

## 담즙산 제제

(UDCA를 중심으로)

성균관대학교 의과대학

이 규 택

담즙의 주요 구성 성분인 담즙산은 콜레스테롤로부터 합성된다. 담즙산은 독특한 생화학적 작용으로 음식물내의 지방이나 지용성 비타민의 장내 흡수를 촉진시킨다. 담즙산은 간에서 합성되는 1차 담즙산과 장내 세균에 의해 1차 담즙산이 hydroxylation 되어 형성되는 2차 담즙산으로 구분된다. 주요 1차 담즙산으로는 cholic acid와 chenodeoxycholic acid가 있고 2차 담즙산으로 deoxycholic acid와 lithocholic acid가 있다. Ursodeoxycholic acid (UDCA)는 chenodeoxycholic acid로부터 합성되며 정상 담즙산 풀(pool)의 5% 미만을 차지한다. 담즙산은 친수성(hydrophilic) 및 소수성(hydrophobic)의 성격을 모두 가지고 있어 세정제(detergent)의 기능을 가지지만 다양한 담즙산은 그들의 생화학적 구조에 따라 다양한 친수성 및 소수성을 보인다. Lithocholic acid가 가장 소수성을 보이고 UDCA가 가장 친수성을 보이며 cholic acid와 chenodeoxycholic acid는 중간 정도의 친수성을 나타낸다.

UDCA는 1902년 Hammarsten에 의해 북극곰 담즙에서 처음 발견되었고, 1927년 Okayama대학의 Shoda에 의해 중국 곰 담즙에서 처음으로 동정되었고 그때부터 UDCA라는 명칭으로 불리게 되었다. 1936년에 Iwasaki가 처음으로 화학식을 규명하였고 1954년 Kanazawa 등이 UDCA의 경제적이고 효율적인 합성법을 발견하였으며, 1957년 동경의 Tanabe 제약회사에서 처음으로 담즙산 제제로 시판되어 다양한 간담도 및 소화기 질환에 이용되어 오고 있다. 1961년 Ichida 등은 UDCA가

만성간염 환자에 효과가 있음을 보고하였고 1975년 Makino 등은 콜레스테롤 담석의 용해치료에 UDCA가 효과적임을 보고하였다. 서양에서는 1985년 Leuschner 등이 담석이 있는 간염환자에서 UDCA를 투여한 후 혈청 transaminase가 감소함을 보고한 이후 다양한 담즙 정제성 간 질환에서 사용되기 시작하였다.

간질환이 있을 경우 담즙산의 간 흡수, 합성 및 이송이 감소하게 된다. 대부분의 만성 담즙 정제성 간질환은 간내담도 및 간외담도의 진행성 파괴나 소실에 의해 발생된다. 담도나 담도상피세포의 질환은 담도내로의 담즙산의 이송을 감소시켜 결과적으로 혈액내 담즙산의 농도를 증가시킨다. 만성 담즙 정제성 간손상은 주로 간내의 고농도로 정제된 소수성 담즙산의 독성작용에 의한다. 일부 연구에서도 lithocholic acid와 전구 담즙산인 chenodeoxycholic acid가 간독성을 보임을 보고한 바 있다. 이러한 소수성 담즙산들은 세포막의 지질을 용해시켜 세포막의 손상, 세포구조의 파괴, 세포내 소기관의 누출 및 간세포괴사를 유도한다. 담즙정제는 면역계의 활성화를 통해서도 간손상을 유발한다. 따라서 만성 담즙정제성 간질환에서의 간세포 손상은 면역성 담도 손상과 정제된 소수성 담즙산의 간세포독성의 합동작용에 의한 것으로 섬유화, 간경변증으로의 이행 및 간기능 부전으로 이행되게 된다.

## UDCA의 작용기전

### 1. Mecahnisms of cholestasis

담즙정체는 간의담도, 간내담도의 폐색 또는 간세포에 의한 담즙분비의 이상에 의한다. 담즙정체를 유발하는 다양한 질환들에서는 간세포내 특이 이송단백질의 발현이 없거나 감소되고 결과적으로 담즙산이나 다른 여러 유기 음이온의 간세포 흡수 및 소관분비의 장애가 나타난다. 따라서 담즙정체는 이러한 여러 물질들의 담즙내로의 분비 장애와 이로 인한 담즙의 삼투압 분비과정의 소실에 의한다.

