

2022 대한간학회 자가면역간염 진료 가이드라인

AUTOIMMUNE HEPATITIS
CLINICAL PRACTICE GUIDELINES



대한간학회

CONTENTS

목 차

서론	5
역학	13
임상 양상	17
진단	27
치료	43
치료 목표 및 대상	43
1차 치료	47
치료 종료	55
치료 전 평가 및 치료 중 모니터링	57
2차 치료	64
소아 자가면역간염의 치료	71
특정 상황에서의 치료	79
예후	90
권고사항 요약	94
참고문헌	97
부록[체계적 문헌고찰 기반 권고사항]	123
별첨	148

표 및 그림 목록

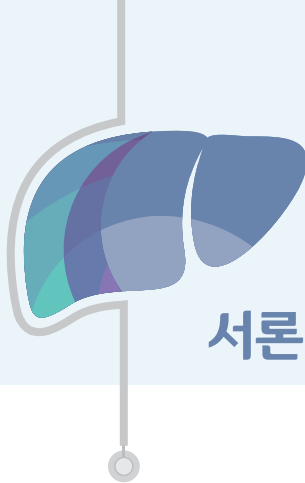
표 목록

Table 1. GRADE (Grading of Recommendation, Assessment, Development, and Evaluation) system	8
Table 2. Characteristics of autoantibodies in autoimmune hepatitis	29
Table 3. Revised original diagnostic scoring system	34
Table 4. Simplified diagnostic scoring system	35
Table 5. Endpoints for autoimmune hepatitis treatment as proposed by the International Autoimmune Hepatitis Working Group after a consensus process	44
Table 6. Recommendations of 2022 KASL clinical practice guideline for autoimmune hepatitis	94

그림 목록

Figure 1. Epidemiology of autoimmune hepatitis in Korea	15
Figure 2. Clinical spectrum of autoimmune hepatitis	18
Figure 3. Diagnostic algorithm of autoimmune hepatitis	28
Figure 4. Histopathology of autoimmune hepatitis	31
Figure 5. Induction strategy for autoimmune hepatitis	48
Figure 6. Maintenance strategy for patients with autoimmune hepatitis showing biochemical response to prednisolone and/or azathioprine induction therapy	65
Figure 7. Treatment algorithm for pediatric autoimmune hepatitis	73

6-MP, 6-mercaptopurine; 6-TG, 6-thioguanine; 6-TGN, 6-thioguanine nucleotides; ACLF, acute on chronic liver failure; AIH, autoimmune hepatitis; AIH-1, autoimmune hepatitis type 1; AIH-2, autoimmune hepatitis type 2; ALF, acute liver failure; ALP, alkaline phosphatase; ALT, alanine aminotransferase; AMA, antimitochondrial antibody; ANA, antinuclear antibody; ANCA, antineutrophil cytoplasmic antibody; anti-LC1, antibody to liver cytosol type 1; anti-LKM1, antibody to liver kidney microsome type 1; anti-SLA, antibody to soluble liver antigen; APRI, aspartate aminotransferase-to-platelet ratio index; AST, aspartate aminotransferase; AUROC, area under the receiver operating characteristic curve; AZA, azathioprine; CI, confidence interval; CT, computed tomography; DILI, drug-induced liver injury; ELISA, enzyme-linked immunosorbent assay; FIB-4, fibrosis-4 index; FRAX, Fracture Risk Assessment Tool; GGT, gamma-glutamyl transferase; GRADE, Grading of Recommendations, Assessment, Development, and Evaluation; HAI, hepatitis activity index; HBsAg, hepatitis surface antigen; HBV, hepatitis B virus; HLA, human leukocyte antigen; HR, hazard ratio; IFA, indirect immunofluorescence assay; IgG, immunoglobulin G; INR, international normalized ratio; LC, liver cirrhosis; MMF mycophenolate mofetil; mTOR, mammalian target of rapamycin; NUDT15, nudix hydrolase 15; OR, odds ratio; p-ANCA, perinuclear antineutrophil cytoplasmic antibody; p-ANNA, perinuclear antineutrophil nuclear antibody; PBC, primary biliary cholangitis; PSC, primary sclerosing cholangitis; PT, prothrombin time; RR, relative risk; SMA, smooth muscle antibody; SWE, shear wave elastography; TNF, tumor necrosis factor; TPMT, thiopurine S-methyltransferase; UDCA, ursodeoxycholic acid; ULN, upper limit of normal range



제정 취지

자가면역간염(autoimmune hepatitis, AIH)은 자가면역기전에 의해 발생하는 원인 미상의 염증성 간질환으로 모든 연령층에서 발생할 수 있고, 무증상, 급성 간염, 급성 간부전, 만성 간염, 간경변증 등 모든 유형의 간질환으로 발현할 수 있다. 자가면역간염을 진단하는 특정한 검사법이 없어, 질환에 비교적 특징적인 여러 소견을 종합하여 진단하나, 이러한 소견은 개별 환자마다 다양하고 다른 간질환에서도 나타날 수 있어 주의해서 해석해야 한다. 글루코코티코이드(glucocorticoid)를 근간으로 한 면역억제치료가 1차 치료이며, 대부분 환자에서 매우 효과적이다. 그러나 진단이 늦어지거나 1차 치료가 효과적이지 않을 경우에는 간경변증, 간암 등의 심각한 합병증이 발생하거나 간이식이 필요할 수 있다.

자가면역간염은 드문 질환이고 1차 치료에 대한 반응이 우수하여, 2차 치료나 특정 상황에 대한 양질의 연구가 부족하여 미국이나 유럽 가이드라인에서도 근거 수준 높은 권고가 적은 편이다. 우리나라는 서구에 비해 자가면역간염의 유병률이 더 낮고, 질병 부담이 큰 바이러스간염 등에 비해 연구 및 인식도가 부족하며, 아직 공식적인 진료가이드라인도 없다.

이 가이드라인에서는 이제까지 발표된 국내외 연구를 체계적으로 리뷰하여 가능한 한 근거에 기반하고 국내 실정을 반영한 지침을 마련하고자 하였으며, 관련 연구가 부족하나 임상적으로 중요한 문제에 대해서는 전문가들의 합의된 의견을 제시하고자 하였다.

이 가이드라인은 자가면역간염의 진료, 연구, 교육에 실제적 참고가 되도록 현재까지의 의학적 증거들을 수집하고 전문가들이 검토한 후 정리한 것으로 절대적인 표준진료지침은 아니다. 개별 환자 진료에서 최선의 선택은 처해진 여러 여건에 따라 달라질 수 있다. 추후 새로운 연구 결과들에 기반한 의학적 근거들이 축적되면 이 가이드라인은 개정될 수 있으며, 지속적인 보완 및 수정이 필요할 것이다. 이 가이드라인은 허락 없이 수정, 변형, 무단 전재될 수 없다.

대상 집단

본 가이드라인은 성인 및 소아청소년 자가면역간염 환자를 대상으로 하였다.

독자층

본 가이드라인은 자가면역간염 환자를 진료하는 의료진에게 진료 시 의사 결정에 유용한 임상 정보를 체계적으로 제공하여 자가면역간염에 대한 인식도를 높이고, 궁극적으로 자가면역간염 환자의 합병증 이환율, 사망률을 감소시키고 삶의 질을 향상시키고자 하였다. 또한 수련 과정 중의 전공의 혹은 전임의 및 이들을 지도하는 교육자에게도 구체적이고 실제적인 정보를 제공하고자 하였다.

제정위원 및 제정 경과, 기금에 관한 정보

대한간학회 이사회의 발의와 승인에 따라 구성된 자가면역간염 가이드라인 제정위원회는 동 학회 소속의 간장학을 전공하는 소화기내과 전문의 12인, 병리과 전문의 1인, 진단검사의학과 1인, 소아청소년과 전문의 1인 및 방법론 전문가 1인으로 구성되었으며(별첨 1), 모든 경비를 대한간학회가 지원하였다. 경비 지원이 가이드라인 내용의 독립성에 영향을 미치지 않았으며, 각 위원은 각자 담당한 분야의 근거 자료 수집, 분석과 함께 원고 및 권고사항을 작성하였다. 가이드라인 제정 경과는 별첨 2와 같고, 각 위원들의 이해관계 상충 보고는 별첨 3과 같다.

근거 수집을 위한 문헌 검색 및 근거 선택의 기준

제정위원회는 최신 연구 및 근거에 입각한 가이드라인 제정을 위하여 PubMed, MEDLINE, KoreaMed, KMBASE, RISS, KISS 등을 통해 최근까지 발표된 국내외 관련 문헌을 수집하고 분석하였다. 관련 문헌의 언어는 영어 및 한국어로 출판된 논문에 국한하였고, 검색어는 ‘autoimmune hepatitis’, ‘autoimmune liver disease’ 및 해당 세부 주제의 특정한 검색어를 포함하였다.

근거 수준과 권고 등급의 분류

근거를 위해 수집된 문헌을 체계적 고찰을 통해 분석하였고, 근거의 질 수준(quality of evidence)은 GRADE (Grading of Recommendations,

Assessment, Development, and Evaluation) 체계의 정의를 바탕으로 수정 적용하여 분류하였다(Table 1).¹⁻³ 문헌의 연구 유형에 따라, 무작위 대조군 연구는 높은 근거 수준(A)에서, 관찰 연구는 낮은 근거 수준(C)에서 시작한 후 연구의 질에 영향을 주는 요소를 고려하여 해당 연구의 근거 수준을 올리거나 내리는 방법을 이용하였다.² 후속 연구를 통해 결론이 바뀔 가능성에 따라 바뀔 가능성이 가장 낮은, 즉 가장 높은 근거 수준은 A, 바뀔 가능성이 있는 중간 수준은 B, 바뀔 가능성이 높은 가장 낮은 근거 수준을 C로 각각 정의하였다. 권고 등급(strength of recommendation) 역시

Table 1. GRADE (Grading of Recommendation, Assessment, Development, and Evaluation) system

Quality of evidence		Criteria	
High quality	A	Further research is very unlikely to change our confidence in the estimate of effect.	Randomized trials without important limitations
Moderate quality	B	Further research is likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and may change the estimate.	Randomized trials with important limitations or observational studies with special strengths
Low quality	C	Further research is very likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and is likely to change the estimate.	Observational studies without special strengths or important limitations
Strength of recommendation		Criteria	
Strong	1	Factors influencing the strength of the recommendation included the quality of the evidence, presumed patient-important outcomes, and cost.	
Weak	2	Variability in preferences and values, or more uncertainty. Recommendation is made with less certainty, higher cost, or resource consumption.	

GRADE 체계를 바탕으로 수정 적용하여 제시하였다. 각 근거 연구의 근거 수준 자체와 연구 결과의 임상적 파급 효과 및 비용과 같은 사회-경제적 측면 등을 종합적으로 고려하였다. 이에 따라 권고의 등급은 1) 강한 권고(strong recommendation), 2) 약한 권고(weak recommendation)로 구분하였다.⁴ 강한 권고는 특정 사안에 대해 권고를 따를 경우 바람직한 효과가 나타날 가능성이 그렇지 않을 가능성보다 높고, 근거의 질이 높으며, 다른 중재와 비교하여 효과, 비용적 측면, 환자 수용성 등이 우수하고, 위해 발생 가능성이 낮기 때문에 대부분의 환자에서 시행할 것을 권하는 등급이다. 약한 권고는 그 근거가 다소 약하거나, 바람직한 효과 정도 크기가 다양하거나, 중재의 득실 차가 적거나, 환자의 수용성 정도가 다양하나 바람직한 효과가 있어 다수의 환자에서 시행되어도 좋을 것으로 판단되는 등급이다. 약한 권고 등급에서는 일부 환자나 의료진의 가치, 선호도에 따라 다른 중재를 선택할 수 있다.

세부 주제 목록

제정위원회에서는 자가면역간염 가이드라인 제정과 관련하여 다음과 같은 임상적 문제를 선별하여 각 항목에 대한 근거와 권고안을 제시하고자 하였다.

1. 자가면역간염의 발생률과 유병률은 어떠한가?
2. 자가면역간염의 임상 양상은 어떠한가?
3. 자가면역간염 1형과 2형의 특성은 무엇인가?
4. 자가면역간염 중복증후군에는 어떠한 유형이 있으며, 그 특성은 무엇인가?
5. 자가면역간염의 흔한 동반 자가면역질환은 무엇인가?
6. 자가면역간염은 자가면역간염유사 약인성 간손상과 어떻게 구분되는가?
7. 자가면역간염은 어떻게 진단하는가?

8. 자가면역간염 진단에 필요한 자가항체 검사는 무엇인가?
9. 자가면역간염 진단에 특징적인 간조직 소견은 무엇인가?
10. 자가면역간염 진단 기준은 무엇이며 각 진단 기준의 진단 유용성은 어떠한가?
11. 자가면역간염 간섬유화 진단에 입증된 비침습적 방법은 무엇인가?
12. 자가면역간염 치료 전 평가해야 하는 항목은 무엇인가?
13. 아자티오프린 사용 전에 사전 검사가 필요한가?
14. 면역억제치료를 시작하는 기준은 무엇인가?
15. 자가면역간염의 1차 치료는 무엇인가?
16. 자가면역간염의 치료 반응은 어떻게 평가하는가?
17. 자가면역간염 면역억제치료 중 모니터링해야 하는 사항은 무엇인가?
18. 자가면역간염 치료제의 부작용은 무엇인가?
19. 자가면역간염의 면역억제치료 종료 기준은 무엇인가?
20. 자가면역간염 면역억제치료 종료 후 추적관찰은 어떻게 하는가?
21. 재발한 자가면역간염의 치료 방법은 무엇인가?
22. 자가면역간염의 2차 치료는 무엇인가?
23. 소아에서 자가면역간염은 어떻게 치료하는가?
24. 임신 중 자가면역간염은 어떻게 치료하는가?
25. 고령 환자에서 자가면역간염은 어떻게 치료하는가?
26. 자가면역간염 중복증후군은 어떻게 치료하는가?
27. 비알코올 지방간질환이 동반된 자가면역간염은 어떻게 치료하는가?
28. 바이러스간염이 동반된 자가면역간염은 어떻게 치료하는가?
29. 간이식 후 재발하거나 발생한 자가면역간염은 어떻게 진단하고 치료하는가?

30. 자가면역간염의 예후는 어떠한가?
31. 자가면역간염의 합병증은 무엇인가?
32. 자가면역간염 환자에서 간세포암종 발생률은 얼마이며 고위험군과 감시
검사가 필요한 대상은 누구인가?

또한, 제정위원회에서는 다음과 같은 주제에 대하여 체계적 문헌고찰을 시행하여 근거와 권고안을 제시하고자 하였다.

1. 급성 중증 및 간부전을 제외한 자가면역간염 환자에게서 초치료로서
저용량 프레드니솔론 단독 혹은 아자티오프린 병합요법은 고용량
프레드니솔론 단독 혹은 아자티오프린 병합요법과 효과와 부작용에
차이가 있는가?

내외부 검토 및 승인과정

각 위원이 작성한 원고 및 권고안은 제정위원회에서 수차례 회의를 통해 내용의 충실성 및 근거의 타당성을 검토하였으며, Appraisal of Guidelines for Research and Evaluation II (AGREE II)의 기준에 따라 가이드라인의 질을 평가하였다. 이후 대한간학회 소속의 간장학 분야 전문가 총 11명으로 구성된 델파이위원회에서 제시한 검토 의견에 따라 수정 보완을 한 후, 7명으로 구성된 자문위원회 및 일반인이 참가하는 공청회를 통해 제시된 의견을 검토하고 재차 수정 보완하였다. 이러한 과정을 통해 완성된 가이드라인은 대한간학회 이사회의 최종 승인을 받았다.

가이드라인 공표 및 향후 개정 계획

대한간학회 자가면역간염 진료가이드라인은 2022년 12월 1일 대한간학회 추계학술대회(The 6th Korea Digestive Disease Week 2022)에서 공표되었다. 한글판은 대한간학회 홈페이지(<http://www.kasl.org>)를 통하여 제공되며, 영문판은 Clinical and Molecular Hepatology에 게재된다. 향후 새로운 의학적인 근거가 축적되어 우리나라 국민의 건강 증진에 필요하다고 판단되면 대한간학회는 본 가이드라인을 개정할 계획이다.



역학

발생률

2019년 발표된 메타분석 연구에 따르면, 전 세계 자가면역간염의 발생률은 연간 10만 명당 1.37명(95% confidence interval [CI], 연간 10만 명당 0.95-1.80명)이었고, 아시아, 유럽, 아메리카에서 각각 연간 10만 명당 1.31명, 1.37명, 1.00명이었다.⁵ 국민건강보험공단의 희귀질환 및 중증난치 질환자 산정특례자료를 분석한 국내 연구에 따르면, 2011년부터 2013년까지 연령 및 성별보정 발생률은 연간 10만 명당 1.07명으로 전 세계적 발생률과 비슷하였다. 2009년부터 2013년까지 총 4,085명이 자가면역간염으로 진단 받았고, 성별에 따른 발생률은 연간 10만 명당 남자 0.31명, 여자 1.83명으로 남성에 비해 여성에서 6배 더 높았다. 평균 환자 연령은 55세였으며, 여자가 55세, 남자가 53세였다. 연령별 발생률은 나이가 들에 따라 점차 증가하여 60대에서 연간 10만 명당 3.1명으로 가장 높았다(Figure 1A).⁶ 덴마크와 스웨덴, 뉴질랜드에서 발표된 연구에서 연간 발생률은 10대 후반과 50-70대에 두 번의 정점을 보였으나,⁷⁻⁹ 영국에서는 국내와 같이 60대에 한 번의 정점을 보였다.^{6,10} 발생률 추세에 관해서 덴마크에서는 1994년과 2012년 각각 연간 10만 명당 발생률이 1.37명에서 2.33명으로 점차 증가한다고 하였으나,⁷

스웨덴에서는 발생률의 유의한 증가가 없었고,⁸ 국내에서는 아직 이에 관한 자료가 없다.

유병률

자가면역간염의 유병률은 전 세계적으로 10만 명당 17.44명(95% CI, 10만 명당 12.01-22.87명)이었고, 아시아, 유럽, 아메리카에서 각각 10만 명당 12.99명, 19.44명, 22.80명으로 아시아에서 낮았다.⁵ 한편, 2009년부터 2013년까지 자료를 포함한 국내 연구에 따르면, 유병률은 10만 명당 4.82명이었고, 성별에 따른 유병률은 10만 명당 여성 8.35명, 남성 1.30명으로 여성 환자 비율이 높았다. 이 기간 동안 환자수는 50대와 60대 여성이 가장 많았고, 유병률 정점은 여성에서는 60대(10만 명당 8.35명)에서, 남성에서는 70대(10만 명당 1.30명)에서 나타났다(Figure 1B).⁶ 뉴질랜드에서는 50대에,⁹ 스웨덴과 미국에서는 70대에 유병률이 가장 높았다.^{8,11} 유병률 추세에 관해서 스웨덴과 뉴질랜드, 일본에서는 2000년 이후 지속적으로 증가하는 추세를 보였고,^{8,9,12} 국내에서도 2009년과 2013년에 유병률이 각각 10만 명당 3.9명, 5.76명으로 높아졌으나, 경향을 확인하기 위해서 향후 추적 연구가 필요하다.

