미한 것이 특징이다⁶. DILI 유발의 인과관계를 평가하기 위한 도구는 다양한데, 현재까지는 RUCAM척도가 가장 널리 쓰이고 있다.

DILI의 병태에 대한 연구들에 의하면, 간손상을 일으키는 주요기전은 크게 3가지로 나뉘볼 수 있다. 첫째, 약물 또는 그 대사체가 직접적인 세포독성을 나타내 세포손상을 유발한다. 둘째, 내인성 및 외인성의 경로를 통하여 미토콘드리아 내 투과성 변화가 나타난다. 마지막으로 세포의 사멸성 또는 괴사성 파괴가 유발된다. 대개 약물이상반응은 약물을 최종 복용한 후 5~90일 사이에 발생하며, 1/10 정도의 후발성 DILI의 경우에는 해당 약물을 복용하고 12개월이 경과한 시점에 나타나기도 한다. DILI의 임상증상은 대부분 급만성 간질환의 증상들과 유사하다. 담즙울체성 DILI의 초기에서는 소양증이 나타나고, 발진이나 호산구증 및 림프구증가증 등의 증상은 phenytoin, nitrofurantoin 또는 halothane 등과 같은 약물과 관련된 과민 반응성 DILI로 의심되기도 한다. 젖산 산혈증(Lactic Acidosis)과 함께 나타나는 경미한 aminotransferase 수치 증가는 미토콘드리아 손상을 시사하며 이는 caproic acid 및 고용량의 tetracycline 주사용법이나 항레트로바이러스 제제 투여에 의해 나타날 수 있다⁷.

아세트아미노펜은 간손상을 일으킬 수 있는 대표적인 약물로서, 서구권에서 DILI의 가장 주요인

으로 꼽히고 있다⁸. 아세트아미노펜이 간손상을 유발하는 기전은 반응성 대사산물인 N-acetyl-p-benzoquinone imine(NAPQI) 생성이 주요한 것으로 여겨지고 있다. 아세트아미노펜의 치료목적의 투약량으로 발생할 수 있는 NAPQI는 소량의 glutathione(GSH)로 해독될 수 있다⁹. 아세트아미노펜이 특정한 환자군에서 간독성을 유발하는지 여부에 대해서는 명확히 밝혀진 바는 없다. Thomas 등¹⁰은 환자군을 유전적 요인, 나이, 영양상태, 음주력 등의 기준에 따라 구분한 뒤 아세트아미노펜 유발 간손상에 있어 명백한 위험군은 없다고 하였으나, Luqi 등¹¹은 동물실험을 통해 미토콘드리아 손상 및 DNA 파손화 정도가 일부 개체에서 더 높은 것을 확인하였다. 또한 아세트아미노펜의 간독성은 용량의존적인 것으로 알려져 있으나 Wesam 등¹²은 동물실험 및 HepaRG 세포주실험에서 저용량의 아세트아미노펜 투여로도 세포간 밀착연접이 손상될 수 있음을 보고하였으며, Jiangting 등¹³은 동물실험에서 저용량의 아세트아미노펜 투여 이후 간세포 괴사를 동반하지 않는 간지방증이 나타날 수 있음을 확인하였다.

한의학 문헌에서 DILI에 해당하는 병증에 대한 독립적인 언급은 찾아볼 수 없으나, 약제의 독성에 대한 인식은 본초학의 성립시기부터 존재하였다. 秦漢시기에 발간된 것으로 추정되는 《神農本草經》에는 365종의 약품을 上, 中, 下의 3품으로 나누었는데 上品은 독이 없어서 항상 복용하여도 되는 약재이며, 中品은 독성이 있을 수도 있고 없을 수도 있으며 下品은 독성이 강해서 사기를 치료하는데 사용하며 오랫동안 복용할 수 없는 약재로 분류된다. 또한 下品에 속하는 한약재가 처방에 이용될 경우 독성을 완화시킬 수 있는 다른 약재와 병용투여 하거나, 투여량을 점차 늘리는 방식이 권장되었고 장기적인 투약을 삼갈 것을 권고하기도 하였다. 이후 16세기 明나라의 李時珍은 《本草綱目》에서 독성을 유발하는 본초를 따로 분류하였으며 相須, 相使, 相畏, 相惡, 相反諸藥 및 用藥禁忌 등

한약 처방 시 유의해야 할 본초 조합에 대하여 제시하는 등 약물중독에 대한 이해를 보여주었다.