### 2. Mechanism of action of ursodeoxycholic acid

담즙정체성 간질환은 chenodeoxycholic acid, deoxycholic acid와 lithocholic acid와 같은 소수성 담즙산의 간내정체에 의한다. 이러한 소수성 담즙산의 세정제 작용에 의해 간세포 손상이 유발되며, 간세포의 apoptosis가 최근 담즙정체성 간질환에서의 주요한 세포손상의 형태로 인정되고 있다.

친수성, 비독성 담즙산인 UDCA는 자연발생적, 내인성, 독성 담즙산의 회장 흡수를 경쟁적으로 저해하여 담즙산 풀에서의 독성, 소수성 담즙산과 비독성, 친수성 담즙산의 균형을 이루게 한다. UDCA는 primary biliary cirrhosis (PBC), primary sclerosing cholangitis (PSC) 환자<sup>1,2</sup> 및 bile fistula rat,<sup>3,4</sup> isolated hepatocytes<sup>5</sup>에서의 담즙산, 인지질 및 콜레스테롤의 분비를 촉진시킨다. UDCA는 담즙정체된 간세포에서 calcium, PKC와 mitogen-activated protein kinases의 신호체계를 활성화시켜 담즙분비를 촉진시키는 것으로 보인다. UDCA는 또한 세포막 및 세포소기관에 결합된 독성 담즙산 분자를 경쟁적으로 분리시켜 독성 담즙산에 의한 간세포 및 담도상피세포의 손상을 억제한다. 구체적인 UDCA의 약리 효과는 다음과 같다.

1) **Cytoprotective effect:** UDCA 결합체는 소수성 담즙산에 의한 간세포의 세포용해를 감소시킨

다. UDCA 결합체는 또한 쥐 및 인간의 배양 간세포에서 독성 담즙산에 의한 apoptosis를 억제시킨다.<sup>6,7</sup> 쥐실험에서 UDCA를 독성 담즙산과 같이 투여한 경우 이러한 apoptosis가 억제되는 것이 보고되었다.

2) **Membrane stabilizing effect:** UDCA는 소수성 담즙산의 세포막 손상효과를 억제시키는 것으로 보인다. 독성 담즙산의 경우 세포막의 apolar domain의 극성을 증가시키지만, apolar domain과 UDCA 결합체는 세포막 계면에 결합하여 세포막의 극성을 감소시킴으로 소수성 담즙산의 세정제 작용으로부터 세포막을 보호한다. 또한 UDCA는 담즙산에 의한 미토콘드리아 막의 투과성 증대를 억제하여 독성 담즙산에 의한 미토콘드리아 막 손상을 예방한다.

3) **Antioxidative effect:** 독성 담즙산은 Kupffer 세포를 활성화시켜 산소유리반응기(oxygen free radicals)의 분비를 촉진시킨다. 이러한 산소반응기는 지질의 과산화를 유발시켜 간세포손상을 초래한다. UDCA는 독성 담즙산에 의한 Kupffer 세포의 활성화를 억제시켜 항산화제로서의 작용을 한다. UDCA는 또한 간세포 내의 glutathione과 thiol-함유 단백질의 농도를 증가시켜 산화손상으로부터 간세포를 보호한다.

4) **Immunomodulative effect:** PBC 및 간의담도 폐색 환자에서는 간세포 및 담도세포에서 HLA class I 및 class II의 발현이 증가되게 된다. Chenodeoxycholic acid 및 다른 소수성 담즙산의 경우 역시 직접적으로 MHC class I & II 유전자의 발현을 증가시킨다. UDCA는 담즙산 풀에서 소수성 담즙산을 대체하므로 MHC 유전자에 대한 소수성 담즙산의 자극효과를 억제시켜 MHC 유전자의 발현을 감소시킨다. UDCA는 간접적으로는 담즙산 풀내의 소수성 담즙산의 비중을 감소시키고, 직접적으로는 MHC class I & II 유전자의 활성을 억제하는 것으로 보인다. 이러한 결과에서 UDCA는 PBC 환자에서 HLA class I & II의 발현을 의미 있게 감소시켜 T-세포 증개 세포독성을 감소시킨다.