유전적 소인

인간백혈구항원(human leukocyte antigen, HLA) *DRB1*03* 혹은 *DRB1*04*는 자가면역간염 발생의 감수성을 증가시킬 뿐 아니라 질병의 자연 경과와 치료 반응에도 큰 영향을 주는 것으로 알려져 있다.¹³⁻¹⁵ 국내 연구에서는 1형 자가면역간염 환자군은 *DRB1*0405* 및 *DQB1*0401*의 빈도가

대조군에 비해 유의하게 높았고(odds ratio [OR], 3.74 & 3.95), *HLA-DRB1* 단백질의 70-74번 위치의 QRRAA 모티브와 연관이 있다고 보고하였다.¹⁶

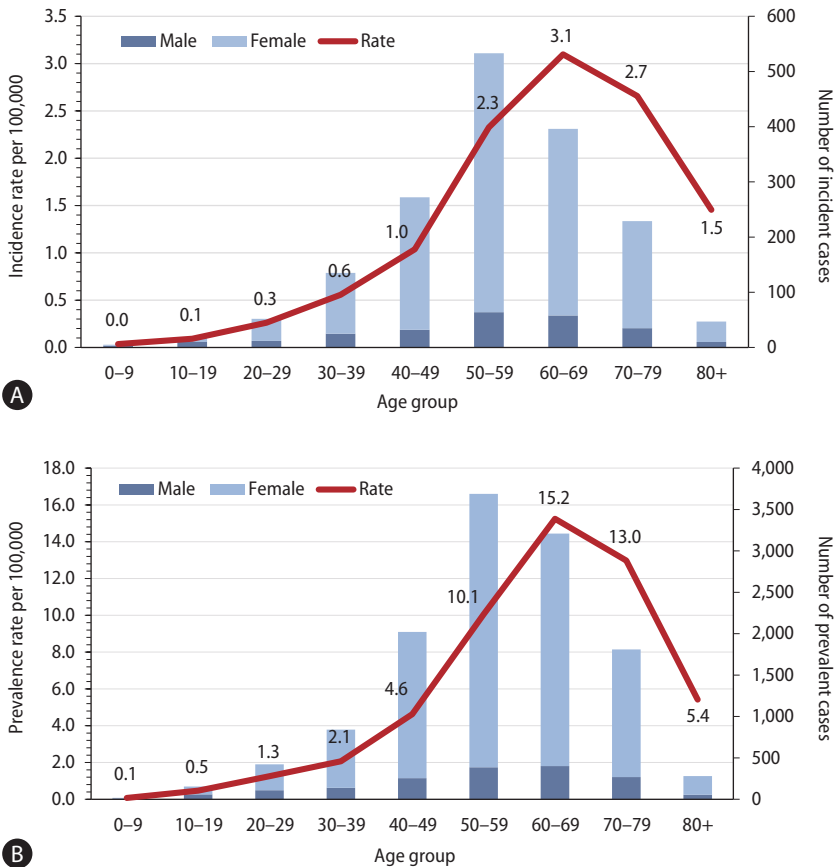


Figure 1. Epidemiology of autoimmune hepatitis in Korea. (A) Average annual gender-adjusted incidence rate per hundred thousand population and incident cases (2011–2013) of autoimmune hepatitis by age. (B) Average gender-adjusted prevalence rate per hundred thousand population and prevalent cases (2009–2013) of autoimmune hepatitis by age.

요약

1. 국내 자가면역간염의 연간 발생률은 10만 명당 1.07명, 유병률은 10만 명당 4.82명으로 보고되었으며, 남성에 비해 여성에서 6배 더 흔히 발생한다.
2. 서구 보고에서 10대 후반 및 60대에서 발생률이 높은 것으로 나타났으나, 국내에서는 60대에서 가장 높았다.



임상 양상

자가면역간염은 대부분 서서히 발병하나, 증상의 스펙트럼이 넓어서 무증상부터 급성 간염에 이르기까지 다양하며 전격성 간염으로 발현할 수도 있다 (Figure 2).¹⁷ 또한 진단 당시 이미 섬유화가 진행되어 간경변증이 있거나, 간경변증의 급성 악화 양상으로 나타나기도 한다.¹⁸ 국내에서 31-37% 정도의 환자가 무증상이었으며, 진단 당시 간경변증이 있는 환자는 13-32%였다.¹⁹ 따라서 간효소수치 상승 정도나 섬유화 정도와 관계없이 거의 대부분의 간질환에서 자가면역간염을 감별질환으로 고려해야 한다.

전형적인 자가면역간염은 자가항체가 존재하고, 고감마글로불린혈증 (hypergammaglobulinemia)을 보이며 조직 검사에서 경계면 간염(interface hepatitis)을 동반하는 만성 간염의 형태이다. 증상이 있는 경우 비특이적 피로감이 가장 흔하며, 식욕부진, 체중 감소, 근육통, 관절통, 황달, 무월경 등이 있을 수 있으나, 미열이나 발진은 흔하지 않다.²⁰

무증상 자가면역간염

자가면역간염의 진단 기준에는 합당하나 증상 없이 간효소수치 상승만 보이는 환자들이 자가면역간염 환자 중 25-37%이다.^{19,21} 무증상 자가면역간염

환자에서 간효소수치가 저절로 좋아지기도 하지만, 한 연구에서는 25.8%에서 증상이 발현되었고, 증상 발현까지의 기간은 평균 2.00 ± 2.46 년이었다.^{22,23} 무증상 환자의 나이, 성비, 질환의 진행 양상, 조직 검사 소견은 증상이 있는 자가면역간염 환자들과 유사하나, 간효소수치, 면역글로불린 G (immunoglobulin G, IgG)가 유의하게 낮았다.²⁴ 무증상 자가면역간염 환자와 증상을 동반한 자가면역간염 환자의 예후를 비교한 한 캐나다 연구에 따르면 무증상 자가면역간염 환자들과 증상을 동반한 자가면역간염 환자들의 10년 생존율은 유의미한 차이가 없었다(80% vs. 83.8%, $P=0.8$).²²

급성 중증 자가면역간염 및 급성 간부전을 동반한 자가면역간염

항달이 있고 프로트롬빈시간(prothrombin time, PT) INR (international normalized ratio)이 1.5에서 2 사이이지만 간성뇌증이 없는 경우, 급성 중증 자가면역간염(acute severe AIH)으로 정의한다.²¹ PT INR이 2 이상이거나

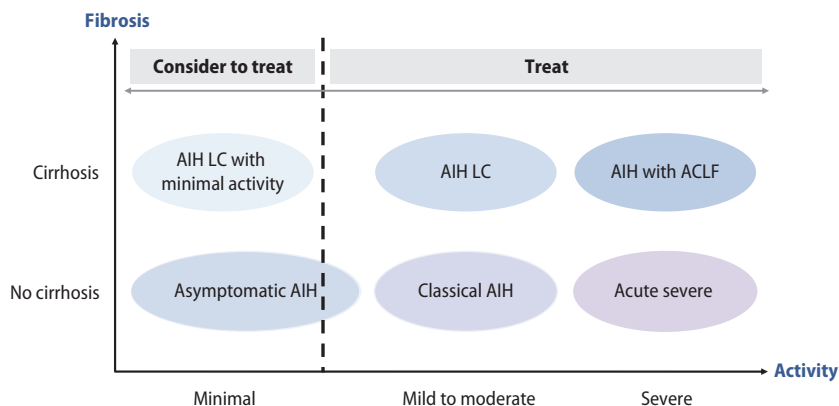


Figure 2. Clinical spectrum of autoimmune hepatitis.

AIH, autoimmune hepatitis; LC, liver cirrhosis; ACLF, acute on chronic liver failure; ALF, acute liver failure.

발병 26주 내에 간성뇌증이 발현하면 급성 간부전(acute liver failure)을 동반한 자가면역간염 환자로 정의한다.²¹ 자가면역간염 진단 당시 약 25%의 자가면역간염 환자가 급성 발현을 보이며, 간성뇌증을 동반한 간부전 양상의 자가면역간염의 발현도 3-6%에서 관찰된다.^{21,25} 급성 중증 자가면역간염 환자의 29-39%에서 항핵항체(antinuclear antibody, ANA)가 음성 또는 약양성이고, 25-39%에서 IgG가 정상이다.^{26,27} 한 연구에서 조영증강하지 않은 computed tomography (CT)에서 간의 불균일 저감쇄 영역(heterogeneous hypoattenuated regions)이 자가면역간염에 의한 급성 간부전 환자의 65%에서 관찰되는 반면, 바이러스간염에 의한 급성 간부전 환자의 2.2%에서만 관찰된다고 보고하여, 이러한 CT 소견이 급성 간부전을 동반한 자가면역간염 진단에 도움이 될 수 있다.²⁸

간경변증을 동반한 자가면역간염

자가면역간염 환자의 약 1/4에서 1/3은 증상 유무와 관계없이 이미 간경변증을 가진 상태로 진단되며, 비대상성 간경변증이나 만성 간질환의 급성 악화 양상으로 진단되기도 한다.¹⁸ 미국의 후향 코호트 연구에서 남성, 흑인 또는 히스패닉계 인종, 고령(60세 이상), 낮은 교육 수준이 진단 당시 간경변증과 관련된 독립적인 위험인자였다.²⁹ 조직 검사에서 간의 염증이 소진되어(burnt out) 자가면역간염의 조직 특성이 없는 상태로 진단되기도 하며, 이러한 경우에는 간외 자가면역질환의 동반 여부나 자가항체의 존재 여부, 과거력 등을 고려하여 진단한다.^{20,30} 만성 간질환의 급성 악화 양상으로 진단된 환자들에서 자가항체음성 자가면역간염의 비율이 40%로 높았으며, 90%에서 중등도 이상의 경계면 활성도(interface activity)를 보였고, 56%에서 간실질

괴사를 보였다.³¹

1형과 2형 자가면역간염

자가면역간염은 특이 자가면역항체에 따라 두 유형으로 나눌 수 있다. 1형은 ANA와 항평활근항체(smooth muscle antibody, SMA), 항액틴항체(anti-actin antibody) 양성을 특징으로 하며, 2형은 항 간-콩팥-미소솜체 항체 1 (antibody to liver kidney microsome type 1, anti-LKM1)이나 항 간-세포액-1 항체(antibody to liver cytosol type 1, anti-LC1)가 양성이고 ANA와 SMA가 음성인 경우로 정의한다.^{21,32,33} 약 20%의 자가면역간염 환자에서 자가면역간염의 임상 양상을 보이면서도 ANA, SMA, anti-LKM1가 모두 음성일 수 있는데, 이런 경우 항수용성간항원항체(antibody to soluble liver antigen, anti-SLA), 핵주위 항호중구핵항체(perinuclear antineutrophil cytoplasmic antibody, p-ANCA) 등의 항체 검사를 추가로 시행해 볼 수 있다.²¹

1형은 어느 연령에서나 발생할 수 있으나 주로 사춘기 전후와 60세 전후에 발병 정점을 보이며, 2형은 주로 14세 이하의 소아나 젊은 성인에서 발병하며 매우 드문 것으로 알려져 있다. 국내 연구에 따르면 성인 자가면역간염 환자의 약 1-3%에서 anti-LKM1 양성을 보였다.^{19,34} 국내의 한 단일기관 소아 연구에서도 14명의 자가면역간염 소아 환자들 중 anti-LKM1 항체를 가진 2형 소아는 없었으며,³⁵ 일본, 대만 등의 동아시아 국가에서도 2형 자가면역간염은 매우 드문 것으로 알려져 있다.^{34,36} 하지만 남아시아국가나 미국, 유럽에서는 비교적 2형이 많으며 말레이시아나 캐나다 소아에서는 전체 자가면역간염 소아 환자의 13.2-16%가 2형으로 보고되었다.³⁶⁻³⁸ 1, 2형

모두에서 IgG의 상승이 관찰되는 경우가 많으나 질병 초기에는 정상일 수 있으며, 2형에서는 정상이거나 더 낮은 IgG를 보일 수도 있다.^{37,39} 1형은 주로 성인에서 급성 또는 만성으로 비특이적인 증상인 피로, 구역, 복통, 관절통 등으로 나타난다.⁴⁰ 2형에서는 31-40%에서 급성 발병을 보이며, 약 25%까지 급성 간부전의 형태로도 발병하는 것으로 알려져 있으며 치료에 무반응인 경우도 상대적으로 많다.^{21,32,41-43}

자가항체음성 자가면역간염

약 19-34%의 환자가 자가면역간염의 임상 특징을 가지지만, ANA, SMA, anti-LKM1 자가항체가 검출되지 않는 자가항체음성 자가면역간염 (seronegative AIH)의 형태로 발현하여 원인불명의 간염으로 진단되기 쉽다.²¹ 자가항체 역가는 질환의 경과에 따라 달라질 수 있으며 진단 시에 음성이었더라도 추적 관찰 중 양전될 수 있다. 한 후향 코호트 연구에서 자가항체음성 자가면역간염 환자를 5년간 추적관찰하였을 때, 60%의 환자에서 항체가 양전되었다.⁴⁴ 3.3-25%의 환자는 혈청 IgG4가 높고, IgG4-양성 형질세포의 침윤이 두드러지는 간조직 소견을 보여 IgG4연관 자가면역간염으로 진단되기도 한다.⁴⁵ 자가항체음성 자가면역간염은 진단 점수 체계에 근거한 임상적인 의심과 글루코코티코이드 치료에 대한 반응 여부를 통해 진단한다.⁴⁶ 자가항체음성 자가면역간염은 IgG값이 자가항체 양성 자가면역간염에 비해 낮고,⁴⁷ 급성 간염이나 만성 간질환의 급성 악화로 발현하는 환자군에서 29-39%로 상대적으로 높으므로 진단에 주의가 필요하다.^{27,31} 자가항체음성 자가면역간염의 면역억제치료 효과는 3개월째 생화학 반응(biochemical response)이 67-83%로, 자가항체양성

자가면역간염과 비슷하다.⁴⁸

자가면역간염 중복증후군

중복증후군(overlap syndrome)은 임상적, 생화학적, 혈청학적, 조직학적으로 원발담도담관염(primary biliary cholangitis, PBC), 원발경화담관염(primary sclerosing cholangitis, PSC), IgG4연관 담관염(IgG4-associated cholangitis) 등의 자가면역간질환이 자가면역간염에 동반되는 경우로 정의한다.⁴⁹

자가면역간염-원발담도담관염 중복증후군

자가면역간염-원발담도담관염(AIH-PBC) 중복증후군의 유병률은 자가면역간염 환자 중 약 8-10%였으며, 국내 연구에서는 7.4-11.7%였다.^{6,50,51} 담관 손상이나 소실의 조직 소견이 없는 경우에도 자가면역간염 환자의 8-12%에서 AMA가 양성일 수 있고, 이러한 환자들은 글루코코티코이드 치료만으로 반응이 좋으므로, AMA 양성만으로 중복증후군으로 진단하지 않도록 주의해야 한다.⁵² 자가면역간염-원발담도담관염 중복증후군은 동시에 진단되기도 하나, 순차적으로 진단되기도 한다. 한 후향 코호트 연구에서 13.8%의 환자가 자가면역간염-원발담도담관염 중복증후군이었는데, 7.8%는 자가면역간염과 원발담도담관염이 동시에 진단되었고, 1.8%의 환자는 자가면역간염이 먼저, 4.3%의 환자는 원발담도담관염이 먼저 진단된 후 6개월에서 13년 뒤에 자가면역간염-원발담도담관염 중복증후군으로 진단되었다.⁵³

자가면역간염-원발경화담관염 중복증후군

성인에서 자가면역간염-원발경화담관염(AIH-PSC) 중복증후군은 대개 자가면역간염이 먼저 진단되고 수년 후 원발경화담관염이 순차적으로 진단된다.⁵¹ 자가면역간염 환자 중 담즙정체형 간기능 검사 이상 소견을 보이고 면역억제치료 반응이 불충분한 경우, 자가면역간염-원발경화담관염 중복증후군을 감별 진단으로 고려할 수 있다. 서양에서는 자가면역간염 환자에서 원발경화담관염이 6-11% 정도에서 동반된다고 보고하였으나, 동양에서는 보고가 드물다.⁵⁴ 자가면역간염-원발경화담관염 중복증후군 환자는 자가면역간염 단독으로 진단된 환자에 비해 진단 당시 나이가 어리고(24세 vs. 39.2세), 알카라인 포스파타제(alkaline phosphatase [ALP]; 200.7 vs. 111.3 U/L)와 빌리루빈(bilirubin; 2.7 vs. 1.3 mg/dL) 수치가 높았다.⁵⁵

동반 자가면역질환

자가면역간염 환자는 약 14-44%에서 다양한 자가면역질환을 동반한다.⁵⁶⁻⁵⁸ 이 중 자가면역 갑상선질환(autoimmune thyroid disease)이 가장 흔한 동반질환이다. 1형 자가면역간염은 자가면역 갑상선질환이, 2형 자가면역간염은 1형 당뇨병(type 1 diabetes), 자가면역 갑상선질환 및 백반증(vitiligo), 과민혈관염(leucocytoclastic vasculitis), 두드러기(urticaria), 원형 탈모증(alopecia areata) 등의 자가면역 피부질환이 동반된다.^{23,26,56-58} 이외에도 류마티스관절염(rheumatoid arthritis), 혼합결체조직병(mixed connective tissue disease), 자가면역용혈빈혈(autoimmune hemolytic anemia), 특발혈소판감소자반병(idiopathic thrombocytopenic purpura), 다발근육병(polymyositis), 포도막염(uveitis), 쇼그렌증후군(Sjögren

syndrome), 전신홍반루푸스(systemic lupus erythematosus), 궤양성 대장염(ulcerative colitis) 등이 동반된다.⁵⁹

국내 연구진이 2009년에서 2013년까지의 국민건강보험공단 자료와 희귀질환 및 중증난치질환자 산정특례자료를 통해 얻은 데이터를 근거로 발표한 자료에 따르면, 3,783명의 자가면역간염 환자 중 가장 흔한 동반질환은 갑상선질환으로 전체의 10.5%였으며, 다음으로 전신홍반루푸스가 2.2%, 류마티스관절염은 0.4%, 전신경화증이 0.2%였다.⁶

자가면역간염으로 진단된 205명의 북미인을 대상으로 한 소규모 연구에서, 간외 자가면역질환은 주로 여성(85%)에서 동반되었다.⁶⁰ 나이에 따라 호발 질환이 달랐는데, 30세 이전의 성인에서는 자가면역 갑상선질환, 염증성장질환과 자가면역용혈빈혈이 주로 발생하였으며, 60세 이상에서는 자가면역 갑상선염, 류마티스관절염이 좀 더 흔하게 관찰되었다.⁶⁰ 또한, 자가면역 간염으로 진단된 86명의 북미인을 대상으로 한 소규모 유전자 연구에서, *HLA DRB1*04:01*을 가진 환자가 간의 자가면역질환을 동반한 경우가 많았다고 보고하였다.¹³ 306명의 자가면역간염 환자를 대상으로 한 설문조사 연구에서 자가면역간염이 있는 환자의 직계가족에서 자가면역질환의 빈도가 일반인(1,162명)보다 높다고 보고하였다(55.9% vs. 35.7%).⁶¹

자가면역 갑상선질환

자가면역 갑상선질환은 자가면역간염 환자에서 가장 흔하게 동반되는 자가면역질환이다(10-23%). 이 중 하시모토 갑상선염(Hashimoto's thyroiditis)이 약 10.2-14.1%를 차지하며, 그레이브스병(Grave's disease)이 약 3-6%에서 동반되었다.⁵⁸ 한 후향 연구에서는 자가면역 갑상선질환이 동반된 경우에 IgG와 감마글로불린이 높다고 보고하였다.⁶²

전신홍반루푸스

자가면역간염 환자의 2.8-3%에서 전신홍반루푸스가 동반된다.^{58,63} 자가면역간염 환자에서 전신홍반루푸스가 발생하게 되면 심근염, 혈전성 혈소판 감소 자반증 등의 합병증이 동반된다는 증례 보고도 있다.⁶³ 반대로, 전신홍반루푸스 환자의 2.7-4.7%에서 자가면역간염이 동반되고, 특히 간효소수치가 높은 전신홍반루푸스 환자의 19.4%에서 자가면역간염이 동반된다.^{64,65} 또한, 간질환이 의심되어 조직 검사를 시행한 전신홍반루푸스 환자의 1.7%에서 만성 간염이나 간경변증이 동반된다고 보고하였다.^{63,66} 한 후향 연구에서 전신홍반루푸스가 동반된 경우에 IgG가 높고, 진단 초기 IgG가 높은 경우 예후가 나쁘다고 보고하였다.⁶⁷

쇼그렌증후군과 류마티스관절염

쇼그렌증후군은 자가면역간염 환자의 약 2.8-7%에서 관찰된다.^{58,68} 쇼그렌증후군과 간질환의 연관성은 1954년 처음 보고되었다.⁶⁹ 쇼그렌증후군 환자 중 자가면역간염의 유병률은 명확히 알려져 있지 않으며, 4-47%에 이르기까지 다양하게 보고되고 있다.⁷⁰ 류마티스관절염은 자가면역간염 환자의 약 2-4%에서 관찰된다.^{58,68} 간질환의 정도와 함께 증상의 악화와 호전이 반복된다. 대부분 면역치료제에 잘 반응하며 관절의 변형을 유발하지는 않는다. 젊은 자가면역간염 환자보다는 고령의 환자에서 류마티스병 동반이 흔하다.^{68,71}

염증성 장질환

자가면역간염 환자의 2-11.4%에서 염증성 장질환(inflammatory bowel disease)이 관찰된다.⁷²⁻⁷⁵ 염증성 장질환 환자 중 약 3.7-11.4%에서 자가면역

간염이 동반된다.^{58,73} 특히 궤양성 대장염은 주로 원발경화담관염에 동반되지만, 자가면역간염도 약 2-8%에서 동반된다.⁷¹ 글루코코티코이드로 치료받는 105명의 자가면역간염 환자를 대상으로 매년 직장내시경을 시행하였을 때, 12명(11.4%)에서 궤양성 대장염이 관찰되었다는 보고도 있다.⁷³ 이에 반해서 자가면역간염에서 크론병(Crohn's disease)의 빈도는 1-6%로 더 낮다.⁷¹

위에 언급한 질환 이외에도 다발성 경화증은 자가면역간염 환자의 0.17%에서 발생하여 일반인에서의 유병률 0.02%보다 높다.^{76,77} 또한, 백반증과 원형탈모증, 복강병(celiac disease), 1형 당뇨병, 특발성 혈소판 감소 자반증, 폐섬유화증, 레이노현상 등이 자가면역간염에서 드물게 동반된다.