본 증례에서 사용된 生肝湯은 加減胃苓湯과 茵陳五苓散을 합하여 白芍藥, 肉桂, 半夏 등을 제하고 인진의 용량을 늘린 처방으로서 除濕熱, 利尿, 健脾, 安胃 하는 효과가 있어 급성 간질환 치료에 폭넓게 사용되고 있다. 과거 生肝湯을 DILI 환자에게 투여한 증례보고는 1건으로, 이 등¹⁴은 항경련제 사용 후 발생한 간손상에 대하여 生肝健脾湯 및 生肝湯 엑스산제를 투여하여 간기능 평가 검사에서 유의미한 호전을 관찰하였다. 또한 DILI 이외의 다양한 종류의 간손상에 대한 효과가 보고되었는데, 유 등¹⁵은 동물실험에서 지방산 유발 비알코올성 지방간질환 실험모델에서 生肝湯加味の 투여가 세포 생존능을 증가시키고 세포독성 및 중성지방, ROS 수치를 감소시킴을 확인하였고, 승¹⁶은 증례보고를 통해 급성 간염 환자에게 加減生肝湯 투여 후 간기능수치 및 임상증상의 호전이 관찰되었음을 보고한 바 있다. 특히 生肝湯의 주요 약재인 茵陳蒿의 간보호 효과에 대해서 연구가 활발히 이루어지고 있는데, 장 등¹⁷은 문헌연구에서 인진호가 간질환에 대하여 항지방증, 항산화, 항염증, 이담, 항바이러스, 그리고 항종양 효과가 있는 것으로 보고하였다.

본 환자의 경우 2018년 부고환염의 치료로 항생제, 소염진통제 투약 후 간기능 관련 혈청효소의 수치 상승이 확인되었던 과거력이 있는 자로서, DILI에 대한 감수성이 높은 것으로 추측되는 자이다. 본 증례에서는 오한, 발열의 치료를 위해 투여한 아세트아미노펜 제제가 간손상을 유발, 그 결과로 尿黃赤, 疲勞 등의 증상이 나타난 것으로 판단하여 급성 간손상을 치료하고자 生肝湯 엑스산제를 투약, 濕熱의 제거 및 利尿작용을 통해 간세포를 보호하고자 하였다.

환자의 간손상 유형을 살펴보면, ALT와 알칼리인산분해효소(alkaline phosphatase, ALP) 각각의 정상 상한치에 대한 배율의 비인 R값이 2.0보다 크

고 5보다는 작으므로(2.59) 혼합형(mixed) 간손상의 유형에 해당한다. 본 증례에서 환자의 정확한 아세트아미노펜 복용량 및 복용 기간을 확인할 수 없는 것은 다소 아쉬운 점이나 환자의 진술상 2019년 1월 2일부터 1주일 이상의 기간 동안의 아세트아미노펜 제제의 복용력을 확인할 수 있었고, 최초 투약일로 추정되는 시기로부터 5~90일 사이에 증상이 발현되었으며, 약물투여 종료 후 30일 이내에 50% 이상의 ALT감소가 확인되었다. 또한 아세트아미노펜 외에 동반 약물의 복용 사실이 없으며 바이러스성 감염, 음주력과 같은 약물 이외의 원인이 배제되어 약인성 간손상의 가능성이 높은 것으로 판단된다(RUCAM score 8, Table 2).

환자의 외래 초진일에 시행하였던 혈청 ALT 및 GGT 수치는 각각 105 U/L, 91 U/L이었으며 生肝湯을 약 3주간 복용한 후 2월 18일에 시행한 간기능 평가 상 혈청 ALT, GGT 수치는 각각 43 U/L, 48 U/L로 약 50% 정도 감소하였으며 이는 경희의료원 검사실 기준 상 정상범위 이내에 해당하는 수치이다. 이러한 환자의 aminotransferase 수치의 호전은 단순히 원인 약물의 중단에 의한 것이라고 보기는 어렵다. 환자의 진술에 의하면 환자는 1월 초 경 약 1주일간 아세트아미노펜 제제를 복용하였고, 환자의 AST 수치는 1월 8일과 약 3주뒤인 28일에 각각 103, 105U/L로 나타났으므로 원인 약물 중단만으로 환자의 간기능은 호전되지 않았으며, 2월 18일에 혈청 aminotransferase가 50% 정도로 감소한 것은 생간탕의 투약이 주효하였다고 보여진다.