## UDCA의 임상적 적응증

UDCA는 많은 담즙정체성 및 비담즙정체성 간 질환에서 연구되어 왔다. UDCA의 치료적 효과는 현재까지는 PBC에서만 증명되었지만 특정 간담도질환의 치료에서의 UDCA의 효과에 대한 연구는 지금도 진행중이다.

### 1. Primary biliary cirrhosis

Primary biliary cirrhosis (PBC)는 작은 크기나 중간 크기의 담관을 침범하는 원인불명의 질환이다. 담도의 진행성 파괴는 담즙정체와 담도의 소실을 유발하고 결국에는 말기 간질환으로 이행되게 된다.

UDCA는 10~15 mg/kg/day의 용량으로 PBC의 치료에 대해 널리 연구되어 왔다. 미국, 캐나다, 프랑스에서 500명 이상의 환자를 대상으로 하여 4년 정도의 평균 추적 관찰 기간을 두고 3번의 무작위 임상시험을 시행하여 그 결과를 종합하였는데 UDCA를 투여한 환자군에서 사망이나 간이식의 빈도가 대조군에 비해 32% 감소하여 통계적으로 의미있게 낮았다.<sup>8,9</sup> 특히 혈청 빌리루빈 수치가 증가되어 있거나 간조직 생검상 진행된 간손상 소견을 보였던 중증 간질환 환자에서 UDCA의 효과가 큼을 알 수 있었다. 이러한 연구 결과들을 토대로 FDA에서는 PBC의 치료약제로서 UDCA를 공인하게 되었다. 그러나, 최근 PBC 환자에서 UDCA를 투여한 몇몇 임상연구에서는 사망 또는 간이식에 이르게 되는 경과기간이 UDCA 투여군에서 의미있게 개선되지 않았음을 보고하였다.<sup>10</sup>

한편, Degott 등<sup>11</sup>은 4년 동안 UDCA를 투여한 환자군에서 침범된 담관의 손상이 줄어들고 간소염 염증 및 괴사정도가 호전되어, UDCA가 PBC 환자에서 간조직 생검의 소견을 개선시키고 비용-효과 면에서 우수함을 보고하였다.<sup>11,12</sup> Pasha 등<sup>12</sup>은 PBC 환자에서 비용 및 치료성적의 상관관계를 보고하였는데 위약군에서 UDCA를 투여한 환자군에 비해 복수, 정맥류 출혈, 간이식 및 사

망과 같은 간질환의 합병증이 2배 가량 많이 발생함을 보고하였다.

요약하면, 현재까지의 자료로는 PBC 환자에서 UDCA의 투여가 간이식 혹은 간질환에 의한 사망의 빈도를 의미있게 낮추지는 못하는 것으로 보인다. UDCA의 투여가 정맥류 출혈의 빈도를 낮추고, 피부소양증 및 간조직 생검소견을 개선시킨다는 보고는 있었다.<sup>13-15</sup> UDCA의 적정용량은 13~15 mg/kg/day를 하루 2~3회 분복하는 것이다. 일부 환자에서는 UDCA를 수개월간 투여 후에도 혈청 alkaline phosphatase의 감소, 혈청 aminotransferase의 감소와 같은 임상적 호전이 보이지 않을 수 있다. 최근에는 methotrexate와 같은 면역억제제와의 병합요법이 연구되고 있다.

### 2. Primary sclerosing cholangitis

Primary sclerosing cholangitis (PSC)는 간내 담관 및 간의 담관의 폐색 및 협착과 관련된 만성 간질환으로 진행성 담즙정체에 의한 간기능부전으로 이행되게 된다. PSC 환자군에서의 UDCA 투여에 관한 몇몇 무작위 임상시험이 시행되었으며 혈청 alkaline phosphatase의 감소, 혈청 bilirubin치의 감소와 같은 임상적 호전은 관찰되었으나 사망이나 간이식의 빈도는 낮추지 못하였다.<sup>16-19</sup>

### 3. 담석용해요법

일반적으로 콜레스테롤 담석의 용해에 효과가 있는 것으로 알려져 있으며, 미국 FDA로부터 1985년에 담석용해에 승인을 받은 후로 세계 50여개국에서 담석증 치료에 사용되고 있다. 그 기전은 HMG-CoA reductase의 활성도를 억제하고 장에서의 콜레스테롤 흡수를 감소시킨다.