요약

1. 자가면역간염은 만성 간염의 형태로 발현하는 것이 가장 일반적이나, 무증상, 급성 간염, 전격성 간염을 포함한 급성 중증 간염, 간경변증, 간경변증의 급성 악화 등 다양한 간질환의 형태로 발현할 수 있다.
2. 자가면역간염은 특이 자가면역항체에 따라 1형(ANA, SMA)과 2형(anti-LKM1, anti-LC1)으로 나눌 수 있으며, 국내에서 2형 자가면역간염은 매우 드물다.
3. 자가면역간염 환자에서 다양한 자가면역질환이 동반되며, 자가면역 갑상선질환이 가장 흔하다.



진단

진단 기준

자가면역간염은 특징적인 임상 및 검사 소견(혈청 aspartate aminotransferase [AST], alanine aminotransferase [ALT] 및 IgG 상승), 특징적인 자가 항체의 존재 및 합당한 간조직 소견을 근거로 진단한다(Figure 3). 자가면역 간염은 특징적인 진단 표지자가 없어, 일반적으로 다른 원인의 만성 간질환(바이러스간염, 알코올 간질환, 비알코올 지방간염, 약인성 간손상, 윌슨병, 유전성 혈색소 침착증 등)을 배제해야 진단할 수 있다.^{18,21,78}

혈청 빌리루빈과 아미노전이효소(aminotransferase)가 매우 증가되더라도 담즙정체효소는 정상 또는 미세한 상승 정도만 보이는 것이 자가면역간염의 특징적 소견이다. 자가면역간염에서 혈청 IgG 상승은 흔하지만 혈청 IgA 및 IgM은 일반적으로 정상이다.⁷⁸⁻⁸¹ 유럽 다기관 연구에서는 약 10%의 환자에서 IgG가 정상이었는데, 이러한 환자에서도 임상 양상은 전형적인 자가면역 간염과 유사하였다.⁸² 일본 연구에서는 급성 발현한 자가면역간염의 25-39%에서 IgG가 정상이었다.^{26,27,83}

조직 검사는 자가면역간염의 진단에 필수적이거나 국내 진단 환자의 54-75%에서 시행되었다는 보고가 있다.¹⁹ 검사 소견이 충분히 전형적인 경우 조직

검사가 필요하지 않을 수도 있다는 의견이 있으나 다른 질환과의 감별, 중복증후군의 판별 등을 고려할 때 자가면역간염은 합당한 조직학적 소견 없이는 진단될 수 없다는 것이 일반적인 견해이다.^{18,21,26,78,84} 따라서 조직 검사는 금기가 없는 한 진단을 위해 필수적이다.

자가항체

자가면역간염이 의심되는 경우 자가항체(autoantibody)인 ANA, SMA를

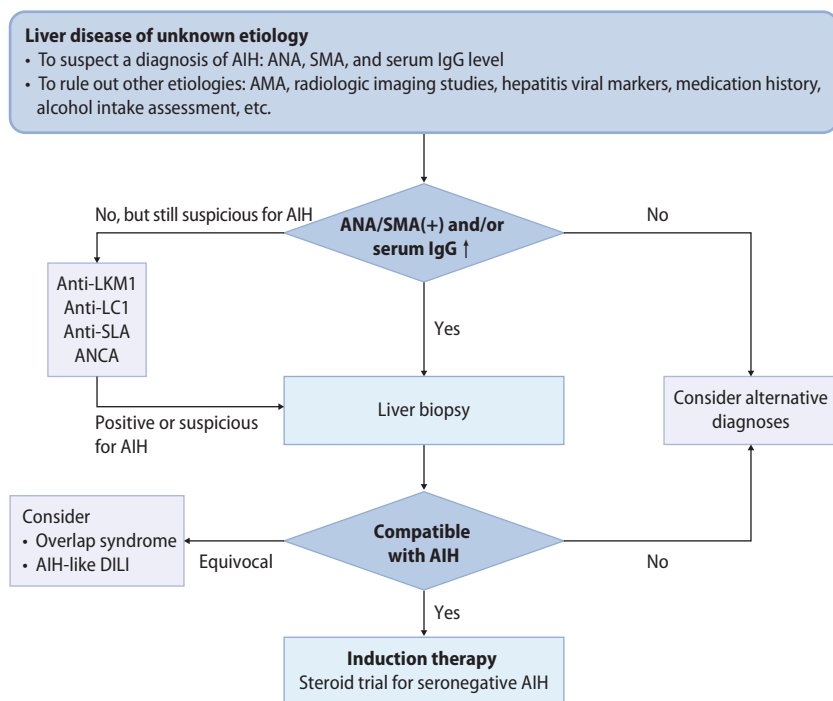


Figure 3. Diagnostic algorithm of autoimmune hepatitis.

AIH, autoimmune hepatitis; ANA, antinuclear antibody; SMA, smooth muscle antibody; IgG, immunoglobulin G; AMA, antimitochondrial antibody; anti-LKM1, antibody to liver kidney microsome type 1; anti-LC1, antibody to liver cytosol type 1; anti-SLA, antibody to soluble liver antigen; ANCA, antineutrophil cytoplasmic antibody; DILI, drug-induced liver injury.

선별 검사로 시행한다.⁸⁵ 이들 검사에서 음성을 보이는 경우, anti-LKM1, anti-LC1, anti-SLA, ANCA 검사를 추가로 실시할 수 있다. ANA, SMA는 주로 간접면역형광법(indirect immunofluorescence assay, IFA)으로 검출하며, ANA의 경우 HEp-2 세포, SMA는 설치류 조직(rodent tissue)을 표적항원으로 사용한다(Table 2). 면역 블롯법(immunoblot)에 의한 자가면역 간질환 항체 다중 검사를 통해서 anti-LKM1, anti-LC1, anti-SLA를 동시에 검사할 수 있다. IFA법으로 검사한 ANA 및 SMA 양성의 혈청 희석 배수는

Table 2. Characteristics of autoantibodies in autoimmune hepatitis

Autoantibody	Method of detection	Frequency	Characteristics
ANA	IFA ELISA/immunoblot	75–95%	AIH-1 Homogenous pattern in 2/3; speckled or nucleolar in 1/3 on HEp-2 cell using IFA
SMA	IFA ELISA/immunoblot (actin)	~75%	Strongly favors AIH-1, particularly when combined with ANA at high titers
Anti-LKM1	IFA ELISA/immunoblot	70% in AIH-2	AIH-2 after excluding hepatitis C Titer correlates with disease activity.
Anti-LC1	IFA ELISA/immunoblot	30% in AIH-2	AIH-2 after excluding hepatitis C
Anti-SLA	ELISA/immunoblot	20–30% in AIH-1 and AIH-2	Specific for AIH Associated with more severe disease
p-ANNA	IFA	20–96% in AIH-1	Detected as the only serological marker in suspected AIH-1 with negative ANA, SMA, and anti-SLA

ANA, antinuclear antibody; IFA, indirect immunofluorescence assay; ELISA, enzyme-linked immunosorbent assay; AIH-1, autoimmune hepatitis type 1; SMA, smooth muscle antibody; anti-LKM1, antibody to liver kidney microsome type 1; AIH-2, autoimmune hepatitis type 2; anti-LC1, antibody to liver cytosol type 1; anti-SLA, antibody to soluble liver antigen; p-ANNA, perinuclear antineutrophil nuclear antibody.

성인에서 1:40, 소아의 경우 1:20이며, anti-LKM1과 anti-LC1의 경우 각각 1:10이다. 초기 자가항체 검사에서 음성을 보인 경우 정확한 진단 및 분류를 위해서 반복 검사를 시행할 수 있다.

ANA는 특이성이 밝혀지지 않은 항원을 대상으로 하기 때문에 효소결합 면역흡착 검사법(enzyme-linked immunosorbent assay, ELISA)으로 검사할 경우, 약 1/3에서 위음성을 보일 수 있다.⁸⁶ SMA는 액틴을 포함한 여러 세포 골격 항원에 반응하며, anti-actin은 약 40%에서 검출된다.²⁰ ANA와 SMA가 동반된 경우 진단적 가치가 높다.²⁰ Anti-SLA는 자가면역간염에 유일한 질병 특이 자가항체이므로 진단 가치가 높다.⁸⁷ 그러나 IFA법에 의해서는 검출되지 않으므로, ELISA나 면역 블롯법과 같은 고형상면역측정법 검사를 시행하여야 한다. Anti-LKM1 및 anti-LC1은 2형 자가면역간염의 혈청학적 표지자이지만, 만성 C형간염 바이러스 감염이 있는 성인 및 소아 환자의 5-10%에서 검출될 수 있기 때문에 이를 배제해야 한다. ANA, SMA, anti-SLA가 음성인 경우 ANCA 검사를 실시할 수 있으며 IFA법이 주로 이용된다. 핵주위 항호중구핵항체(perinuclear anti-neutrophil nuclear antibody, p-ANNA)나 p-ANCA가 1형 AIH의 일부 환자에서 유일한 혈청학적 표지자일 수 있다.^{88,89} 원발담도담관염 특이 혈청학적 표지자인 AMA는 중북증후군 등의 감별 진단을 위해서 검사를 시행하며, 중북증후군이 아닌 전형적인 자가면역간염 표현형을 가진 환자의 8-12%에서도 검출될 수 있다.^{52,90} 소아 환자에서 자가항체 역가는 질병 활성도를 반영하는 유용한 바이오마커일 수 있으며 치료 반응 모니터링에도 유용할 수 있다. 혈청 검사결과 임상적 의의는 환자에게 최대한의 이점을 제공하기 위해 자가면역간질환 혈청 검사의 해석에 대한 전문성을 높이고 긴밀히 의사소통해야 한다. 진단이 불확실한 경우 완전한 평가를 위해 전문 검사기관에 혈청 검사를 의뢰할

필요가 있다.

병리

전형적인 자가면역간염의 조직 소견은 다음과 같다. 문맥역(portal tract)에 단핵구세포(mononuclear cell) 침윤이 있으며 경계면 간염을 보인다(Figure 4).^{81,91-93} 단핵구세포 중 형질세포(plasma cell)가 뚜렷하게 많다. 간소엽(lobule)에 다양한 정도의 간세포 손상이 관찰된다. 섬유화는 만성 바이러스간염과 유사한 양상으로 문맥역을 중심으로 발생하며, 간경변증으로 점차 진행한다. 간세포 로제트(rosette)와 엠페리포레시스(emperipolesis)가 자가면역간염의 특징적인 조직 소견으로 알려져 있으나, 이는 심한 간세포 손상 및 재생으로 인한 소견으로 자가면역간염에 특이하지 않다.⁹²⁻⁹⁴ 자가면역간염이 급성 간염의 조직 소견을 보일 수 있다. 이러한 경우에는 간소엽의 염증 및 괴사가 두드러진 것이 특징이며, 제3구역(zone 3)의

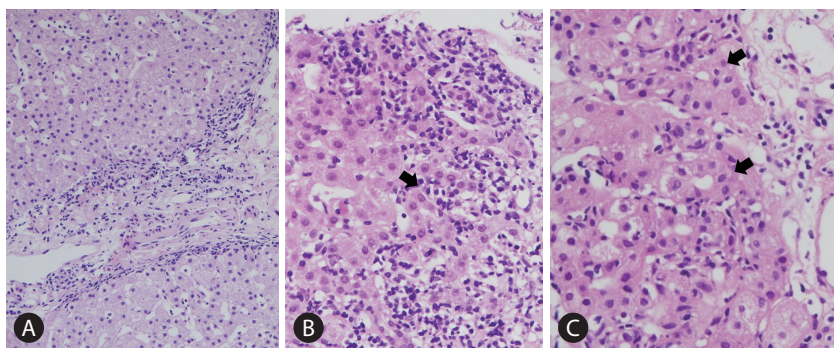


Figure 4. Histopathology of autoimmune hepatitis. (A) The microscopic features of autoimmune hepatitis. Mononuclear cells, including lymphocytes and plasma cells, are seen at the interface between the portal tract and hepatic lobule (Hematoxylin and Eosin [H&E] stain, $\times 100$). (B) Clusters of plasma cells (arrow) are often seen at high-power magnification (H&E stain, $\times 400$). (C) Hepatocyte rosettes (arrows) are seen (H&E stain, $\times 400$).

괴사가 자주 보이고, 경계면 간염 등 문맥역의 변화는 비교적 경미하다.^{93,95,96} 또한 질환 초기에는 섬유화는 거의 없다. 자가면역간염이 간경변증으로 진행된 후 자가면역간염의 특징적인 문맥역 및 경계면 염증이 소진되는 경우(burnt out AIH)가 있는데, 이 상태에서 생검되는 경우에는 다른 원인으로 인한 간경변증과 조직 소견으로 감별이 어려울 수 있다. 담관 손상은 자가면역간염의 전형적인 특징은 아니며, 전형적인 자가면역간염의 조직 소견이 보이는데 심한 담관 손상이 동반된 경우에는 원발담도담관염이나 원발경화담관염과 겹치는 중복증후군의 가능성을 고려해 볼 수 있다. 약인성 간손상이 자가면역간염과 유사한 조직 소견을 나타내는 경우도 있으며, 약물 복용력 등의 임상 정보를 고려하여 종합적으로 판단하는 것이 중요하다.

자가면역간염의 진단에 사용되는 1999년 개정 진단 점수 체계와 2008년 간소화 진단 점수 체계에 제시된 내용에 따르면 림프구 및 형질세포의 침윤, 경계면 간염, 간세포 로제트와 엠펜리포레시스가 자가면역간염의 병리학적 진단에 중요한 요소인 것으로 강조되어 있다.^{81,91} 그러나 간세포 로제트와 엠펜리포레시스는 심한 염증과 재생에 따른 비특이적인 소견들이고, 급성 간염으로 발병하는 자가면역간염의 경우에는 현 점수 체계를 적용하기가 현실적으로 어렵다는 점이 지적되고 있다. 이러한 점들을 고려하여, 문맥역의 변화는 경미하거나 없더라도 중등도 이상의 간소엽 염증이 관찰되는 경우에도 임상적으로 다른 원인을 배제할 수 있다면 자가면역간염의 가능성을 제시할 수 있는 방향으로 진단 점수 체계가 변경될 것으로 전망된다.^{92,93}

자가면역간염을 진단하고 섬유화의 정도를 평가하기 위해 간조직 생검 검체에 충분한 개수의 문맥역이 포함되어 있어야 한다. 검체의 길이는 최소 1.5 cm 이상일 것을 권장하고 있으며, 침생검 바늘이 굵을수록 문맥역의 전체 둘레를 확인하는 데 도움이 된다.⁹⁷⁻⁹⁹ 진단 및 섬유화 정도에 대한 평가를

위하여 기본적인 헤마톡실린-에오신(hematoxylin-eosin) 염색 이외에도 아교질(collagen)에 대한 특수염색도 필요하다.

진단 점수 체계

자가면역간염의 전형적인 사례 외에 비전형적인 사례의 진단을 돕고, 진단을 정량화하여 객관적인 비교가 가능하도록 1993년 국제 자가면역간염 그룹(International Autoimmune Hepatitis Group, IAIHG)에서 진단 점수 체계(diagnostic scoring system)가 고안되었고 1999년 개정 진단 점수 체계(revised original scoring system)가 발표되었으며 2008년 간소화 진단 점수 체계(simplified scoring system)도 개발되었다(Table 3, 4).^{81,91,100} 국내에서도 개정 진단 점수 체계와 간소화 진단 점수 체계를 진단에 사용하고 있다.¹⁹ 개정 진단 점수 체계는 복잡하거나 비전형적인 특징을 가진 환자의 진단에 도움이 되고, 간소화 진단 점수 체계는 전형적인 환자에서 더 정확하다고 알려져 있다.¹⁰¹ 일본 연구에서는 개정 진단 점수 체계로 100%의 민감도와 93%의 특이도, 간소화 진단 점수 체계로 85%의 민감도와 99%의 특이도를 보였다.¹⁰² 국내 연구에서는 간소화 진단 점수 체계에서 69.9%의 민감도와 86.4%의 양성 예측도로 비전형적인 환자의 진단에 제한이 있고 중등도 민감도를 보이는 결과를 나타낸 바 있다.^{34,103} 따라서 개정 진단 점수 체계는 민감도가 높고 간소화 진단 점수 체계는 특이도가 높은 점을 고려하여 간소화 진단 점수 체계로 산정된 점수가 낮으면, 개정 진단 점수 체계로 재평가를 고려해야 한다.¹⁰¹

소아 환자에게 개정 진단 점수 체계를 적용할 수 있으나 자가항체 역가가 성인보다 낮은 점에 유의하여야 한다.⁹¹ 간소화 진단 점수 체계의 경우 중등도의 민감도를 보여 진단에 도움을 줄 수 있다.¹⁰⁴

Table 3. Revised original diagnostic scoring system

Feature	Score	Feature	Score
Gender		Average alcohol intake	
Female	2	<25 g/day	2
Male	0	>60 g/day	-2
ALP/AST (or ALT) ratio		Liver histology	
<1.5	2	Interface hepatitis	3
1.5-3.0	0	Lymphoplasmacytic infiltrate	1
>3.0	-2	Rosetting of hepatocytes	1
Serum globulin or IgG > ULN		None of the above	-5
>2.0	3	Biliary changes	-3
1.5-2.0	2	Other changes	-3
1.0-1.5	1	Concurrent autoimmune diseases	2
<1.0	0	Additional findings	
ANA, SMA or LKM-1 (titers)		Other defined autoantibodies	2
>1:80	3	<i>HLA DRB1*03 or DRB1*04</i>	1
1:80	2	Response to therapy	
1:40	1	Complete	2
<1:40	0	Relapse	3
AMA (+)	-4	Diagnostic scores	
Hepatitis viral markers		Pre-treatment score	
Positive	-3	Definite AIH	>15
Negative	3	Probable AIH	10-15
Drug history		Post-treatment score	
Positive	-4	Definite AIH	>17
Negative	1	Probable AIH	12-17

ALP, alkaline phosphatase; AST, aspartate aminotransferase; ALT, alanine aminotransferase; IgG, immunoglobulin G; ULN, upper limit of normal range; ANA, antinuclear antibody; SMA, smooth muscle antibody; LKM-1, antibody to liver kidney microsome type 1; AMA, antimitochondrial antibody; HLA, human leukocyte antigen; AIH, autoimmune hepatitis.

Table 4. Simplified diagnostic scoring system

Feature	Value	Score
ANA or SMA	$\geq 1:40$	1
ANA or SMA	$\geq 1:80$	+2*
or LKM-1	$\geq 1:40$	+2*
or SLA	Positive	+2*
IgG	>ULN	1
	$>1.1 \times \text{ULN}$	2
Liver histology (evidence of hepatitis is a necessary condition) [†]	Compatible	1
	Typical	2
Negative viral markers	Yes	2
Diagnostic scores		
≥ 6	Probable AIH	
≥ 7	Definite AIH	

ANA, antinuclear antibody; SMA, smooth muscle antibody; LKM-1, antibody to liver kidney microsome type 1; SLA, antibody to soluble liver antigen; IgG, immunoglobulin G; ULN, upper limit of normal range; AIH, autoimmune hepatitis.

*Addition of points achieved for all autoantibodies (maximum, 2 points).

[†]Interface hepatitis, lymphocytic/lymphoplasmacytic infiltrates in portal tracts and extending into the lobule, emperipolesis, and hepatic rosette formation were regarded as typical for diagnosis of AIH. To be considered typical, each of the three features of typical AIH histology have to be present. Compatible features are a picture of chronic hepatitis with lymphocytic infiltration without all the features considered typical.