또한 환자의 소변색 역시 黃赤色에서 치료 3주 후 황색으로 변하였고, 生肝湯의 투여를 지속한 결과 3월 16일에는 소변색이 微黃色으로 호전되었고, 피로감 역시 완화되었다. 다만 치료 전후의 혈청 지질검사 결과 비교 시 triglyceride는 235 mg/dL에서 334 mg/dL로 다소 증가한 것이 확인되었고, 총 콜레스테롤 및 LDL 콜레스테롤은 감소하였으나 여전히 참고치 이상의 수치를 나타내었다. 혈청 지

질 성분은 식사에 따라 변동이 큰 편이나 본 환자의 경우 몇 차례 검사에서 지속적으로 고지혈증을 보이는 상태로 정확한 진단 및 향후 치료를 위해 간 지방증에 대한 평가가 필요할 것으로 보이며, 특히 소견 없을 시 향후 지속적인 한약 치료에 운동요법을 병행한다면 정상범위로 회복될 수 있을 것으로 보인다.

본 증례는 아세트아미노펜 제제 투약 후 발생한 약인성 간손상의 치료를 위해 생간탕을 투약한 사례로, 간손상이 유발된 환자에의 한약 투약이 특히 부작용 없이 안전함을 확인하였고, 또한 혈청학적인 검사 상 간손상의 호전이 관찰된 바 이에 보고하는 바이다.

참고문헌

1. Vuppalanchi R, Liangpunsakul S, Chalasani N. Etiology of new-onset jaundice: how often is it caused by idiosyncratic drug-induced liver injury in the United States? *Am J Gastroenterol* 2007; 102(3):558-62.
2. Fisher K, Vuppalanchi R, Saxena R. Drug-Induced Liver Injury. *Arch Pathol Lab Med* 2015;139(7):876-87.
3. Ki TS, Kim DJ. Drug-induced liver injury: present and future. *Clin Mol Hepatol* 2012;18(3):249-57.
4. Shen T, Liu Y, Shang J, Xie Q, Li J, Yan M, et al. Incidence and Etiology of Drug-Induced Liver Injury in Mainland China. *Gastroenterology* 2019;156(8):2230-41.
5. Yun YJ, Shin BC, Lee MS, Cho SI, Park JH, Lee HJ. Systematic Review of the Cause of Drug-Induced Liver Injuries in Korean Literature. *J Korean Oriental Med* 2009;30(2):30-45.
6. Lee BM, Lee WC, Jang JY, Ahn P, Kim JN, Jeong SW, et al. Clinical Features of Drug-induced Liver Injury According to Etiology. *J Korean*

- Med Sci* 2015;30(12):1815-20.
7. Hussaini SH, Farrington EA. Idiosyncratic drug-induced liver injury: an update on the 2007 overview. *Expert Opin Drug Saf* 2014; 13(1):67-81.
 8. Lee WM. Drug-induced acute liver failure. *Clin Liver Dis* 2013;17(4):575-86.
 9. Anee M. Acetaminophen Hepatotoxicity. *Clin Liver Dis* 2007;11(3):525-48.
 10. Caparrotta TM, Antoine DJ, Dear JW. Are some people at increased risk of paracetamol-induced liver injury? A critical review of the literature. *Eur J Clin Pharmacol* 2018;74(2):147-60.
 11. Duan L, Davis JS, Woolbright BL, Du K, Cahkraborty M, Weemhoff J, et al. Differential Susceptibility to Acetaminophen-Induced Liver Injury in Sub-Strains of C57BL/6 Mice: 6N versus 6J. *Food Chem Toxicol* 2016;98:107-18.
 12. Gamal W, Treskes P, Samuel K, Sullivan GJ, Siller R, Srsen V, et al. Low-dose acetaminophen induces early disruption of cell-cell tight junctions in human hepatic cells and mouse liver. *Sci Rep* 2017;7:37541.
 13. Hu J, Ramshesh VK, McGill MR, Jaeschke H, Lemasters JJ. Low Dose Acetaminophen Induces Reversible Mitochondrial Dysfunction Associated with Transient c-Jun N-Terminal Kinase Activation in Mouse Liver. *Toxicol Sci* 2016;150(1):204-15.
 14. Yi SR, Noh HI, Yoon DR, Lee IH, Ryu JH. A Case Report of Korean Medicine Treatment for Drug-induced Liver Injury by Antiepileptics. *Korean J Intern Med* 2013;fal:285-9.
 15. Yoo JY, Lee JH. Effect of saenggantangami-bang on nonalcoholic fatty liver disease induced by fatty acid. *Korean J Intern Med* 2010;31(2):331-45.
 16. Seung HS, Park SM, Han CW, Kim YC, Lee JH, Woo HJ. Two Cases of Hepatitis Treated with Gagamsaenggan-tang. *Korean J Intern Med* 2002;23(2):228-37.
 17. Jang EG, Kim BJ, Lee KT, Inn KS, Lee JH. A Survey of Therapeutic Effects of Artemisia capillaris in Liver Diseases. *Evid Based Complement Alternat Med* 2015;2015:728137.