외국의 보고에 의하면, 치료용량인 매일 8~10 mg/kg을 1년간 사용하면 담석의 크기와 수에 따라서 다소 차이가 있으나, 30~60%에서 용해가 유도된다. 그러나, 순수 콜레스테롤 담석이 적은 우리나라의 경우는 보고에 따라 다르지만 외국의 용해율에는 못 미치는 경우가 많다. 비교적 크기가 작고 갯수가 적으며, 석회화가 없는 순수 콜

레스테롤 담석에서 좋은 치료효과를 기대할 수 있다.

담석용해의 가장 적절한 치료 용량은 하루에 8~10 mg/kg이며, 고농도로 투여한다고 해서 담석이 더 잘 용해되지는 않는다. 전량을 자기 전에 주거나, 일과 중에 분복할 수 있다. 담즙은 일반적으로 밤새 간의 담즙산 분비가 저하되어 더 과포화 됨으로 취침 전에 전량을 한번에 주는 것이 더 효과적이라는 보고도 있다.

일반적으로, 장기투여에 의한 UDCA의 부작용은 없는 것으로 보고되어 있어, 5년 이상 투여하여도 간기능의 이상이나 생검상 해부학적 이상은 없는 것으로 알려져 있다. 약제 사용 중 설사는 1% 정도에서 드물게 관찰된다. Cholestyramine, charcoal, sucralfate, aluminum-containing antacids 등과 같이 담즙산과 결합하여 장으로부터 UDCA 흡수를 방해하는 약제와는 같이 병행하여 사용하지 않도록 주의하여야 한다.

#### 4. Intrahepatic cholestasis of pregnancy

원인불명의 질환으로 전형적으로 임신 제 2 삼분기에 발병한다. 심한 소양감과 황달이 특징적이며 조산 및 태아사망과 동반된다. 혈청 담즙산, 빌리루빈과 aminotransferase치의 상승이 관찰되며, 양수와 제대혈액내 담즙산 농도의 상승이 태아 합병증과 관련이 되는 것으로 보인다. 임상적, 생화학적 이상이 있는 소변은 출산 후 수주 내에 정상화되며 progesterone 치료와 관련이 있는 것으로 알려지고 있다. 환자는 이후 임신이 위험인자이며 경구피임약 사용시에도 재발의 위험이 있다. UDCA는 소양증과 혈청 aminotransferase치를 감소시킨다.

위약대조군 연구에서만 UDCA를 투여한 환자군에서 태어난 태아는 예정일 혹은 예정일에 근접하여 출생하였고 사산도 없음을 보고하였다<sup>20</sup>. 이와는 대조적으로 위약-치료군 연구 7개 중 다섯 연구에서 조산과 태아사망이 있었음을 보고하였다. 산모나 태아에 대한 약제부작용은 보고되지 않았다.

#### 5. Graft-versus-host-disease

이식편대숙주질환은 동종골수이식의 주요한 합병증으로 현재는 고형기관 이식 후에도 보고되고 있다. 조직적합성 항원을 표현하는 면역결핍 수여자 조직에 대한 공여자 T세포의 공격에 의해 발생되며 간내에서는 만성담즙정체에 의한 간내 담도의 파괴로 나타나며 결국에는 담도의 소실로 이어진다. 이식편대숙주질환에 대한 치료는 주로 면역억제치료이며 UDCA는 가능한 보조치료로 이용될 수 있다. 13명 환자에 대한 연구에서 혈청 빌리루빈, alkaline phosphatase, aspartate aminotransferase의 의미있는 감소가 보고되었다.<sup>21</sup>