이러한 진단 점수 체계는 우리나라를 포함한 아시아인에서 고안된 것이 아니므로, 한국인을 대상으로 각 항목의 진단과의 연관성 및 가중치에 관한 근거는 부족하다. 특히 유전적 소인 중 *HLA* 유형에 관한 국내 단일 연구에서는 *HLA DRB1*0405* 및 *DQB1*0401*의 빈도가 1형 자가면역간염 환자군에서 빈도가 높은 반면, *HLA DRB1*03*은 자가면역간염과 연관성을 보이지 않아 기존 개정 진단 점수 체계를 적용하는 데 한계가 있다. 따라서, 향후 한국인의 자가면역간염과 연관성이 있는 *HLA* 유형에 관한 추가 연구를 통해 한국인에게 적용할 수 있는 유전적 소인에 관한 항목을 개선할 필요가 있다.¹⁶

중복증후군

자가면역간염-원발담도담관염 중복증후군

자가면역간염-원발담도담관염 중복증후군의 진단은 파리 기준(Paris criteria)이 가장 흔히 사용되고 효과적인 방법으로 알려져 있다.¹⁰⁵ 다음 항목 중 최소 2개 이상의 기준을 충족하여야 한다. 원발담도담관염 진단을 위해 (1) 혈청 ALP 정상 상한치의 2배 이상 또는 혈청 글루타밀전이효소(gamma-glutamyl transferase, GGT) 정상 상한치의 5배 이상; (2) AMA 양성; (3) 합당한 간조직 검사 소견(소엽간 담관[interlobular bile duct]의 비화농성 파괴성 담관염(non-suppurative destructive cholangitis) 중 2개 이상, AIH 진단을 위해 (1) ALT 정상 상한치의 5배 이상; (2) IgG 정상 상한치의 2배 이상 그리고/또는 SMA 양성; (3) 간조직 검사 상 중등도 또는 중증 경계면 간염 중 2개 이상 각각 만족하여야 한다.¹⁰⁶ 개정 진단 점수 체계는 원발담도담관염을 배제하게 되어 있어 간소화 진단 점수 체계가 중복증후군의 진단에 도움을 줄 수 있다는 국내 연구가 있으나 규모가 작아 임상 적용에는 제한이 있다.¹⁰⁷

자가면역간염-원발경화담관염 중복증후군

자가면역간염-원발경화담관염 중복증후군은 자가면역간염의 진단 기준을 만족시키고 AMA가 음성인 환자에서, magnetic resonance cholangiopancreatography (MRCP) 또는 endoscopic retrograde cholangiopancreatography (ERCP)에서 특징적인 담관의 국소 협착과 확장으로 염주 모양의 담도상을 보이는 경우, 대담관형의 원발경화담관염(large-duct PSC)으로, 혹은 담관 영상 검사에서 이상은 없으나 간조직 검사에서 특징적인 섬유폐쇄담관염(fibrous obliterative cholangitis)을 보이는

경우, 소담관형의 원발경화담관염(small-duct PSC)으로 진단할 수 있다.¹⁰⁸ 원발경화담관염 환자를 대상으로 한 연구에서 개정 진단 점수 체계가 자가면역 간염-원발경화담관염 중복증후군의 진단에 도움을 줄 수 있다고 보고하였다.¹⁰⁹

권고사항

1. 자가면역간염은 다른 원인에 의한 간손상을 배제하고, 혈액 검사 소견(증가된 혈청 AST, ALT 및/또는 IgG), 자가항체, 조직 소견 등을 종합하여 진단한다. (B1)
2. 자가면역간염이 의심되는 경우 ANA, SMA를 선별 검사로 시행한다. (B1) 임상적으로 필요한 경우, anti-LKM1, anti-LC1, anti-SLA, ANCA 등을 추가로 검사할 수 있다. (C1)
3. 자가면역간염은 개정 진단 점수 체계와 간소화 진단 점수 체계로 진단할 수 있다. (B2)
4. 자가면역간염 환자에서 담즙정체형 간기능 검사 이상이 동반된 경우에는 자가면역간염-원발담도담관염 중복증후군, 자가면역간염-원발경화담관염 중복증후군의 가능성을 고려하고 AMA와 담관 영상 검사를 시행한다. (C1)

자가면역간염 유사 약인성 간손상과의 감별 진단

자가면역간염으로 보고된 환자들 중 2-17%는 예측 불가능한 특이 약물 반응 또는 과민 약물반응에 의한 약인성 간손상으로 임상 양상 및 병리 소견이 전형적인 자가면역간염과 유사하였다.¹¹⁰⁻¹¹² 대표적인 원인 약제로 nitrofurantoin, minocycline, alpha-methyl DOPA, hydralazine 등이 알려져 있다.¹¹³ 약인성 간손상이 혈청 자가항체 생성과 감마글로불린혈증을 유도하여 마치 자가면역간염의 임상 소견을 보이는 경우가 있다. 간조직 검사로 감별 진단해 볼 수 있으나, 약인성 간손상이 경계면 간염과 형질세포의 침윤이 관찰되는 조직 소견을 보여 자가면역간염과 감별하기 어려운 경우도

있다.¹¹⁴ 따라서, 질병 발생 이전에 노출된 약제와 보조제를 잘 파악하여야 한다. 약제 노출 후 자가면역간염 유사 약인성 간손상 발생까지의 잠복기는 1-8주부터 3-12개월까지 범위가 넓다.^{21,115} 또한, 글루코코티코이드 치료 반응과 치료 종료 후 재발 여부 평가가 두 질환을 감별하는 데 도움이 된다.¹¹³

자가면역간염 유사 약인성 간손상은 주로 여성에서 발생하며 60% 이상에서 급성 간염으로 나타난다. 주증상은 오심, 구역, 무력감, 우상복부 불편감이다. 약 30%의 환자에서 발열, 발진, 호산구 증가와 같은 과민약물 반응이 관찰된다.²¹ 유전자 검사에서 *HLA DRB1*03:01* 또는 *HLA DRB1*04:01*이 건강 대조군과 유사하게 관찰되며, 자가면역질환이 동반되는 경우가 드물다.¹¹⁶ 한 연구에서 10년간 자가면역간염으로 진단된 환자 261명을 분석하였을 때 자가면역간염 유사 약인성 간손상이 24명으로 9.2%를 차지하였다.¹¹⁰ 나이 중앙값은 53세(interquartile range, 24-61세)였으며, 가장 흔한 약제는 nitrofurantoin과 minocycline이었다.¹¹⁰ 간효소수치는 정상 5-20배까지 증가하고, ALP는 약간 상승한다. 혈청 빌리루빈이 정상에서 20 mg/dL를 초과하는 등 다양하게 나타나며, 감마글로불린의 증가와 ANA 양성(83%), SMA 양성(50%)이 관찰되었다.¹¹⁰ 또한, 약제를 중단하고 글루코코티코이드치료를 받으면 호전되며 치료 약제 종료 시 재발이 관찰되지 않았으며, 간경변증으로 진행된 예가 없었다.¹¹⁰ 여러 암종에서 면역세포 활성화를 유도하는 약제인 면역관문억제제 사용이 증가하면서 면역연관 부작용도 점차 보고되고 있다. 면역관문억제제로 인한 간손상은 글루코코티코이드치료에 잘 반응하고, 혈청 검사에서도 ANA, SMA가 음성이거나 낮은 농도로 측정되며, 감마글로불린도 정상 소견이다.¹¹⁷

원인 약제를 중단하고 임상 양상과 혈액 검사 소견이 호전되고 재발 없이 잘 유지되는지 모니터링한다. 대부분 1달 내로 호전되며 드물게 3달 이상

지속되는 경우도 있다. Hy's law에 따라서 혈청 AST 또는 ALT가 정상 상한치의 3배를 초과하거나, 혈청 빌리루빈이 2배를 초과할 경우에는 약 9-12%에서 사망이나 간이식 위험도가 증가한다.^{118,119} 약제를 중단해도 호전되지 않고 Hy's law의 기준에 부합하면 글루코코티코이드 사용을 고려한다. 글루코코티코이드 치료 중단 후 혈액 검사가 지속적으로 정상으로 유지되면 약인성 간손상으로 진단이 가능하지만, 반복적인 간수치의 상승은 자가면역간염을 시사한다. 재발성 간염은 면역억제제를 사용하여 자가면역 간염에 준해 치료한다.¹²⁰ 대부분의 자가면역간염 유사 약인성 간손상은 예후가 좋으나, 매우 드물게 특이 약물 반응의 경우에는 약 5%에서 사망하고 4.5%에서 간이식이 필요하였다.¹²¹

요약

1. 자가면역간염 유사 약인성 간손상은 임상 양상, 혈액 검사 및 조직 소견만으로 자가면역 간염과 감별하기 어려울 수 있다. 발병 전 약물 노출력과 스테로이드 치료 중단 후 재발하지 않는 점으로 자가면역간염과 감별해 볼 수 있다.

비침습적 간섬유화 평가

혈액 검사

자가면역간질환 환자에서 혈청 검사를 바탕으로 한 패널을 이용하여 간 섬유화 정도를 예측할 수 있다. 두 개의 임상지표(나이, 성별)와 5개의 생화학 표지자(α 2-macroglobulin, apolipoprotein A1, haptoglobin, total bilirubin, GGT)를 이용한 FibroTest,¹²²⁻¹²⁴ aspartate aminotransferase-to-platelet ratio index (APRI),¹²⁵ 4개의 임상 변수들(나이, 혈소판, 혈청

AST와 ALT)을 이용하여 만든 Fibrosis-4 index (FIB-4)^{126,127} 및 세포외기질의 구성 성분인 tissue inhibitor of metalloproteinases 1 (TIMP-1), amino-terminal propeptide of type III procollagen (PIIINP) hyaluronic acid를 측정하여 계산한 enhanced liver fibrosis test (ELF)^{128,129} 등은 간 섬유화를 평가하는 좋은 비침습적 검사법이나 자가면역간염 환자에서 간 섬유화의 진행, 장기 예후, 간세포암종 발생 위험 및 치료 반응 예측 가능 여부에 대한 근거는 아직 부족하다.¹³⁰ 이 외에도 mac 2-binding protein glycan isomer (M2BPGi)가 있으나 일본 자가면역간염 환자 대상 연구이기에 국내에서 적용 가능한지에 대한 추가 연구가 필요하다.^{131,132}

영상 검사

간섬유화를 측정하는 방법에는 간섬유화스캔(순간탄성 측정법, transient elastography)과 영상 기반 탄성초음파(image-based sono elastography)에 포함되는 2D shear wave elastography (SWE; 횡파탄성초음파) 및 point SWE가 있으며 이외에 자기공명 탄성영상법(magnetic resonance elastography, MRE)도 있다.

자가면역간염 환자에서 간섬유화스캔(FibroScan[®])에 대한 연구는 다른 영상 검사법에 비해 비교적 많은 편이다.¹³³⁻¹³⁶ 자가면역간염 환자들의 간 탄력도(liver stiffness) 중앙값은 정상 대조군에 비해 유의하게 높았다(11.2 ± 8.2 kPa vs. 4.3 ± 1.4 kPa, $P < 0.01$).¹³⁶ 또 다른 연구에서 자가면역간염 환자들의 간탄력도는 조직학적 간섬유화 정도와 강한 상관관계를 보였다.¹³⁴ 그러나 치료 시작 3개월 이내에는 간 탄력도 값이 더 높게 측정되었으며, 간 섬유화 진단능을 area under the receiver operating characteristic curve (AUROC) 값으로 비교하였을 때 6개월째 AUROC 값이 3개월 이내

값보다 높았다($\geq F2$, 0.68 vs. 0.97; $\geq F3$, 0.8 vs. 1.0; $F4$, 0.71 vs. 1.0). 6개월 시점에서 $\geq F2$, $\geq F3$, $F4$ 에 대한 최적 기준치(best cut-off value)는 5.8 kPa, 10.5 kPa, 16.0 kPa이었다.¹³⁴ 간의 염증 등이 간 탄력도에 영향을 미칠 수 있어 간염증이 줄어드는 치료 6개월 이후에 $F2$ 이하의 섬유화와 $F3$ 이상의 진행된 섬유화를 보다 정확히 구분할 수 있었던 것으로 보인다.¹³⁴ 또 다른 후향 연구에서, 완전 생화학 반응을 보이지 않았던 자가면역간염 환자들의 간탄력도는 약간 증가하는 양상(+1.7%/년; 95% CI, -6.0 to 12.1%; $P=0.19$)을 보인 반면, 완전 생화학 반응을 보이는 경우 간 탄력도가 치료 이전에 비하여 감소하여(-7.5%/년; 95% CI, -11% to -2.0%; $P=0.0003$), 치료 후 추적관찰 시 간섬유화스캔으로 간 탄력도를 측정하는 것이 유용할 수 있다고 보고된 바 있다.¹³⁵ 간섬유화스캔은 FIB-4 및 APRI보다 진단능이 높았으며 진행된 섬유화($\geq F3$)를 진단하는 데 유용한 것으로 메타분석에서 보고하였다.^{130,137}

2D-SWE를 이용한 한 후향 연구에서는 $F2$ 이상의 섬유화($\geq F2$), 진행된 섬유화($\geq F3$) 및 간경변증($F4$)에 대한 AUROC가 각각 0.85, 0.85, 0.86 이었다.¹³⁸ 다른 연구에서도 $F2$ 이상의 섬유화를 진단하는 데 2D-SWE AUROC는 0.781-0.84로 유사하였으며^{139,140} APRI 및 FIB-4보다 높은 AUROC (0.84 vs. 0.57 vs. 0.63)를 보였다.¹⁴⁰ 같은 원리이지만 한 곳에 초음파를 집중시켜 전단파를 발생시키는 point SWE에 대한 국내 단일기관 연구에서 point SWE의 AUROC 또한 0.8 정도로 외국 연구 결과와 유사하였고 APRI 및 FIB-4보다 높은 진단능을 보였다.¹⁴¹

자기공명 탄성영상법 검사는 간 전체를 평가할 수 있다는 장점이 있고 다른 원인에 의한 만성 간질환에서는 간섬유화스캔보다 간 섬유화 예측도가 높다는 보고들이 있다.¹⁴² 자가면역간염 환자에서 진행된 연구가 많지 않지만 36명을

대상으로 한 연구에 따르면 진행된 섬유화($\geq F3$) 및 간경변증(F4) AUROC는 각각 0.97 및 0.98이었고 최적 기준치는 4.1 kPa (민감도, 89.5%; 특이도, 100%) 및 4.5 kPa (민감도, 92.3%; 특이도, 96%)로 매우 높은 정확도를 보였다.¹⁴³ 간섬유화스캔과 비교한 연구는 없지만 APRI 및 FIB-4보다는 더 좋은 성적을 보였고 진단능이 높아 향후 자가면역간염 환자에서의 유용성을 기대해 볼 수 있다.¹⁴³

권고사항

1. 자가면역간염 환자에서 간섬유화스캔은 진행된 간섬유화($\geq F3$) 또는 간경변증 진단에 유용할 수 있으며, 관해 유도치료를 받는 환자에서는 간의 염증이 호전된 후 간섬유화스캔을 시행한다. (C2)



치료

치료 목표 및 대상

치료 목표 및 치료 반응의 정의

자가면역간염의 치료 목표는 약물로 인한 합병증의 위험을 최소화하며 간의 염증 반응을 조절하고 관해를 달성함으로써 간질환의 진행을 억제하는 것이다. 이를 위해 자가면역간염 환자의 대부분에서 관해 유도 후 장기간 또는 영구적인 유지요법이 필요하다.

이상적인 생화학 반응은 혈청 ALT, AST, IgG가 정상화되는 것이며, 이상적인 치료 반응은 생화학 반응과 더불어 조직 염증이 소실되는 것이다.^{21,93,144-148} 생화학 반응에 도달하더라도 조직 염증 반응이 지속되는 경우가 흔하며, 특히 간경변증이 동반된 경우는 아미노전이효소와 IgG가 조직 염증 활성도를 반영하지 못하기 때문에,^{82,149} 조직 염증의 소실을 확인하기 위해서는 간조직 검사가 필요할 수 있다. 생화학 반응이 6개월 이상 지속된 120명의 환자들에서 추적 간조직 검사를 시행한 연구에 의하면 46%의 환자가 조직 내 염증 반응이 Ishak 점수 histological activity index 4점 이상으로 지속된 조직학적 활성도를 보였으며, 이는 사망 혹은 간이식과 연관된 독립적인 인자였다.¹⁴⁹

완전 생화학 반응(complete biochemical response)은 혈청 아미노

전이효소와 IgG가 치료 시작 6개월 이내에 정상화되는 것이다(Table 5).¹⁵⁰ 불충분한 반응(insufficient response)은 치료 시작 6개월 이내에 완전 생화학 반응에 도달하지 못한 경우이며, 무반응(non-response)은 치료 시작 4주 이내에 혈청 아미노전이효소가 50% 이상 감소하지 못한 경우이다. 관해(remission)는 간조직의 간염 활성도 지표(hepatitis activity index, HAI)가 18점 만점에 4점 미만인 경우를 말한다.¹⁵⁰ 치료에 대한 불내성(intolerance to treatment)은 의사가 치료 약제 중단을 고려하게 되는 치료 관련 부작용이 나타나는 경우이다.²¹

자가면역간염 환자에서 치료 중 지속적인 AST, ALT의 상승은 치료 중단 후 재발, 조직학적 활동성, 간경변증 및 간세포암 등의 간질환 진행과 불량한 예후를 예측하는 인자로 알려져 있다.^{146-148,151,152} 자가면역간염 환자 132명을 대상으로 한 후향 연구에 따르면 혈청 생화학 지표가 정상에 도달하지 못한 환자는 정상에 도달한 환자와 비교했을 때 치료 중단 후 재발 위험도가 3-11배까지 높았고,¹⁴⁶ 또 다른 연구에서는 혈청 생화학 지표가 정상에 도달한

Table 5. Endpoints for autoimmune hepatitis treatment as proposed by the International Autoimmune Hepatitis Working Group after a consensus process

Endpoint	Definition
Complete biochemical response	Normalization of serum transaminases and IgG below the ULN within 6 months of treatment
Insufficient response	Lack of complete biochemical response. Should be determined no later than 6 months after initiation of treatment
Non-response	<50% decrease of serum transaminases within 4 weeks after initiation of treatment
Remission	Hepatitis activity index <4
Intolerance to treatment	Any adverse event possibly related to treatment as assessed by the treating physician leading to potential discontinuation of the drug

IgG, immunoglobulin G; ULN, upper limit of normal range.

환자에서는 4% 만이 조직학적 악화를 경험한 반면 정상에 도달하지 못한 환자의 경우 54.5%에서 조직학적, 임상적인 악화가 발생함을 보고하였다.¹⁵¹ 또한 혈청학적 지표, 특히 ALT와 IgG는 조직학적 활성도와 밀접한 관계가 있기 때문에,¹⁵³ 이들의 정상화는 조직학적 관해를 예측하는 지표로 사용될 수 있다.

치료 대상

자가면역간염의 치료에 대해 1960년대에서 1970년대에 걸쳐 활발한 연구가 이루어졌으며,¹⁵⁴⁻¹⁵⁸ 이들 연구 결과에 기반한 치료요법이 현재까지 유효하다. 다만, C형간염 바이러스가 1989년에 밝혀졌기 때문에 1989년 이전에 자가면역간염을 진단받은 환자 중에는 만성 C형간염 환자가 포함되었을 수 있으며, 따라서 초기 임상 시험에 일부의 C형간염 환자가 포함되었을 가능성도 있다. 최초로 만성 활동성 간염 환자를 대상으로 실시된 무작위 전향 대조 연구에서 치료를 하지 않은 위약군은 72개월 추적 시 56%의 높은 사망률을 보인 반면 프레드니솔론(prednisolone) 치료를 받은 환자군은 사망률이 14%로 감소하였다.¹⁵⁴ 이후 여러 무작위 대조 연구에서도 치료를 하지 않은 만성 활동성 간염 환자는 높은 사망률(3-3.5년 추적 시 41%)을 보인 반면 프레드니손(prednisone) 단독 혹은 프레드니손과 아자티오프린(azathioprine) 병합요법으로 치료한 경우 사망률이 6-10%까지 감소함이 보고되어,^{155,157} 치료하지 않은 활동성 자가면역간염은 매우 불량한 예후를 보이며 적절한 면역억제치료가 간기능을 개선시키고 생존율을 증가시키는 것이 확인되었다.

무증상의 경미한 염증 활성도를 보이는 자가면역간염 환자의 자연 경과 및 면역억제치료의 이득에 대해서는 아직 연구 결과가 충분하지 않다. 126명의

자가면역간염 환자를 대상으로 한 캐나다 단일기관 코호트 연구에서는 무증상 자가면역간염 환자의 10년 생존율을 80.0% (95% CI, 62.5-97.5%)로 보고하였고, 치료를 받지 않은 무증상 환자는 치료를 받은 무증상 환자와 통계적으로 유의미한 차이가 없는 생존율을 보임을 보고하였다.²² 반면, 미국에서 시행한 다른 후향 연구에서는 무증상 경증 환자의 경우 치료 없이 관해에 도달하는 경우도 있지만, 면역억제치료를 받은 환자에 비해 관해 도달 비율이 유의하게 낮았고(12% vs. 63%, $P=0.006$), 10년 생존율 또한 유의하게 낮음을 보고하였다(67% vs. 98%, $P<0.01$).¹⁵⁹ 자가면역간염이 치료 없이 자연적으로 관해에 도달했을지라도 재발 후 자연 관해가 유지되는 경우는 없었다.^{22,159} 305명의 자가면역간염 환자를 대상으로 한 대규모 후향 연구에서는 무증상 환자들은 증상이 있는 환자와 비교하여 혈액 검사 지표와 조직학적 활성도가 유의하게 낮았지만, 면역억제치료에 대한 반응(완전 반응 비율 $P=0.558$; 무반응 비율 $P=0.462$)이나 간 관련 예후($P=0.975$)는 유사한 것으로 확인되었다.²⁴ 자가면역간염은 치료하지 않을 경우 활성도가 지속적으로 변화하여 경과를 예측하기 어렵고, 상당수의 무증상 경증 환자에서 추적 기간 중 증상이 발현하거나(25.8-69.6%)^{22,160} 간질환의 진행을 경험하며 (22.2-50%)^{24,159,160} 간세포암, 말기 간질환 혹은 간부전으로 진행할 수 있다.^{159,160} 영국 다기관 종적 코호트(longitudinal cohort) 연구에 따르면 글루코코티코이드 치료를 받은 모든 자가면역간염 환자들의 전체 사망률 및 간이식률은 치료를 받지 않은 환자들에 비해 낮았고(hazard ratio [HR], 0.25; 95% CI, 0.14-0.45; $P<0.001$), 특히 무증상 환자에서도 치료를 받을 경우 전체 사망률 및 간이식률이 유의하게 낮았다(HR, 0.13; 95% CI, 0.04-0.42; $P=0.001$).¹⁶¹

이러한 자가면역간염의 자연 경과와 면역억제치료의 효과를 고려할 때 임상

및 검사 소견(AST, ALT 및 IgG 상승), 혹은 간조직 소견에서 간내 염증을 시사하는(HAI ≥ 4) 모든 활동성의 자가면역간염 환자는 면역억제치료의 대상이다. 진행된 섬유화를 동반하지 않은 간염 활성도 지표(HAI)가 4점 미만의 무증상 비활동성 환자에서 치료를 보류할 때에는 간효소수치 및 IgG 지표를 정기적으로 모니터링한다.

권고사항

1. 자가면역간염 치료의 목표는 간의 염증 반응을 조절하여 관해를 달성함으로써 간질환의 진행 및 합병증 발생을 억제하는 것이다. (B1)
2. 활동성 자가면역간염은 면역억제치료를 해야 한다. (A1) 진행된 섬유화를 동반하지 않은 간염 활성도 지표(HAI) 4점 미만의 무증상 비활동성 환자에서 치료를 보류할 때에는 혈청학적 지표를 정기적으로 모니터링한다. (C1)
3. 자가면역간염 환자에서 치료 시작 후 정기적으로 혈청 아미노전이효소수치와 IgG를 측정하여 치료 반응을 평가한다. (B1)

1차 치료

1차 표준 치료

자가면역간염의 관해 유도를 위해 성인에서 프레드니솔론 20-40 mg과 아자티오프린 50-150 mg을 매일 병합 투여하거나 프레드니솔론 40-60 mg을 매일 단독 투여한다(Figure 5). 보다 높은 용량(최대 1 mg/kg/일)의 프레드니솔론과 아자티오프린 병합요법을 사용하여 간경변증이 없는 자가면역간염 환자에서 빠른 관해를 유도할 수 있으나,¹⁶² 스테로이드 관련 부작용에 더 유의해야 한다.

자가면역간염에서 프레드니솔론 단독 혹은 아자티오프린 병합요법의

효용성은 여러 무작위 대조 연구를 통해 입증되었다.¹⁵⁴⁻¹⁵⁸ 이들 무작위 대조 연구에 대한 체계적 문헌고찰 결과 프레드니솔론 혹은 프레드니손 단독요법과 아자티오프린 병합요법은 유사한 관해율을 보였고(42% vs. 43%; relative risk [RR], 0.98; 95% CI, 0.65-1.47), 약물 관련 부작용은 아자티오프린

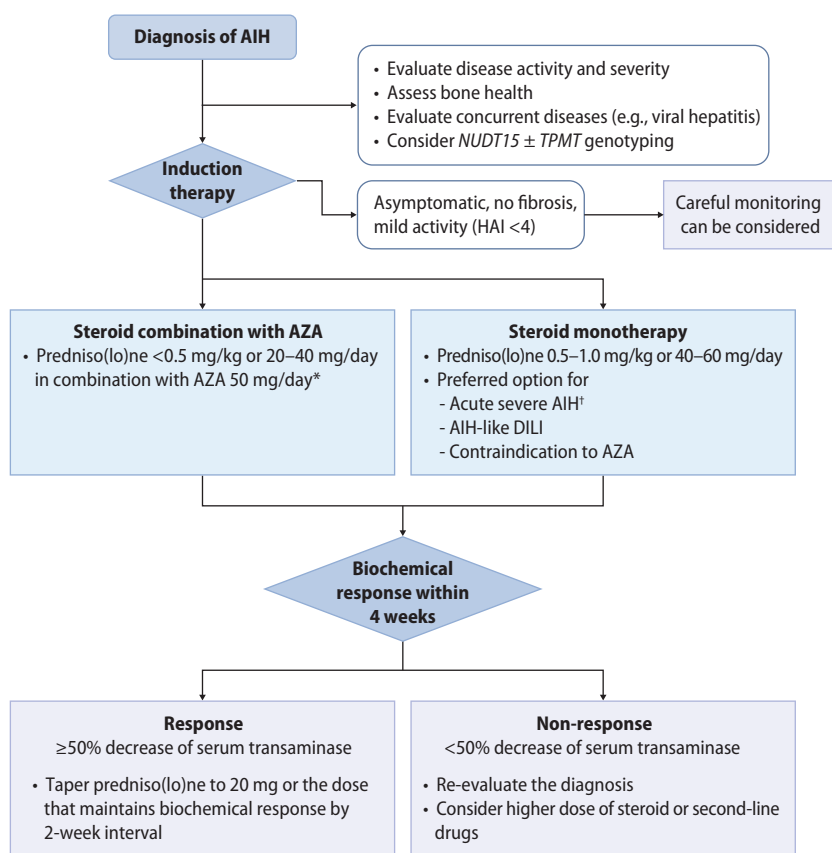


Figure 5. Induction strategy for autoimmune hepatitis.

AIH, autoimmune hepatitis; *NUDT15*, Nudix hydrolase 15; *TPMT*, thiopurine S-methyltransferase; HAI, hepatitis activity index; AZA, azathioprine; DILI, drug-induced liver injury. *Delayed institution of AZA by 2 weeks can be considered. †Emergent evaluation for liver transplantation should be considered for patients with acute liver failure.

병합요법에서 더 적게 발생하였다.¹⁶³ 프레드니솔론과 아자티오프린 병합 요법은 프레드니솔론 단독요법과 효능은 유사하나 부작용 측면에서 이득이 있어 1차 치료로 더 선호된다.²⁰ 한편, 자가면역간염 유사 약인성 간손상과 같이 전체 치료 기간이 6개월 미만으로 짧을 것으로 예상되는 경우, 혹은 아자티오프린의 금기가 있는 경우에는 프레드니솔론 단독요법이 권고된다.²¹

프레드니솔론 초기 용량에 대한 후향 연구에 따르면 아자티오프린 병합 요법으로서 프레드니솔론 30 mg과 40 mg을 비교하였을 때, 치료 3개월째 관해율은 40 mg 투여군이 높았지만(69.2% vs. 43.8%, $P=0.031$), 6개월, 12개월째 관해율에는 통계적으로 유의한 차이가 없었고(79.5% vs. 59.4%, $P=0.065$; 89.5% vs. 80.6%, $P=0.30$), 유지요법 중 재발률도 두 군에서 유의한 차이가 없었다(35.9% vs. 50%, $P=0.23$).¹⁶⁴ 유럽에서 실시한 다기관 후향 연구에서는 고용량 프레드니솔론(≥ 0.5 mg/kg/일) 투여군과 저용량 프레드니솔론(<0.5 mg/kg/일) 투여군에서 6개월째 생화학 반응률에 유의한 차이를 보이지 않았고(70.5% vs. 64.7%, $P=0.61$), 글루코코티코이드 관련 부작용도 두 군에서 통계적으로 유의한 차이는 없었지만 고용량 투여군에서 글루코코티코이드 유발 당뇨병(7.7% vs. 3.9%, $P=0.13$)과 골다공증(6.4% vs. 2.6%, $P=0.09$)의 발생이 높았다.¹⁶⁵ 글루코코티코이드 용량에 대한 25개의 연구를 메타분석한 연구에서는 고용량 글루코코티코이드(60 mg/일 혹은 1 mg/kg/일) 투여 시 저용량 글루코코티코이드(40-50 mg/일 혹은 0.5 mg/kg/일) 투여에 비해 생화학적 관해율이 높았으나(79% vs. 72%), 간이식 혹은 사망률(3% vs. 1%)과 글루코코티코이드 관련 부작용(42% vs. 39%) 또한 높음을 보고하였다.¹⁶⁶

자가면역간염의 관해 유도를 위한 병합치료 시 아자티오프린은 프레드니솔론과 동시에 시작하거나 2주 정도의 간격을 두고 순차적으로 투여할 수 있다.

순차적으로 투여할 경우 치료 초기 첫 2주간 프레드니솔론을 단독 투여함으로써 프레드니솔론에 대한 반응을 평가하여 진단의 불확실성을 해소하고, 드물지만 중증 간질환에서 발생할 수 있는 아자티오프린 유발 간독성을 배제하여 치료 반응을 정확히 평가할 수 있다는 장점이 있다.^{20,167} 또한 필요할 경우 아자티오프린을 투여하지 않는 첫 2주 동안 환자의 *NUDT15* (nudix hydrolase 15), *TPMT* (thiopurine S-methyltransferase) 유전자 변이를 평가하여 합병증 발생의 위험도를 예측할 수 있다.²¹ 아자티오프린은 초기에 50 mg/일의 용량으로 프레드니솔론과 병용 투여를 시작하여 독성과 치료 반응에 따라 150 mg/일 혹은 2 mg/kg/일까지 증량할 수 있다. *NUDT15* 혹은 *TPMT*의 유전자형에 돌연변이가 있을 경우 아자티오프린 대사에 장애가 생겨 골수억제로 인한 혈구감소증 발생 위험이 높아지는데, 돌연변이 유전자의 homozygote인 경우에는 효소 활성도가 거의 없기 때문에 아자티오프린을 투여하지 않고 프레드니솔론 단독 혹은 대체치료요법을 고려하는 것이 좋다. 돌연변이 유전자의 heterozygote인 경우에도 골수억제의 위험이 있어 아자티오프린 용량 감량이 추천되며, 2 mg/kg/일 이상의 용량을 고려하는 경우 30-80%로 감량하여 투여하고 골수억제 정도를 면밀히 관찰하며 용량을 조절하는 것이 좋다.¹⁶⁸ 특히 *NUDT15*와 *TPMT* 유전자형에 모두 돌연변이가 있는 경우에는 더욱 주의를 기울여야 한다.

초기 용량의 프레드니솔론과 아자티오프린을 투여하며 생화학 반응이 있는 경우 아자티오프린은 유지하면서 1-2주 마다 모니터링하며 프레드니솔론을 점차 감량하여 생화학 반응이 유지되는 용량 혹은 20 mg/일까지 감량한다. 이후 2-4주마다 모니터링하며 프레드니솔론을 2.5-5 mg씩 서서히 감량하여 5-10 mg/일 혹은 생화학 반응이 유지되는 용량으로 유지한다. 완전 생화학 반응에 도달한 후에는 아자티오프린을 유지하면서 프레드니솔론을 중단해볼

수 있다. 유지요법에 대한 몇 개의 무작위 대조 연구 결과,¹⁶⁹⁻¹⁷¹ 아자티오프린 단독 유지요법은 프레드니솔론/프레드니손 단독 유지요법에 비해 높은 관해 지속률을 보였고(92% vs. 68%; RR, 1.31; 95% CI, 1.07-1.70), 프레드니솔론/프레드니손과 아자티오프린 병용 유지요법과는 관해지속률에 유의한 차이를 보이지 않았다(92% vs. 96%; RR, 1.06; 95% CI, 0.94-1.20).¹⁶³ 또한 고용량 아자티오프린 단독 유지요법(2 mg/kg/일) 시 글루코코티코이드 유발 부작용과 재발을 줄여 평균 67개월 동안 83%의 높은 관해지속률을 보였다.^{170,172} 아자티오프린 투여 중 백혈구감소증이나 혈소판감소증이 나타난다면 용량을 감량하거나 중단해야 하며, 특히 혈구감소증이 1-2주 이내에 회복되지 않는 경우 아자티오프린을 중단해야 한다. 간경변증이 있는 경우 아자티오프린으로 인한 혈구감소증의 발생빈도가 높으므로 주의가 필요하다.^{173,174} 아자티오프린의 부작용으로 인하여 투여가 불가능한 경우에는 유지요법으로서 최소 용량의 프레드니솔론을 단독 투여할 수 있다. 하지만 하루 10 mg을 초과하는 용량의 프레드니솔론을 장기간 투여 시 스테로이드 연관 부작용이 빈번하게 나타날 수 있으므로 생화학 반응을 유지하는 최소 용량의 프레드니솔론을 투여하되 가급적 10 mg/일 이하의 용량으로 유지하는 것이 좋다.¹⁷⁵

1차 대체치료

부데소나이드(budesonide)와 아자티오프린 병용요법의 효과 및 안전성에 대한 무작위 전향 대조 연구에 따르면, 간경변증이 동반되지 않은 자가면역간염 환자에서 부데소나이드(9 mg/일)와 아자티오프린(1-2 mg/kg/일)을 병용 투여하였을 때 프레드니솔론(40 mg/일)과 아자티오프린(1-2 mg/kg/일) 병용 투여 시보다 6개월 생화학적 관해율이 유의하게 높았고(60% vs. 38.8%,

$P=0.001$), 글루코코티코이드 부작용도 유의하게 낮았다(26% vs. 51.5%, $P<0.001$).¹⁷⁶ 부데소나이드는 90% 이상 간에서 초회 통과 효과(first pass effect)를 보이므로 글루코코티코이드 유발 부작용이 적고, 골밀도 측면에서 장기적인 이득이 있을 수 있다.¹⁷⁷⁻¹⁷⁹ 하지만 간경변증이 동반된 환자에서는 문맥전신단락으로 인해 부데소나이드가 간을 우회하게 되므로 약물의 효과가 감소하는 동시에 글루코코티코이드 유발 부작용이 증가할 수 있어 사용이 제한된다.^{180,181} 따라서 1차 치료로서 부데소나이드 아자티오프린 병용요법은 간경변증을 동반하지 않은 자가면역간염 환자에서 글루코코티코이드 유발 부작용의 발생 가능성이 높거나 부작용으로 인해 투여가 불가능한 경우 선택적으로 투여를 고려해볼 수 있으나, 2022년 현재 국내에서는 경구 부데소나이드가 시판되지 않아 사용이 불가하다.

아자티오프린의 투여가 불가능한 경우 마이코페놀레이트 모페틸(mycophenolate mofetil, MMF)을 1차 치료로 사용해 볼 수 있다. 한 단일기관 전향 연구에서 자가면역간염의 1차 치료로 MMF (1.5-2 g/day)를 프레드니솔론과 함께 투여하여 관해율을 71.6%로 보고하였고, 그중 78.2%에서 MMF 단독(1-1.5 g/day) 유지요법으로 관해를 유지하였다.¹⁸² 7개의 전·후향 연구를 메타분석한 결과 프레드니솔론/프레드니손-MMF 병용요법은 프레드니솔론/프레드니손-아자티오프린 병용요법에 비해 AST, ALT (OR, 1.49; 95% CI, 1.02-2.18)나 IgG (OR, 1.87; 95% CI, 1.21-2.88)의 정상화 비율이 유의하게 높은 반면 무반응률은 유의하게 낮았다(OR, 0.55; 95% CI, 0.36-0.85).¹⁸³ MMF는 자가면역간염의 1차 치료로서 프레드니솔론과 병용 투여 시 우수한 효과가 입증되었지만, 아직 연구 결과가 충분치 않기 때문에 아자티오프린의 투여가 어려운 경우에 한하여 대체 치료로서 권고된다.

급성 중증 자가면역간염 및 급성 간부전

급성 중증 혹은 급성 간부전을 동반한 자가면역간염에서 글루코코티코이드 치료는 높은 치료 실패율,¹⁸⁴ 초기 약물치료로 인해 간이식이 지연될 가능성,^{185,186} 글루코코티코이드 투여로 인한 감염의 위험성¹⁸⁷ 등으로 인하여 치료의 이득 및 적정 용량이 아직 명확하게 입증되지 않았다.