#### 6. Liver disease associated with cystic fibrosis

Cystic fibrosis는 점액선의 이상분비가 특징적인 유전질환이다. 이 질환은 상피세포의 cAMP-dependent chloride channel인 cystic fibrosis transmembrane conductance regulator 유전자의 돌연변이에 의한 것이다. 이 채널은 담도상피세포에서도 발현되며 cystic fibrosis 환자에서 비정상적인 담즙분비를 유발한다. 담즙은 농축되어 간내 및 간의 담도 담즙정체가 유발되고 결국에는 간경변 및 문맥압항진증으로 발전된다. UDCA는 cystic fibrosis 와 연관된 간질환의 새로운 치료제제로 유망하며 혈청 gamma glutamyl transpeptidase와 5'-nucleotidase 수치를 감소시키고 담즙분비를 촉진시킨다. UDCA는 또한 담낭에서의 염소분비를 촉진시킨다. Cystic fibrosis에 의한 간질환 환자들에 대한 위약-대조군 연구에서 UDCA의 투여는 환자의 전신상태 및 영양상태의 호전을 유도한다.<sup>22</sup>

#### 7. Liver disease associated with total parenteral nutrition (TPN)

장기간 TPN을 시행하는 환자들에서는 일과성, 혹은 지속성의 간질환이 발생될 위험이 높는데 대개는 혈청 alkaline phosphatase와 bilirubin의 상승을 보이는 담즙정체성 이상으로 나타나게 된다. 병인은 알려져 있지는 않지만 음식과 관련된 대

사과정의 변화에 의한 것으로 생각된다. 이환된 간조직은 지방변성으로부터 심한 지방간염(steatohepatitis)과 섬유화를 보일 수 있다. UDCA를 투여한 경우 혈청 alkaline phosphatase의 현저한 감소를 보고한 연구가 있으나 후속 연구가 필요할 것으로 보인다.

### 8. Hepatic allograft rejection

항담즙정체 및 면역조절기능으로 인해 UDCA는 간이식후 거부반응의 보조치료로서 연구되어 왔다. 한 선행연구에서 UDCA는 간이식 후 혈청 alkaline phosphatase 수치를 감소시키고 일부 거부반응을 호전시킨다는 보고가 있었다.<sup>23</sup> 그러나, 이후의 무작위 임상시험에서는 거부반응의 횟수를 의미있게 감소시키지는 못하였다.

### 9. Nonalcoholic steatohepatitis

알코올성 간질환과 유사한 조직소견을 보이는 간질환의 형태로 임상에서 흔히 볼 수 있는 질환형이다. 간경변 및 말기 간질환으로의 이행은 알코올성 간질환에 비해 드물지만 그 예가 보고되고 있다. Nonalcoholic steatohepatitis의 주요한 위험인자로는 비만, 당뇨, 고중성지방혈증과 약물 및 독소 등이다. UDCA는 선행연구에서는 효과가 인정되고 있으며, 현재 큰 규모의 다기관 연구가 진행중이다.

### 10. Venocclusive disease

최근의 연구에서 UDCA는 골수이식 후 간내 정맥 폐색질환을 예방한다고 알려졌다. 골수이식후의 치명적인 합병증인 간내정맥 폐색질환의 발생은 고농도의 cytoreductive therapy의 독성에 의한 것으로 생각된다. 무작위성, 이중맹검, 위약대조군 실험에서 매일 600~900 mg의 UDCA를 투여한 환자군에서 정맥폐색질환, 고빌리루빈혈증, 또는 복수의 빈도가 25% 감소하였음을 보고하였다.<sup>24</sup>

## Chenodeoxycholic acid (chenodiol, CDCA)와 복합제제

1971년, Schoenfield 등은 담석환자에게 chenodeoxycholic acid (CDCA)를 경구투여할 경우 담즙내의 콜레스테롤 농도가 감소함을 입증하여 CDCA의 담석용해치료의 가능성을 제시하였다. 1차 담즙산인 CDCA는 담즙산 풀의 20~30%를 차지하며 hydroxymethylglutaryl coenzyme A (HMG-CoA, rate-limiting step in hepatic cholesterol synthesis)를 억제하여 담즙내 콜레스테롤 분비를 감소시켜 담즙산 풀을 확장시킨다. CDCA는 총담즙산 풀은 확장시키지만 콜레스테롤의 용해도를 증가시키거나 직접적으로 담석을 용해시키는 효과는 없다. 작용기전은 간에서의 콜레스테롤 합성을 감소시켜 담즙내의 콜레스테롤 분비를 감소시키고 장내에서 콜레스테롤의 흡수를 감소시켜 담즙내의 콜레스테롤 포화도를 감소시키는 것이다.<sup>25</sup>

CDCA를 담석용해의 목적으로 투여할 경우 충분한 용해를 얻기 위한 용량에서는 설사, 간기능 이상, 혈청 저밀도 지단백 콜레스테롤(LDL-cholesterol)의 상승과 같은 합병증이 흔히 발생되어 현재는 담석용해 치료로 CDCA 단독요법은 더 이상 추천되지 않고 있다.

최근에는 CDCA와 UDCA의 병합요법이 소개되었는데 저용량으로 투여가능하여 CDCA의 부작용을 최소화할 수 있고 작용기전이 다른 두 약제를 병합하여 용해효과를 증진시킬 수 있을 것으로 보인다. 실제로 UDCA (5 mg/kg/day)와 CDCA (5 mg/kg/day)를 병합투여시 UDCA (10 mg/kg/day) 단독요법보다 담석용해의 빈도가 높음이 보고되었다.<sup>1</sup> 그러나, 병합요법에서도 설사 등의 부작용의 빈도가 유의하게 높아 현재는 UDCA 단독요법이 선호되고 있는 실정이다.

현재, 국내에서 시판되는 담즙산 제제는 다음과 같다(Table 1).

Table 1. 국내 시판되는 담즙산 제제의 제형과 판매가

성분명	상품명(제약회사)	제형 및 함량	상용량(성인)	비용(원)	
				단가	1일 비용
CDCA와 UDCA	빌레놀 캡셀 Bilenor (경풍약품)	Cap 250 mg	250 mg tid	599/C	599 × 3 = 1,797
UDCA	우루사 100 mg 정 Ursa (대웅제약)	Tab 100 mg	200 mg tid	161/T	(284 - 330) × 2 × 3 = (1,704 - 1,980)
	쓸기담 연결캡셀 Sulgidam (삼성제약)	Soft Cap 100 mg		표 284/C	
	우루사 100 mg 연결캡셀 Uras (대웅제약)			표 317/C	
	바몬톤 100 연결캡셀 Vermonton 100 (영진약품)			표 330/C	

\*비용은 보험가를 기준으로 약가만 계산했으며, 표준가인 것은 표로 표시함.

\*UDCA 이외의 다른 성분이 포함된 복합제제들(예; 우루사 연결캡셀, 바몬트 연결캡셀 등)은 담석증에 사용하지 않으므로 주의해야 함.

### 참 고 문 헌

- Jazrawi RP, de Caestecker JS, Goggin PM, et al: Kinetics of hepatic bile acid handling in cholestatic liver disease: effect of ursodeoxycholic acid. *Gastroenterology* 1994; 106: 134.
- Stiehl A, Rudolph G, Sauer P, Theilmann L: Biliary secretion of bile acids lipids in primary sclerosing cholangitis. Influence of cholestasis and effect of ursodeoxycholic acid treatment. *J Hepatol* 1995; 23: 283.
- Kitani K, Ohta M, Kanai S: Tauroursodeoxycholate prevents biliary protein excretion induced by other bile salts in the rat. *Am J Physiol* 1985; 248: G407.
- Heuman DM, Mills AS, McCall J, Hylemon PB, Pandak WM, Vlahcevic ZR: Conjugates of ursodeoxycholate protect against cholestasis and hepatocellular necrosis caused by more hydrophobic bile salts. *In vivo* studies in the rat. *Gastroenterology* 1991; 100: 203.
- Ohiwa T, Katagiri K, Hoshino M, Hayakawa T, Nakai T: Tauroursodeoxycholate and tauro-beta-muricholate exert cytoprotection by reducing intrahepatocyte taurchenodeoxycholate content. *Hepatology* 1993; 17: 470.
- Benz C, Angermuller S, Tox U, et al: Effect of tauroursodeoxycholic acid on bile acid induced apoptosis and cytolysis in rat hepatocytes. *J Hepatol* 1998; 28: 99.
- Benz C, Angermuller S, Kloters-Plachky P, Sauber P, Stremmel W, Stiehl A: Effect of S-adenosylmethionine versus tauroursodeoxycholic acid on bile acid induced apoptosis and cytolysis in rat hepatocytes. *Eur J Clin Invest* 1998; 28: 577.
- Poupon RE, Lindor KD, Cauch-Dudek K, et al: Combined analysis of randomized controlled trials of ursodeoxycholic acid in primary biliary cirrhosis. *Gastroenterology* 1997; 113: 884.
- Angulo P, Lindor KD: Management of primary biliary cirrhosis and autoimmune cholangitis. *Clin Liver Dis* 1998; 2: 333.
- Goulis J, Leandro G, Burroughs AK: Randomized controlled trials of ursodeoxycholic acid therapy for primary biliary cirrhosis: a meta-analysis. *Lancet* 1999; 354: 1053.
- Degott C, Zafrani ES, Callard P, et al: Histopathological study of primary biliary cirrhosis and the effect of ursodeoxycholic acid treatment of histology progression. *Hepatology* 1999; 29: 1007.
- Pasha T, Heathcote J, Gabriel S, et al: Cost-ef-