72명의 황달을 동반한 중증 자가면역간염 환자를 대상으로 한 연구에 따르면 프레드니손 또는 프레드니솔론 40-60 mg/일의 용량으로 치료하였을 때 치료 실패율이 18%로 높았는데, 응고 장애의 정도가 심하고 빌리루빈이 높을수록 치료 실패의 위험이 높았으며, 치료 실패 시 사망 및 응급 간이식의 위험이 높았다.¹⁸⁴ 급성 중증 또는 급성 간부전 환자 16명(간성뇌증 63%, PT INR 중앙값 5.4)을 대상으로 한 프랑스 단일기관 후향 연구에서 12명이 코티코스테로이드치료를 받았으나 11명은 간이식을 진행하였고 1명은 사망하였으며 3명에서 중증 패혈증이 발생하여, 중증 전격성 자가면역간염에서 코티코스테로이드치료는 예후 개선 효과 없이 감염증 발생을 증가시킨다고 보고하였다.¹⁸⁷ 한편, 간성뇌증을 동반하지 않은 급성 중증 자가면역간염 환자 32명을 대상으로 한 연구에서는 치료받지 않은 환자는 모두 응급 간이식을 요했던 반면 코티코스테로이드치료(프레드니손 혹은 프레드니솔론 평균 40 mg/일)를 받은 환자에서는 43%에서만 응급 간이식을 진행하였으며($P=0.004$), 패혈증 발생 비율과 사망률은 두 군에서 유의한 차이가 없었다(11% vs. 26%, $P=0.6$; 22% vs. 17%, $P=0.99$).¹⁸⁸ 급성 중증 자가면역간염 환자를 대상으로 한 또 다른 연구에서도 조기에 고용량 글루코코티코이드(프레드니솔론 1.5 mg/kg/일)를 투여하여 간부전으로의 진행 및 간이식 없이 양호한 장기 생존율(5.3년간 97%)을 보고하였다.¹⁸⁹

여러 연구 결과를 종합하면, 급성 중증 자가면역간염 환자에서 글루코

코티코이드 치료(프레드니손 혹은 프레드니솔론 단독, 0.5-1 mg/kg/일)는 효과적이고 감염증의 위험성은 유의미하게 높이지 않았다.^{185,186,188,189} 반면 급성 간부전을 동반한 자가면역간염 환자에서는 글루코코티코이드 치료를 고려해 볼 수는 있으나 감염증 등의 부작용 발생에 주의해야 하며, Model for End-stage Liver Disease (MELD) 점수가 40 이상에서는 오히려 생존율을 감소시킬 수 있다.^{187,190} 급성 중증 자가면역간염에서 글루코코티코이드 치료 시 1-2주 이내에 임상 양상과 치료 반응을 빠르게 판단하여 효과가 없다면 간이식으로 진행하는 것이 중요하다. 간효소수치의 감소가 없거나 임상 증상의 악화, 혹은 간성뇌증이 진행한다면 지체 없이 간이식을 고려해야 한다.^{184,186,191} 간성뇌증의 동반은 급성 간부전을 의미하며 글루코코티코이드 치료보다는 간이식을 시행하는 것이 예후에 도움이 된다.^{184,187}

권고사항

1. 자가면역간염의 1차 치료로 프레드니솔론과 아자티오프린 병합 투여 (A1) 혹은 프레드니솔론 단독 투여 (A2) 한다.
2. 자가면역간염 환자에서 완전 생화학 반응에 도달한 후에는 아자티오프린 단독 또는 관해를 유지할 수 있는 최소 용량의 프레드니솔론과 아자티오프린 병합요법으로 치료한다. (A1)
3. 급성 중증 자가면역간염 환자는 프레드니솔론(0.5-1 mg/kg/일) 단독치료를 시행해 볼 수 있으나 (C2), 치료 반응이 없거나 간성뇌증을 동반한 간부전이 발생한 경우 간이식을 고려한다. (C1)

치료 종료

치료 종료의 임상 지표

자가면역간염에서 질환에 의한 합병증 발생을 낮추고 생존율을 향상시키는 궁극적인 치료 목표 도달을 확인한 후 치료 종료를 결정하는 것은 현실적으로 어렵다. 따라서 치료 목표를 잘 반영하면서 측정이 용이한 대체 지표의 변화를 치료 목표로 삼아 종료 시점을 선택하는 것이 대안이 될 수 있다. 최소 2년 이상 혈청 아미노전이효소와 IgG가 정상화된 완전 생화학 반응을 유지하는 환자에서 치료 종료를 고려할 수 있다.^{18,21,192} 생화학 반응을 보인 환자에서 간조직 검사로 조직학적 관해를 추가로 확인하는 것은 혈액 검사로 확인되지 않는 간내 염증을 배제할 수 있어 치료 종료 후 재발 빈도를 낮추는 데 유용할 수 있다. 그러나 한 후향 관찰 연구에서 조직학적 관해를 보인 환자들의 치료 종료 후 재발률은 30%, 생화학 반응 후 재발률은 21%로, 두 군 간 통계적으로 유의한 차이는 없었다.¹⁹³ 생화학 반응을 보인 28명의 환자들을 치료 종료 후 중앙값 28개월 동안 관찰한 연구에서도 54%의 환자들에서 치료 반응이 유지되었고, 조직학적 관해를 보인 환자들에서도 46%가 재발함을 보고하였다.¹⁹² 실제 임상에서는 간생검 시행이 제한적이므로, 성인 환자에서 치료 종료 전 조직 검사가 필수적이지는 않다.^{20,21} 단, 진단 시 심한 임상 증상을 보였거나 치료 순응도가 낮았던 환자의 경우, 조직학적 소견이 치료 종료 후 재발 및 간 섬유화 진행 예측에 도움이 되므로 치료 종료 전 조직 검사가 권고된다.¹⁸

125명의 환자들을 대상으로 치료 반응에 따른 치료 전후 간탄력도를 비교한 연구에서, 완전 생화학 반응을 보인 군의 치료 전 평균 간탄력도는 8.2 ± 6.7 kPa, 치료 후 간탄력도는 6.4 ± 3.2 kPa이었으며 연간 7.5%의 탄력도 감소를 보인

반면, 그렇지 못한 군은 치료 전 평균 8.1 ± 5.8 kPa, 치료 후 9.2 ± 9.1 kPa로 연간 1.7%의 탄력도 증가를 보여, 간섬유화스캔이 치료 종료 결정에 활용될 가능성을 제시한 바 있다.¹³⁵ 그러나 생화학 반응을 예측하는 탄력도 기준치가 제시된 바 없고, 치료 종료 후 조직 소견 또는 장기 예후와 연관지어 분석된 바 없어, 간섬유화스캔의 재발 예측 도구로서의 유용성은 추가 연구가 필요하다.

치료 종료 후 추적관찰 및 재발 시 치료

자가면역간염의 재발은 매우 흔하여, 완전 생화학 반응을 2년 이상 유지했던 환자들에서도 치료 종료 후 재발률은 약 20-46%에 달한다.^{192,194} 재발 시점은 약제 중단 3개월 이내에 재발하는 경우가 약 50%에 달하며, 중단 1년 후부터 연간 3%로 재발률이 감소하는 것으로 보고되었다.¹⁹⁵ 그러나 지연성 재발도 발생하므로, 치료 중단 후 첫 1년 동안은 3개월 간격으로, 그리고 그 이후는 6-12개월 간격으로 정기적인 감시 검사가 권고된다.^{20,21} 재발 시 임상 소견은 무증상의 경미한 AST 또는 ALT 상승인 경우가 많으나,¹⁹⁶ 재치료가 지연될 경우 약 10%에서 섬유화의 진행, 약 3%에서 임상적 악화가 발생하는 것으로 보고되어,¹⁹⁷ 조기에 치료를 시작해야 한다. 혈청 ALT 상승이 질병 재발의 좋은 지표이기 때문에 재발을 진단하기 위한 조직 검사는 불필요하다. 재발의 임상 예측인자로는 지연된 치료 반응 및 짧은 치료 기간,^{192,193} 정신적 스트레스나 다른 자가면역질환의 동반 유무,^{198,199} 치료 중단 시 정상 상한치 이상의 AST 또는 ALT, 높은 IgG (>1.5 g/dL),^{146,152,192,200} 치료 종료 시 조직 검사에서 문맥 내 형질세포 침윤 소견,²⁰¹ 프레드니솔론 단독치료¹⁶⁹ 등이 제시된 바 있다. 반면 진단 또는 치료 종료 당시 간경변증 유무는 재발과 관련 없었다.^{194,197,199,202}

재발이 확인되면 기존 1차 치료를 재시작하며,^{196,199,202-204} 혈청 아미노전이효소와 감마글로불린 수치가 정상화될 때까지 아자티오프린을 2 mg/kg/일

까지 증량해 볼 수 있고, 글루코코티코이드 용량을 최소량으로 줄이거나 중단하며, 장기 관해로 전환될 때까지 치료를 지속한다.^{204,205} 아자티오프린을 사용할 수 없는 경우 MMF 또는 생화학 반응을 유지할 수 있는 최소 용량의 프레드니솔론/프레드니손 단독요법을 시도할 수 있다.^{204,206}

권고사항

1. 최소 2년간 완전 생화학 반응이 유지되는 자가면역간염 환자에서 치료 종료를 고려하며 (C1), 임상적으로 필요 시 치료 종료 결정 전 조직 검사를 추가로 시행할 수 있다. (C2)
2. 자가면역간염 환자에서 치료 중단 후 재발 시 기존 1차 치료를 재시작하고 (C1), 완전 생화학 반응에 도달하면 장기간의 유지치료를 고려할 수 있다. (C2)

치료 전 평가 및 치료 중 모니터링

자가면역간염 치료 전 또는 치료 중에 치료와 연관된 부작용에 대응하고 평가하기 위하여 적절한 검사가 필요하다.^{20,21}

골밀도 평가

골다공증은 환자의 삶의 질을 좌우할 수 있는 골절과 연관된 문제로, 글루코코티코이드 사용 시 골다공증 발생 위험이 증가하므로, 치료 시작 전에 골절 위험도 평가 또는 골밀도 검사를 시행해야 한다. 하루 7.5 mg 이상의 프레드니솔론을 사용하거나 연간 누적 용량이 5g 이상인 경우 골다공증 연관 골절의 위험이 증가한다고 알려져 있다.²⁰⁷

국내 글루코코티코이드 유발 골다공증 진료지침에 따르면, 40세 미만인 경우 과거 골다공증성 골절이 있었거나, 골다공증에 대한 다른 위험인자

(갑상선질환, 흡연 및 음주력 등)가 있는 경우 골밀도 검사를 권고하며, 40세 이상인 경우 글루코코르티코이드 시작 6개월 이내에 골밀도 검사를 시행하고 FRAX (Fracture Risk Assessment Tool, <https://www.sheffield.ac.uk/FRAX/tool.aspx>)를 이용하여 골절 위험도를 평가해야 한다.²⁰⁸

또한, 글루코코르티코이드를 지속하여 사용하는 경우 1년마다 골절 위험도를 재평가해야 한다.²⁰⁸ 40세 이상 성인 환자가 글루코코르티코이드를 지속적으로 사용하고 있으나 칼슘과 비타민 D 이외에 다른 골다공증 약제를 사용하지 않는 경우 매 1-3년마다 FRAX를 이용한 골절 위험도 평가 및 골밀도 검사를 시행한다.²⁰⁸ 40세 미만 성인 환자에서 골다공증성 골절력이 있거나, 고용량의 글루코코르티코이드 치료(프레드니솔론 하루 30 mg 이상 사용하고, 누적 용량이 연간 5 g 이상인 경우)를 받았거나, 대퇴골 혹은 척추 골밀도 Z-score < -3인 경우 등에 해당하면, 매 2-3년마다 골밀도 검사를 시행한다.²⁰⁸

국내 글루코코르티코이드 유발 골다공증 진료지침에서는 하루 2.5 mg 이상의 프레드니솔론을 3개월 이상 복용하는 모든 성인에게 칼슘(1,000-1,200 mg/일)과 비타민 D (800 IU/일)를 섭취하고, 적절한 비타민 D 농도(≥ 20 ng/mL)를 유지하도록 권고하고 있다.²⁰⁸

글루코코르티코이드 사용 여부에 상관없이 만성 간질환 환자에서 골다공증 빈도는 약 30%에 달하는 것으로 알려져 있다.²⁰⁹ 유럽간학회 만성 간질환 환자에서의 영양 진료가이드라인에 따르면, 골밀도 검사가 정상이라 하더라도 2-3년 후에 추적 골밀도 검사를 권유하고, 칼슘과 비타민 D 복용이 간질환 환자에서 골소실을 예방할 수 있는지에 대한 데이터는 아직 부족하나, 칼슘(1,000-1,500 mg/일) 및 비타민 D (400-800 IU/일) 섭취를 권고하고 있다.²⁰⁹

바이러스간염 평가

자가면역간염에 대한 면역억제치료를 하기에 앞서 바이러스간염에 대한 예방 접종 혹은 감염 상태를 확인해야 한다. B형간염 바이러스 감염 여부가 불확실하다면, 면역억제치료를 하기 전에 hepatitis B surface antigen (HBsAg)과 anti-HBc IgG 검사를 시행하고, 둘 중 하나라도 양성 소견을 보인다면, hepatitis B virus (HBV) DNA 검사를 시행한다.²¹⁰

만성 간질환 환자에서 A형간염이나 B형간염이 병발하는 경우 질병 이환율과 사망률이 증가하는 것으로 알려져 있어, 만성 간질환 환자에서 A형간염 및 B형간염 예방접종이 권장되며,²¹¹ 따라서, 자가면역간염 환자에서도 A형간염과 B형간염 예방접종이 권장된다.^{20,21} A형간염의 경우, 40세 미만인 경우 항체 검사 없이, 40세 이상인 경우 항체가 음성인 경우 6-18개월 간격으로 2회 접종한다.²¹² B형간염의 경우, B형간염 예방접종력이 없고 HBsAg과 anti-HBs가 음성인 경우 0, 1, 6개월의 간격으로 3회 접종한다.²¹³

예방접종 후 항체 생성률을 보면, A형간염 예방접종은 자가면역간염을 포함한 자가면역 간질환 환자 15명(면역억제치료 중인 10명 포함) 모두에서 항체가 생성되어 100%였으나, B형간염 예방접종은 21명(면역억제치료 중인 12명 포함) 중 16명(면역억제치료 중인 8명 포함)에서 항체가 생성되어 일반적으로 B형간염 예방접종 후 항체 생성률이 95% 이상임을 고려할 때 다소 낮은 항체 생성률(76%)을 보였다.^{214,215}

유전자 검사

아자티오프린은 티오푸린(thiopurine) 계열 약물의 일종으로 골수억제 부작용 등을 유발할 수 있는데, 사용 전에 약물 대사와 연관된 유전자 변이에 대한 검사를 시행하여 골수억제 발생의 빈도를 예측할 수 있다. 가장 잘 알려진

유전자는 *TPMT*와 *NUDT15*이다.

TPMT

TPMT는 아자티오프린 대사에 관여하는 효소 중 하나로 활성도가 감소하는 경우 6-thioguanine nucleotides (6-TGN)가 증가하면서 골수억제 부작용을 일으키게 된다.^{20,168} TPMT 활성도는 *TPMT* single nucleotide polymorphism과 연관이 있으며, 돌연변이 유전자 homozygote인 경우, 효소 활성도가 거의 없어 매우 심한 골수억제 부작용이 발생하는 것으로 알려져 있다. 이러한 경우 아자티오프린의 대체제를 고려한다.^{20,168}

자가면역간염 환자에서 *TPMT* 검사가 아자티오프린 연관 부작용을 예측하지 못한다는 보고도 있고,¹⁷³ 자가면역간염 환자에서 사용되는 아자티오프린 용량(50-150 mg/일)이 염증성 장질환 환자들에서 사용되는 용량보다 적어 *TPMT* 검사의 효용성이 적다는 보고도 있으나,¹⁷⁴ 골수억제 부작용의 심각성을 고려하여 서구에서는 아자티오프린 치료 전에 *TPMT* 활성도에 대한 검사 시행을 권고하고 있다.²¹ 반면, 아시아에서는 *TPMT*-deficient allele의 빈도가 5% 미만으로 알려져 있고,^{20,216} 우리나라 크론병 환자를 대상으로 한 후향 연구에서 *TPMT* 변이는 3.8%에서 발견되었는데, 이 중 1.2%에서만 백혈구감소증이 발생하여²¹⁷ 우리나라를 비롯한 아시아에서는 *TPMT* 유전자형과 아자티오프린 유발 골수억제 부작용과의 연관성은 매우 낮은 것으로 보인다.

NUDT15

NUDT15도 아자티오프린 대사에 관여하는 효소 중 하나로 활성도가 감소하면 골수억제 부작용을 일으키는 것으로 알려져 있다.²¹⁸ 가장 잘 알려진

유전자 변이는 *NUDT15* R139C이며, homozygote인 경우 100%에서 약제 시작 8주 내에 3, 4등급의 백혈구감소증이 발생하였다.²¹⁷

NUDT15 R139C 변이에 heterozygote인 경우 25.6%에서, wild type인 경우 0.9%에서 조기 백혈구감소증(약제 시작 8주 이내에 발생)이 발생하였다.²¹⁷ 아시아에서 시행된 여러 후향 연구들에 따르면, *NUDT15* R139C의 homozygote 빈도는 1-3% 내외이며, 조기 백혈구감소증은 거의 모든 homozygote 환자에서 발생하였다.²¹⁸ Heterozygote의 빈도는 20% 내외로 조기 백혈구감소증은 heterozygote 환자의 약 20% 정도에서 발생하였다. Wild type의 빈도는 약 70-80%이고, 조기 백혈구감소증은 wild type 환자의 3% 내외에서 발생하였다. 다만, 대부분의 연구가 염증성 장질환 환자를 대상으로 하여, 아자티오프린 사용 용량이 50 mg/일보다 높았다. *NUDT15* R139C 변이 이외에도 *NUDT15*의 활성도에 영향을 미치는 여러 돌연변이들이 있는데, 아시아에서는 wild type, heterozygote, homozygote의 빈도가 각각 69-87%, 12-28%, 1-3%였으나, 유럽인에서는 heterozygote 및 homozygote의 빈도가 0.5%, 0%로 빈도가 매우 낮았다.²¹⁹

아자티오프린 치료를 받은 자가면역간염 환자 113명을 대상으로 *NUDT15* (R139C) 및 *TPMT* (*TPMT*3C rs114235*) 유전자형을 조사한 중국의 후향 연구에서, *NUDT15* R139C heterozygote 환자의 27.3% (6/22명), homozygote 환자의 100% (3/3명)에서 백혈구감소증이 발생하였다.²²⁰ 반면, *TPMT* 유전자형 homozygote를 보이는 환자는 없었으며, heterozygote는 1.8%였는데, 백혈구감소증이 발생하지 않았다.²²⁰

자가면역간염 혹은 자가면역간염-원발담도담관염 중복증후군 환자로 아자티오프린을 3개월 이상 복용한 환자 149명을 대상으로 중국에서 시행한 후향 연구에 의하면 12명(8.1%)에서 백혈구감소증($<3,000/\text{mm}^3$)이

발생하였는데, *NUDT15* R139C heterozygote 환자의 37.5% (9/24명), homozygote 환자의 100% (2/2명)에서 백혈구감소증이 발생하였다.²²¹ 반면, *TPMT* 유전자형과는 유의한 상관관계를 보이지 않았다.

우리나라 염증성 장질환 환자 182명을 대상으로 수행한 무작위 대조 연구에서 티오푸린 치료 시작 전 유전자 검사(*TPMT*, *NUDT15*, *FMO* 돌연변이)를 시행, 결과에 따라 티오푸린 치료 용량을 다르게 한 군(homozygote에서는 대체약제로 치료, heterozygote에서는 아자티오프린 50 mg/일 혹은 6-mercaptopurine [6-MP] 25mg/일 복용)과 유전자 검사 시행 없이 일괄적으로 티오푸린 치료를 시작한 군(아자티오프린 50 mg/일로 시작하여 매 1-2주마다 25 mg씩 2.0-2.5 mg/kg/일까지 증량)을 비교하였을 때, 3개월 이내 골수억제 부작용의 빈도가 사전 유전자 검사 시행군에서 7.7%로 유전자 검사 미시행군의 26.3%에 비하여 유의하게 낮았다($P=0.008$).²²² 또 다른 무작위 대조 연구에서도 *NUDT15* 유전자 검사를 시행하여 티오푸린 치료 용량을 다르게 한 군 및 유전자 검사 미시행군에서 백혈구감소증이 각각 23.7%, 32.4%에서 발생하여 유의한 차이를 보였다($P=0.049$).²²³

따라서, 우리 나라를 비롯한 아시아에서는 *TPMT*보다 *NUDT15* 변이가 골수억제 부작용 발생과 더 밀접한 연관이 있는 것으로 보이며,²²⁴ 아자티오프린 투여 전, 특히 하루에 50 mg을 초과하여 사용할 예정이면, 아자티오프린 사용 전 *NUDT15* 및 또는 *TPMT* 유전자 검사를 고려해볼 수 있다. 아자티오프린 치료 중에는 주기적으로 혈구 검사를 포함한 혈액 검사가 필요하다.

기타 부작용

글루코코티코이드 부작용으로 쿠싱양 얼굴, 체중 증가, 골다공증, 당뇨병, 백내장, 정신이상(psychosis), 고혈압 등이 있다. 쿠싱양 얼굴과 buffalo

hump는 약 50%의 환자에서, 당뇨병은 15-20%의 환자에서, 고혈압, 정신 이상(psychosis), 백내장과 골다공증은 5-10% 정도에서 발생한다.^{155-157,225} 아자티오프린 병합치료 시 글루코코티코이드 단독치료보다 적지만, 적어도 환자의 5% 정도에서 글루코코티코이드 부작용이 발생한다.¹⁶³ 이러한 부작용 발생을 찾아내기 위한 주기적인 신체 계측, 혈압 측정, 혈액 검사가 필요하다. 글루코코티코이드를 사용하는 환자 중 입원하고 있는 경우만 위장관출혈과 천공의 위험이 높아진다는 메타분석 연구가 있으나,²²⁶ 예방적 약제 투여의 역할은 증명되지 않았다.

아자티오프린 부작용으로는 오심, 속쓰림, 간독성, 탈모, 식욕부진, 피로감, 명, 골수기능 감소, 감염 취약성 증가, 발암 위험 증가 등이 있다. 아자티오프린 치료를 받는 자가면역간염 환자의 25% 정도가 부작용을 겪으며, 10% 정도의 환자에서는 약제 중단이 필요하게 된다. 이러한 부작용은 간경변증 환자에서 더 흔하게 발생한다. 약 5%의 환자에서 치료 초기인 수일이나 수주 내에 관절통, 발열, 피부발진, 채장염과 같은 심한 부작용이 나타나 약제를 중단할 수 있으며, 약제를 중단하면 이러한 반응은 수일 내에 사라진다.²⁰ 골수기능 억제를 유발할 수 있으므로 치료 전 심한 백혈구 감소($<2.5 \times 10^9/L$)나 심한 혈소판 감소($<50 \times 10^9/L$)가 있거나 *NUDT15* 혹은 *TPMT* 유전자에 homozygote 변이가 있는 환자는 아자티오프린 사용을 권장하지 않는다. 아자티오프린의 부작용의 빈도와 강도는 사용 용량과 치료 기간, 병용요법의 종류, 기저 유병 상태에 좌우된다.²²⁷ 매우 드물기는 하지만 아자티오프린에 의한 폐렴이 궤양성 대장염 환자에서 보고되었으며, 발열과 호흡부전, 폐의 결절성 음영, 간유리 음영이 관찰되었고 약제 중단 후 증상이 소실되었다.²²⁸

아자티오프린 복용 후 심한 근육통과 두통, 발열과 같은 독감 유사 반응으로 약제를 중단했던 염증성 장질환 환자에서 아자티오프린을 저용량으로

재시작하여 치료 용량까지 증량하는 탈감작을 시도하였을 때 64% (9/14)의 환자에서 치료 용량까지 증량하여 재투여가 가능하였다는 보고가 있어 재사용을 고려할 경우 참고할 수 있다.²²⁹

권고사항

1. 40세 이상 또는 골다공증 고위험인자가 있는 40세 미만의 자가면역간염 환자에서 글루코코티코이드 치료를 시작하기 전 혹은 시작 후 6개월 이내에 골절 위험도 또는 골밀도에 대하여 평가하고, 글루코코티코이드 치료를 지속하는 경우 골절 위험도에 따라 주기적인 추적 검사를 시행한다. (C1)
2. 자가면역간염 환자에서 바이러스간염 상태에 대하여 평가하고, A형간염 혹은 B형간염 항체가 없으면 예방접종을 시행한다. (B1)
3. 자가면역간염 환자에서 아자티오프린 치료를 하는 동안 주기적으로 혈구 검사를 시행하고 (B1), 아자티오프린 치료 시작 전 *NUDT15* 유전자형 검사 (B2) 및/또는 *TPMT* 유전자형 검사 (C2) 시행을 고려할 수 있다.

2차 치료

자가면역간염의 1차 치료제인 글루코코티코이드와 아자티오프린 투여 이후에 약물 불내성, 치료 실패, 불충분한 반응에 해당되는 경우 2차 치료를 고려할 수 있다(Figure 6). 자가면역간염의 2차 치료에 대한 연구는 그 수가 적고 대부분 소규모 후향 연구로 수행되어 합의된 표준 치료를 제시할 근거가 부족하다. 그리고 약물 불내성, 무반응, 불충분한 반응에 대한 2차 치료의 방법과 반응이 다를 수 있다. 한 체계적 고찰에 의하면 자가면역간염 환자에서 1차 치료에 대해 약물 불내성 13%, 불충분한 반응 14%, 치료 실패로 간주할 수 있는 무반응의 경우 7%로 보고하였다.²³⁰ 따라서, 자가면역간염 환자에서 1차 치료에 대한 실패율은 비교적 낮은 편으로, 1차 치료에 무반응을 보인

경우에는 자가면역간염에 대한 진단 확실성 및 복약 순응도를 우선 재평가해야 한다.

2차 치료제

MMF

MMF는 inosine-5'-monophosphate 길항제로 B림프구와 T림프구에 작용하여 항체 형성과 세포매개 면역 반응을 억제한다.²³¹ 아자티오프린에

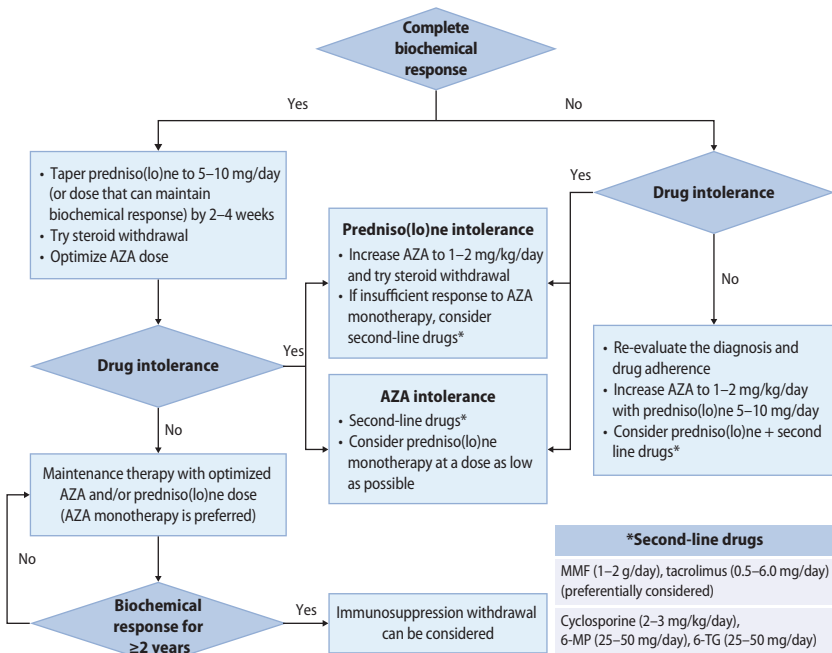


Figure 6. Maintenance strategy for patients with autoimmune hepatitis showing biochemical response to prednisolone and/or azathioprine induction therapy.

AZA, azathioprine; MMF, mycophenolate mofetil; 6-MP, 6-mercaptopurine; 6-TG, 6-thioguanine.

약물 불내성이 있거나 1차 치료에 대해 무반응이나 불충분한 반응이 있는 경우 글루코코티코이드와 병합하여 2차 치료제로 사용한다(1-2 g/일). 아자티오프린 불내성 환자 42명과 아자티오프린 무반응 및 불충분한 반응 환자 63명을 포함한 총 105명에 대하여 MMF를 2차 치료제로 사용한 호주의 다기관 후향 연구에 의하면, 3개월 생화학적 관해는 61%에서 관찰되었다 (불내성 환자 57.1%, 무반응 및 불충분한 반응 환자 61.9%).²³² 자가면역 간염에서 MMF를 2차 치료로 사용한 메타분석에서 생화학적 관해율을 58.0-59.6%로 보고하였고, 1차 치료에 불내성인 경우는 73.5-82.0%, 무반응 및 불충분한 반응의 경우에는 32.0-40.8%였다.^{233,234}

MMF의 부작용으로는 오심, 구토, 설사, 속쓰림, 두통, 어지러움, 피부발진, 감염 발생 등이 있고 기형 유발 부작용으로 임신부에는 금기이다.²³⁵ 자가면역 간염에서 MMF를 사용한 경우 약 14.0-24.1%에서 부작용이 발생하였다. 가장 흔하게 발생하는 부작용은 백혈구감소증이며 이는 용량 감량으로 조절할 수 있다. 오심, 구토, 설사 같은 위장관 증상이 그 다음으로 호발한다. 드물지만 심한 백혈구감소증, 패혈증, 근육통, 궤양염, 두통, 탈모, 감각 이상 등이 발생할 수 있다.^{233,234}

Cyclosporine

Cyclosporine은 이식 분야에서 널리 사용되는 calcineurin inhibitor의 하나로 글루코코티코이드와 병합하여 자가면역간염의 2차 치료제로 사용할 수 있다(2-3 mg/kg/일). 글루코코티코이드와 아자티오프린 병합치료에 대해 무반응이나 불완전 반응을 보인 5명의 자가면역간염 환자를 cyclosporine 2-3 mg/kg/일로 2차 치료한 경우 생화학적 관해율은 80%였다.²³⁶ 대표적인 부작용으로는 신독성과 다모증(hypertrichosis)에 의한 외관 변화 등이 있다.

그러나 자가면역간염 환자에서 cyclosporine을 2차 치료제로 사용한 연구는 부족한 편이다.

Tacrolimus

Tacrolimus는 cyclosporine에 비해 효과는 강력하면서 cyclosporine 부작용 중의 하나인 외관 변화는 적은 장점이 있는 calcineurin inhibitor이다. Tacrolimus는 자가면역간염의 2차 치료제로 사용할 수 있는데(0.5-6 mg/일), 1차 치료가 대부분 글루코코티코이드와 아자티오프린의 병합요법이므로 2차 치료도 글루코코티코이드와 병합요법으로 사용한다. 한 유럽의 후향 연구에 의하면 1차 치료에 대해 약물 불내성 1명과 무반응 및 불충분한 반응 16명 등 총 17명에 대해 tacrolimus를 2차 치료제로 사용하였는데 생화학적 관해율은 52.9%였다.²³⁷ 한 메타분석에서는 자가면역간염에서 tacrolimus로 2차 치료를 하였을 때, 생화학적 관해율을 68.9%라고 보고하였으며, 1차 치료에 불내성이었던 경우에서는 56.6%, 무반응과 불충분한 반응을 보였던 경우에서는 59.1%의 생화학적 관해율을 보였다.²³⁴ Tacrolimus의 부작용으로는 신경계 증상 및 위장관 증상이 가장 흔하며 신독성, 당뇨병, 고혈압, 탈모 등이 있다.²³⁸ 혈중 tacrolimus의 농도가 높은 경우 신독성이 발생할 수 있다. Tacrolimus의 혈중 농도는 개인차가 있으며, 약물상호작용(drug-drug interaction) 및 약물음식상호작용(drug-food interaction)에 영향을 받으므로 사용 중 지속적이고 반복적인 혈중 농도 모니터링이 필요하다.²³⁹ 자가면역간염에서 tacrolimus의 부작용 발생률은 약 25.5%이다.²³⁴

자가면역간염의 2차 치료로 MMF와 tacrolimus를 비교한 연구는 많지 않다. 다국가 후향 연구에서 자가면역간염의 2차 치료로 MMF를 사용한

121명, tacrolimus를 사용한 80명 등 총 201명의 환자를 분석하였다.²⁴⁰ 이 중에서 108명은 1차 치료에 약물 불내성이었고 93명은 무반응과 불충분한 반응을 보였던 경우였다. 이 연구에서 2차 치료에 대한 완전 반응률은 양 군에서 차이가 없었다(MMF, 69.4% vs. tacrolimus, 72.5%; $P=0.639$). 그러나 1차 치료에 무반응 및 불완전 반응 보이는 환자에서는 tacrolimus가 MMF 비해 의미 있게 완전 반응률이 높았다(MMF, 34.0% vs. tacrolimus, 56.5%; $P=0.029$). 부작용 발생과 간질환 관련 사망률은 양 군에서 차이가 없었다.²⁴⁰ 그러나 해당 연구는 후향 연구로 여러 편향이 포함될 가능성이 있어 전향 연구로 검증이 필요하다. 2019년 미국간학회의 자가면역간염 진료가이드라인에서 자가면역간염의 2차 치료로서 MMF와 tacrolimus를 비교하는 메타분석 결과가 보고되었는데, 두 약제 모두 2차 치료로 효과적이나, 앞서 기술한 것처럼 부작용과 약물 혈중 농도 측정 등 약제 접근성을 고려할 때 MMF가 tacrolimus보다 선호된다고 하였다.²¹ 그러나 양질의 연구가 부족하여 메타분석의 근거 수준이 낮으므로 추가 연구 및 근거가 필요하다.

6-mercaptopurine, 6-thioguanine, allopurinol

아자티오프린에 약물 불내성인 경우 6-MP로 변경하여 투여해 볼 수 있다. 6-MP는 아자티오프린의 첫번째 대사체로서 활성 대사체인 6-TGN으로 유도된다. 아자티오프린보다 효과적이지는 않으나 아자티오프린 불내성이 있는 경우 6-MP로 변경하면 복약 순응도가 향상될 수 있다(25-50 mg/일).²⁴¹ 글루코코티코이드와 아자티오프린 병합요법 후 약물 불내성 환자 20명과 불충분한 반응 환자 2명 등 총 22명에 대하여 2차 치료로 아자티오프린을 6-MP로 변경한 연구에서 아자티오프린 불내성 환자의 75%에서 생화학적

관해가 있었으나 아자티오프린 치료에 불충분한 반응을 보였던 2명에서는 효과가 없었다.²⁴² 부작용으로는 백혈구감소증, 두통, 오심, 구토, 설사, 구강 궤양, 피부발진, 관절통 등이 있다.

6-thioguanine (6-TG)은 아자티오프린의 활성 대사체인 6-TGN으로 전환된다. 아자티오프린에 약물 불내성인 경우 6-TG로 변경하여 투여해 볼 수 있다(20 mg/일). 아자티오프린 또는 6-MP에 약물 불내성 또는 불충분한 반응을 보여준 환자 49명을 대상으로 2차 치료로 6-TG를 투여한 네덜란드 연구에서 생화학적 관해는 58%에서 관찰되었다.²⁴³ 부작용으로는 오심, 구토, 식욕부진, 구강 궤양 및 두통 등이 발생할 수 있다. 염증성 장질환 및 급성 림프구성 백혈병 환자에서 6-TG를 사용한 4,849명을 대상으로 한 메타분석에 의하면 약 9-25%에서 sinusoidal obstruction syndrome 형태의 간독성이 발생하므로 주의해야 한다(25 mg/일인 경우 발생 위험도 증가).²⁴⁴

아자티오프린에 약물 불내성 또는 치료 반응이 없는 자가면역간염 환자에서 allopurinol을 추가하여 치료해 볼 수 있다(100 mg/일). 아자티오프린이 활성 대사체인 6-TGN으로 대사되지 않고 xanthine oxidase에 의해 6-thiouric acid (6-TU)로 대사되면 면역억제 효과가 감소한다.²³⁵ 이러한 경우 6-TGN로 대사를 유도하는 xanthine oxidase 억제제인 allopurinol과 저용량의 아자티오프린이 2차 치료로 사용될 수 있다. 관련 연구가 많지 않지만, 아자티오프린 치료에 실패한 자가면역간염 환자 8명을 대상으로 한 연구에서 allopurinol을 병합하였을 때 생화학적 관해율이 88%라고 보고된 바 있다.²⁴⁵

Sirolimus, everolimus

Sirolimus와 everolimus는 mammalian target of rapamycin (mTOR)에 결합하여 IL-2의 수용체에 결합한 후 신호전달을 차단함으로써 cytokine에

의한 T세포의 성장을 억제하고 항체 생성을 억제한다.²⁴⁶ 1차 치료에 무반응인 자가면역간염 환자에서 2차 치료로 사용한 연구가 있으나, 아직 소수의 환자를 대상으로 하는 연구만 이루어져 향후 추가 연구가 필요하다.^{247,248}

Infliximab, rituximab

Infliximab은 tumor necrosis factor (TNF)-alpha 억제제로 자가면역간염의 2차 치료로 시도되고 있다. 아자티오프린을 포함한 여러 자가면역간염 치료제에 무반응을 보여 infliximab을 투여한 11명 중 8명에서 AST, ALT가 정상화되었고 6명에서 혈청 IgG가 정상화되었다. 그러나 이 중 7명에서 감염 관련 합병증이 발생하였다.²⁴⁹ 다만, infliximab을 포함한 TNF-alpha 억제제는 자가면역간염 유사 약인성 간손상을 포함한 다양한 형태의 약인성 간손상을 발생시킬 수 있는 위험이 있어 약제 사용에 신중해야 하며 추가 연구가 필요하다.^{250,251}

Rituximab은 B림프구 표면 표지자인 CD20에 대한 단일클론항체(monoclonal antibody)이다. Rituximab은 원래 B세포 림프종의 치료로 도입되었는데 최근 다양한 자가면역질환의 치료제로 시도되고 있다. 글루코코티코이드와 아자티오프린에 치료 반응 실패를 보인 자가면역간염 환자 6명을 대상으로 rituximab 1,000 mg을 2주 간격으로 2회 투여한 1상 임상시험에서 6명 모두 AST, ALT, IgG의 감소 소견이 관찰되었고 이후 글루코코티코이드를 감량하였다. 심각한 부작용은 관찰되지 않았다.²⁵² 그러나 이러한 약제들은 관련 연구가 많지 않아 후속 연구가 필요하다.

권고사항

1. 자가면역간염의 1차 치료에 실패한 경우, 진단의 확실성과 약물 순응도를 우선 검토하고, 약물 불내성, 무반응, 불충분한 반응에 해당하면 2차 치료를 고려한다. (C1)
2. MMF 또는 tacrolimus를 자가면역간염 2차 치료제로 우선 고려하며 (C1), cyclosporine, 6-MP 및 6-TG도 고려할 수 있다. (C2)

소아 자가면역간염의 치료

치료 대상

소아에서 다른 감염성, 대사성 원인 없이 간질환이 의심되는 경우 자가면역간염을 의심하고 검사를 시행해야 한다. 자가면역간염으로 진단되면 질병의 진행을 막는 것이 중요하므로 즉시 치료를 시작해야 한다.³² 간부전과 간성 뇌증을 동반한 경우를 제외한 대부분의 자가면역간염은 간손상 정도와 관계 없이 면역억제제치료 관해율이 90% 정도로 높다.^{37,41,145,253} 소아에서 진단 시 간경변증이 동반된 경우가 40-88% 정도로 적지 않은 빈도로 관찰되지만,^{41,254,255} 이 연령에서의 사망률은 낮기 때문에 대부분의 소아 환자들은 장기간 치료를 받게 된다.

치료의 목표

치료의 목표는 간의 염증을 줄이거나 제거하고, 완전 생화학 반응을 유도하며, 증상을 개선하고 장기적으로는 기대여명을 늘리는 것이다.³² 이를 위해서 대부분의 환자에서 지속적인 유지치료가 필요하며 매우 일부의 환자에서만 치료 중단 후에도 관해를 유지할 수 있다.²⁰ 가장 이상적인 치료 후 완전 생화학 반응은 혈청 AST, ALT와 IgG의 정상화이다.^{21,144,145} 하지만 소아에서는

자가면역항체들의 음전 또는 역가 감소(ANA & SMA <1:20, anti-LKM1 & anti-LC1 <1:10) 및 조직학적 염증 소실이 동반되어야 한다는 기준이 추가로 고려되고 있다.^{32,256} 이는 조직학적 반응이 생화학 반응보다 늦게 나타나며, 임상적 또는 생화학적 관해가 조직학적 염증 소실을 반드시 반영하는 것은 아니기 때문이다.²⁵⁶

1차 치료

소아의 자가면역간염에서 전통적인 1차 표준 치료는 프레드니솔론과 아자티오프린 병합요법이다(Figure 7).^{20,21,32,154-157,163,257-260} 프레드니솔론은 1-2 mg/kg/일(최대 60 mg/일)로 시작하여 4-6주간 감량하며 간효소수치가 감소하면 유지 용량인 2.5-5 mg/일 정도로 유지한다. 아자티오프린의 시작 시점은 논란의 여지가 있지만, 프레드니솔론에 대한 치료 반응을 정확히 평가하고 아자티오프린 유발 간독성을 배제하기 위하여 프레드니솔론 치료 시작 2주경 추가하는 것을 추천한다.²¹ 아자티오프린 용량은 0.5 mg/kg/일로 시작하여 1-2 mg/kg/일로 유지하며 독성이 없는 경우 완전 생화학 반응에 이를 때까지 2-2.5 mg/kg/일까지 증량할 수 있다.²⁶¹ 드물지만 아자티오프린에 의해 간독성이 유발될 수 있으므로, 비대상성(decompensated) 간경변증이나 간부전 환자에서는 간기능이 호전될 때까지 아자티오프린 투여를 보류하고 프레드니솔론 단독요법을 시행한다.²¹

대부분은 2달 이내에 간효소수치가 80% 이상 감소하지만 완전히 정상화 되기까지 수개월이 소요될 수 있다. 초기에는 1-2주마다 간기능 검사를 시행하여 생화학 반응이 있는 경우 지속적으로 프레드니솔론을 감량하며, 치료 시작 이후 4-8주까지는 2-4주마다 검사하여 생화학 반응과 약물 부작용을 모니터링 하면서 약물 용량을 조절한다(Figure 7).