- fectiveness of ursodeoxycholic acid therapy in primary biliary cirrhosis. *Hepatology* 1999; 29: 21.
13. Lindor KD, Jorgensen RA, Therneau TM, et al: Ursodeoxycholic acid delays the onset of esophageal varices in primary biliary cirrhosis. *Mayo Clin Proc* 1997; 72: 1137.
  14. Emond M, Carithers RL Jr, Luketic VA, et al: Does ursodeoxycholic acid improve survival in patients with primary biliary cirrhosis? Comparison of outcome in the U.S. multicenter trial to expected survival using the Mayo Clinic prognostic model. *Hepatology* 1996; 24: 168A.
  15. Poupon RE, Balkau B, Eschwege E, Poupon R: A multicenter, controlled trial of ursodiol for the treatment of primary biliary cirrhosis. Ursodeoxycholic acid-PBC Study Group. *NEJM* 1991; 324: 1548.
  16. Poupon RE, Chretien Y, Poupon R, Paumgartner G: Serum bile acid in primary biliary cirrhosis: effect of ursodeoxycholic acid therapy. *Hepatology* 1993; 17: 599.
  17. Lee YM, Kaplan MM: Primary sclerosing cholangitis. *NEJM* 1995; 332: 924.
  18. Mitchell SA, Chapmann RWG: Management of primary sclerosing cholangitis. *CLin Liver Dis* 1998; 2: 353.
  19. Lindor KD: Ursodiol for primary sclerosing cholangitis. Mayo primary Sclerosing Cholangitis-Ursodeoxycholic Acid Study Group. *NEJM* 1997; 336: 691.
  20. Almuna R, Liepins J, Lira F, et al: Ursodeoxycholic acid in the treatment of cholestasis of pregnancy: a randomized, double-blind study controlled with placebo. *J Hepatol* 1997; 27: 1022.
  21. Fried RH, Murakami CS, Fisher LD, et al: Ursodeoxycholic acid treatment of refractory chronic graft-versus-host disease of the liver. *Ann Intern Med* 1992; 116: 624.
  22. Colombo C, Battezzati PM, Podda M, et al: Ursodeoxycholic acid for liver disease associated with cystic fibrosis: a double-blind multicenter trial. The Italian Group for the Study of Ursodeoxycholic acid in Cystic Fibrosis. *Hepatology* 1996; 23: 1484.
  23. Friman S, Persson H, Schersten T, et al: Adjuvant treatment with ursodeoxycholic acid reduces acute rejection after liver transplantation. *Transplant Proc* 1992; 24: 389.
  24. Essell JH, Schroeder MT, Harman GS, et al: Ursodiol prophylaxis against hepatic complications of allogeneic bone marrow transplantation. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med* 1998; 128: 975.
  25. Podda M, Zuin M, Battezzati PM, et al: Efficacy and safety of a combination of chenodeoxycholic acid and ursodeoxycholic acid for gallstone dissolution: A comparison with ursodeoxycholic acid alone. *Gastroenterology* 1989; 96: 222.
-