소아에서는 프레드니솔론을 상대적으로 오랜 기간 투여해야 하므로 흔히 성장 장애와 체중 증가, 고혈압, 고지질혈증, 골다공증 등의 부작용을 경험하게 된다.⁴¹ 프레드니솔론 용량을 감량하거나 격일로 투여 시 성장속도의 감소가 호전되었다는 연구가 있으나 그들의 최종키는 예측키보다 작았다.²⁶² 이집트의 한 연구에서는 소아 자가면역간염 환자 28명을 장기간 추적관찰하였을 때

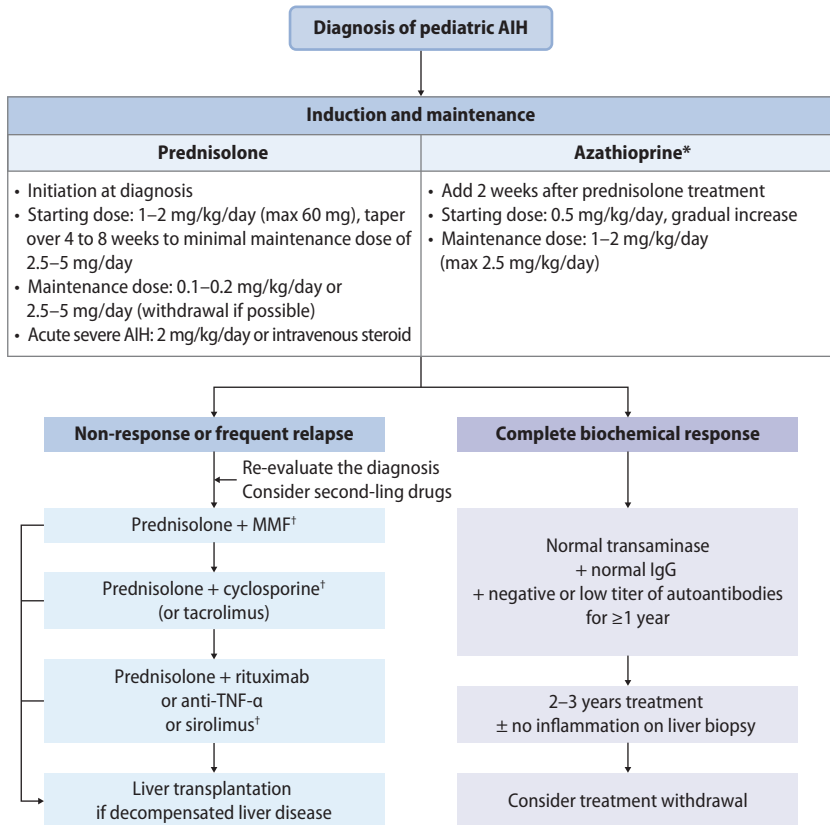


Figure 7. Treatment algorithm for pediatric autoimmune hepatitis.

AIH, autoimmune hepatitis; MMF, mycophenolate mofetil; TNF, tumor necrosis factor; IgG, immunoglobulin G. *Do not use in decompensated cirrhosis or liver failure. [†]Second or third-line treatment should be initiated and monitored only in specialized centers.

코티코스테로이드 중단 그룹에서 키 Z-score가 의미 있게 호전되었다고 하였다. 또한 28명 중 14명은 최종 키가 정상 범위 내에 있었고, 나머지 14명은 최종 키가 연령별 키 Z-score 2점 미만으로 작았다고 하였으며 이들은 발병 당시 질병의 중증도가 더 높았다고 보고하였다.²⁶³ 소아 일부 환자들에서는 글루코코티코이드 없이 아자티오프린 단독요법으로도 완전 생화학 반응 유지가 가능하다.^{172,261,264,265} 따라서 프레드니솔론은 치료 시작 후 지속적으로 감량하여 완전 생화학 반응을 유지하는 최소 용량으로 유지하거나 완전히 중단한다.^{262,266} 최근 75명의 소아 환자를 대상으로 한 후향 연구에서 저용량의 프레드니솔론(12세 미만 2.5 mg, 12세 이상 5 mg)을 처방하여 약 11년간 추적관찰하였을 때, 이들의 Z-score(키, 체중, 체질량 지수)가 지속적으로 정상 범위를 유지하였다고 보고하였다.²⁶⁷ 소아에서 부테소나이드로 6개월간 관해 유도치료를 하는 경우 프레드니솔론에 비해 체중 증가가 덜하고 관해 유도율은 비슷하다는 보고가 있어, 비만, 우울 등 프레드니솔론의 부작용 위험이 높은 경우에 부테소나이드를 관해 유도치료로 고려해 볼 수 있으나,²⁶⁸ 2022년 현재 국내에서 경구 부테소나이드 제제는 시판되고 있지 않다.

아자티오프린 치료 시작 전 TPMT 활성도를 측정하면 아자티오프린 치료로 인한 부작용을 예방할 수 있어 서양에서는 권고되고 있으나,^{21,32} 동양에서는 TPMT보다 NUDT15에 대한 변이를 고려해야 한다.²²⁴ 하지만 대부분의 연구들은 염증성 장질환에 관련된 연구이며 소아 자가면역질환에서의 연구는 부족하여 향후 연구가 필요하다.²⁶⁹

2차 치료

자가면역간염의 2차 치료는 표준치료제에 대한 부작용으로 인해 사용할

수 없거나 표준치료에 반응이 없는 경우에 시도해 볼 수 있다. 소아에서 2차 치료에 사용되는 약물은 다음과 같다.

Budesonide

소아 자가면역간염 환자를 대상으로 한 이중 눈가림 무작위 대조군 연구에 의하면 부테소나이드는 관해 유도에 효과적이고 프레드니솔론보다 부작용이 적었다.²⁶⁸ 부테소나이드는 90% 이상이 간으로 먼저 전달되어 대사되므로 전신 부작용이 적어 간의 국소치료라고도 불린다.²⁷⁰ 그러나 간경변증이 있거나 간기능이 좋지 않은 환자에서는 사용할 수 없으며 국내에서는 경구 제제로 시판되고 있지 않다.

MMF

표준치료에 반응하지 않는 26명의 소아 자가면역간염 환자에서 MMF 20-40 mg/kg 하루 2회의 용량으로 코티코스테로이드와 병행 사용 시 18명의 소아가 MMF에 반응하였고 14명에서 AST가 정상화되었다. MMF 치료에 반응이 없었던 8명 중 6명은 자가면역 경화담관염(autoimmune sclerosing cholangitis) 환자였다.²⁷¹ 가장 흔한 부작용은 백혈구가 감소였으나 심각한 부작용은 없었다. 2명의 소아를 포함하는 단일기관 전향 관찰 연구에서 16, 17세 소아 환자가 MMF 사용 시 모두 ALT 정상화를 보였다.²⁷² 하지만 소아를 포함하는 후향 연구들에서 MMF의 효과가 좋지 않다는 보고도 있으며, 아자티오프린에 무반응인 환자에서는 MMF의 효과가 떨어진다는 보고도 있어 MMF의 2차 치료에 대해서는 아직 논란이 있다.^{37,273-275}

1차 치료에 실패한 소아 자가면역간염 환자를 대상으로 한 메타분석에 따르면, 2차 치료제 중 cyclosporine의 치료 반응률이 가장 높았지만

부작용도 가장 많았다. 반면에 MMF는 치료 효과는 2번째로 높았지만 부작용이 가장 적어 MMF를 2차 치료 약제로 우선 고려해야 한다고 하였다.²⁷⁶ 따라서 2차 치료로 MMF를 우선 고려하고 MMF에 대한 지속적인 부작용(두통, 설사, 구역, 탈모, 백혈구 감소 등)이 있다면 calcineurin inhibitor를 고려할 수 있다.^{32,276}

Cyclosporine

치료한 적 없는 소아 자가면역간염 환자를 대상으로 한 캐나다 연구에서 6개월간 cyclosporine (4 mg/kg/day in 3 divided dose)으로 단독치료하고 이후 프레드니솔론과 아자티오프린으로 유지하였을 때 72%의 환자에서 치료 6개월 이내에 간효소수치의 정상화, 성장속도 개선이 있었고 부작용은 적다고 보고하였다.^{277,278} 일부 지역에서는 cyclosporine을 소아 자가면역간염의 치료제로 사용하고 있으나 아직까지 근거 수준은 미약하다.³² 2형 자가면역간염 소아에서 표준치료를 할 수 없어 cyclosporine으로 1차 치료한 8명과 다른 치료에 듣지 않아 대체치료로 cyclosporine을 사용한 5명의 환자에 대한 후향 연구에서, 치료 초기 혈중약물농도 200-250 ng/mL, 관해 유도 후 1년간 유지 혈중농도 100-150 ng/mL의 용량으로 사용하였을 때 두 그룹 모두에서 ALT가 6개월 이내에 정상화되었다고 보고하였다.²⁷⁹ 이외에도 소아청소년에서 cyclosporine의 성공적인 유지요법 연구 결과들이 보고되었다.^{280,281} 26명의 소아 환자에서 프레드니솔론과 아자티오프린 병합요법과 cyclosporine를 비교한 무작위 연구에서 프레드니솔론과 아자티오프린 병합요법과 cyclosporine 치료군의 치료 효과와 안정성이 비슷하다는 결과를 보고하였다.²⁸²

Tacrolimus

Tacrolimus는 calcineurin inhibitor로 같은 기전 약제인 cyclosporine 보다 효과는 강하나 부작용이 적은 편이다. 소아 자가면역간염에서 tacrolimus 사용에 대한 연구가 많지는 않으나 17명의 소아 환자에서 목표 혈중농도 2.5-5 ng/mL로 사용하였을 때 tacrolimus 단독요법이 완전 생화학 반응을 유도하지는 못하였으나, 프레드니솔론, 아자티오프린 용량의 감소 효과가 있었다고 하였으며 두통, 복통과 만성 염증성 장질환, 간기능 악화 등의 부작용을 보고하였다.²⁸³ 소아의 다국가 후향 연구에서도 코티코스테로이드와 아자티오프린에 무반응이거나 부작용으로 사용할 수 없는 38명의 소아 환자를 대상으로 MMF와 tacrolimus 사용 후 효과를 비교하였다.²⁸⁴ 코티코스테로이드나 아자티오프린의 부작용으로 2차 치료를 받은 환자들에서는 완전 생화학 반응이 MMF 사용군에서 88.9%, tacrolimus 사용군에서 87.5%였으며, 무반응으로 변경한 환자들에서는 MMF 22.2%, tacrolimus 50%로 비교적 낮았으나 두 약제 사이에 통계적으로 유의미한 차이는 없었다.²⁸⁴

Rituximab, infliximab, sirolimus

Rituximab은 anti-B lymphocyte 단일클론항체로 표준치료와 MMF, cyclosporine 모두에 반응이 없는 소아 자가면역간염 환자에서 4주에서 6개월 마다 정맥 투여하였을 때 간효소수치와 IgG의 감소가 12-26개월간 유지되었으며 부작용은 심각하지 않았다는 사례 보고가 있었다.²⁸⁵

Infliximab도 소아에서 치료 무반응 자가면역간염에서 효과적이라는 사례 보고들이 있어 모든 치료에 무반응인 경우 구조치료로 시도해 볼 수는 있다.^{286,287} 하지만 몇몇 소아 염증성 장질환 환자에서 infliximab 치료

후 면역관련 간염이 발생하였다는 보고가 있고 아직까지 TNF-alpha가 자가면역간염의 발병에 미치는 역할을 알지 못하여 신중히 사용해야 한다.²⁸⁸ Sirolimus는 선택적으로 regulatory T세포를 확장시키는 약물로 4명의 소아 치료 무반응 자가면역간염 환자에게 사용하였을 때 2명에서 치료 반응이 있었다는 사례 보고와 몇몇 성인에서의 결과가 보고되었으나 아직까지 그 근거는 부족하다.^{247,289}

치료 종료

소아 자가면역간염의 경우 성인과 마찬가지로 최소 2-3년간 완전 생화학 반응, 즉 AST, ALT, IgG 정상화, 자가면역항체 음성 또는 낮은 역가(ANA & SMA <1:20, anti-LKM1 & anti-LC1 <1:10)가 유지되는 환자에서 치료 종료를 고려한다.³² 성인에서는 치료 종료 전 간조직 검사가 필수적이지 않지만, 소아에서는 아직까지 치료 종료 전 간조직 검사가 권고되고 있다.^{21,32,41,290}

약물 중단에 관련된 연구들은 대부분 후향 연구이나 최근 성인과 소아를 포함한 전향 연구에서 ALT, IgG가 최소 2년간 정상수치를 보이고 조직학적 관해를 보인 경우 치료 종료 후 관해 유지율이 62개월의 관찰 기간 동안 67%로 기존 연구들보다 높다고 보고하였다.²⁹¹ 하지만 이 연구의 대상 환자 수는 12명에 불과하였고 모두 비교적 재발이 적다고 알려진 1형 환자들 이었다. 소아를 포함한 다른 후향 연구에서는 조직 소견으로 재발을 예측할 수 없다고 보고하였다.²⁹²

소아만을 대상으로 한 연구로는 16년간 전향적으로 소아 자가면역 간질환을 추적하여 관찰한 보고가 있다. 이 연구에서 최소 1년간 정상 간효소수치를 보이며, 추적 간조직 검사에서 염증이 없는 7명의 자가면역간염 소아에서 약물 중단을 시도하였는데, 3명에서 치료를 완전히 종료할 수 있었고, 3명의

1형 자가면역간염 환자에서 프레드니솔론 중단 후 아자티오프린을 감량할 수 있었으나 1명의 2형 자가면역간염 환자에서는 치료 중단 8개월만에 재발하였다.²⁹³ 1984년에 수행된 소아 연구에서도 9명의 자가면역간염 소아에서 조직 검사 후 유지 치료를 중단하였을 때 8명(1형 3명 vs. 2형 5명)이 재발하였다. 재발한 8명 중 3명은 간조직 검사에서 염증이 남아 있었지만, 5명은 염증이 없었음에도 약물 중단 후에 재발하였다.²⁶² 이처럼 소아 자가면역간염은 비교적 재발이 흔하므로, 완전 생화학 반응뿐 아니라, 간조직 검사에서 완전한 염증 소실을 확인 후 신중히 치료 종료를 시도하여 재발을 막는 것이 중요하다.

권고사항

1. 소아 자가면역간염 환자에서 1차 치료로 프레드니솔론과 아자티오프린을 병합하여 투여한다. (B1)
2. 소아 자가면역간염 환자에서 완전 생화학 반응에 도달한 후에는 아자티오프린 단독 또는 관해를 유지할 수 있는 최소 용량의 프레드니솔론과 아자티오프린을 병합하여 치료한다. (B1)
3. 소아 자가면역간염 환자에서 1차 치료 약제에 대한 무반응, 불충분한 치료 반응 또는 약물 불내성이 있는 경우 MMF (C1), cyclosporine (B2) 또는 tacrolimus (C2)를 2차 치료로 사용해 볼 수 있다.
4. 소아 자가면역간염 환자에서 최소 2-3년간 완전 생화학 반응이 유지되면 치료 종료를 고려하며 (C1), 종료 전 간조직 검사를 시행할 수 있다. (C2)

특정 상황에서의 치료

임신

임신은 면역계통의 변화를 유발하여, 자가면역간염의 경과에 영향을 줄 수 있다.²⁹⁴ 임신은 산모에게 태아조직에서 발현되는 부계 동종항원에 대한

면역 관용(tolerance)을 요구하게 된다.²⁹⁵⁻²⁹⁷ 일반적으로는 임신 중에는 자가면역질환의 활성도(activity)가 감소하고, 출산 후에는 자가면역질환의 활성도가 증가하여 자가면역질환 악화의 위험성이 증가한다.^{297,298} 자가면역간염 환자들을 대상으로 임신 중 경과를 보고한 연구들에 따르면, 임신 중 혈청 ALT는 호전 양상을 보이고 일부에서는 자연관해도 보고되며, 출산 후 첫 3개월 동안에는 급성 악화의 위험이 높다.²⁹⁹⁻³⁰² 그러나 임신 중 자가면역질환의 경과를 매우 다양하여, 임신 중 급성 악화(flare) 및 이로 인한 응급 간이식도 보고되고 있으며,^{299,300,303} 특히 임신 전 또는 임신 중에 의학적 권고에 반하여 약물을 중단하거나 용량을 감량하는 등 약물 순응도가 낮은 경우에는 급성 악화의 위험이 높았다.³⁰⁴ 따라서 자가면역간염 환자가 임신을 고려 중이거나 임신한 경우에는 약물 순응도에 대해 주의 깊은 확인을 요하며, 급성 악화의 가능성에도 유의하여야 하고, 임신 전, 임신 중 및 출산 후 면밀한 추적관찰이 필요하다. 임신 중 및 출산 후 급성 악화의 위험인자로는 임신 중 면역억제치료를 하지 않는 경우, 그리고 임신 전 관해 기간이 짧은 경우(1년 이내)가 보고되고 있다.^{299,304,305}

자가면역간염 및 이에 대한 치료는 임신 및 출산의 결과(pregnancy outcomes)에 영향을 줄 수 있다.²⁹⁴ 자가면역간염 산모인구집단을 대상으로 한 연구에서 생아출생률(liver birth rate)은 일반인과 자가면역간염 산모에서 차이가 없었다.^{7,306} 그러나 자가면역간염 환자에서의 산과 합병증은 일반인에 비해 높다.^{307,308} 미국에서 2012-2016년 기간 중 산모 퇴원자료 18,595,345건 분석 결과에 따르면 자가면역간염이 동반된 산모의 경우 분만 후 출혈(postpartum hemorrhage) 및 산모 사망 위험은 동일하였으나, 임신성 당뇨병(OR, 2.2; 95% CI, 1.5-3.9), 임신중독증(전자간증; pre-eclampsia), 자간(eclampsia) 등 고혈압성 합병증(OR, 2.4; 95% CI, 1.6-3.6)

및 조산(OR, 2.0; 95% CI, 1.2-3.5) 위험이 일반 산모에 비해 높았다.³⁰⁷ 자가면역간염이 진단된 산모의 임상 경과를 분석한 메타분석에서도 조산 위험이 일반인에 비해 높았다(RR, 2.45; 95% CI, 1.66-3.62).³⁰¹ 특히 문맥압항진증이 있거나 임신 전 생화학적 관해가 없는 경우에는 조산의 위험이 높았고,³⁰¹ 간경변증이 동반된 자가면역간염 환자들의 경우에는 간이식, 간부전 발생 등 심각한 모성 합병증 발생 위험이 높았다.²⁹⁹

자가면역간염 시 사용되는 다양한 약제는 태아에 영향을 줄 수 있다.³⁰⁹ 글루코코티코이드는 태아에서 구순열의 위험이 높다고 보고되기도 하였으나, 최근 연구에서는 글루코코티코이드와 태아의 기형 발생 사이에는 큰 연관성이 없다고 보고되고 있다.^{310,311} 아자티오프린 또한 동물실험에서 태아 기형과 연관된다는 보고가 있으나 사람에서는 태아에서의 기형 발생과 연관성이 뚜렷하지 않았다.^{312,313} 반면 MMF는 사람에서 기형 발생과 연관되어 있다.³¹² 따라서 MMF는 최소 6주 이상 중단한 후에 임신을 시도할 것이 권고되며, 임신 시 사용 금기이다.³¹² 글루코코티코이드와 아자티오프린은 임신 및 수유 중 사용 가능하다.³⁰⁹

임신 전 관해 기간이 짧으면 임신 중 질환의 급성 악화 위험이 높아진다.^{299,305} 따라서 가능하다면 임신은 질환이 적어도 1년 이상 잘 조절된 이후 고려하는 것이 권고된다. 임신을 계획 중이라면 사용하는 약제가 임신 중 금기에 해당하는 약제인지 확인하고, 글루코코티코이드 및 아자티오프린으로 조절 중 임신이 확인된 경우에는 관해를 유지하기 위한 최소한의 용량을 임신 중에 유지한다. 임신 중에는 질환의 급성 악화 여부에 대한 면밀한 경과관찰을 요하며, 특히 출산 직후에는 면역억제제 요구량 변화에 대하여 매우 주의 깊은 경과관찰이 필요하다. 임신 중에는 면역억제제 감량을 고려할 수 있는데, 임신 중 면역억제제가 감량된 경우에는 출산 후 선제적으로 임신 전 용량으로

증량할 수 있다. 출산 후 첫 3개월은 급성 악화의 위험이 높다고 보고되는 시기
이므로,²⁹⁹⁻³⁰² 짧은 간격의 주의 깊은 경과관찰이 필요하다. 글루코코티코이드
및 아자티오프린 사용은 수유의 금기증에 해당하지 않아 수유를 원하는 경우
약제를 사용하면서 수유를 할 수 있다.

권고사항

1. 자가면역간염의 경과를 임신 중 다양할 수 있고, 출산 직후는 급성 악화 위험이 높은 시기
이므로, 임신 중 및 출산 직후에는 면밀한 추적관찰을 고려한다. (C1)
2. 임신을 계획 중인 경우에는 자가면역간염이 1년 이상 잘 조절된 이후 고려한다. (C1)
3. 자가면역간염 환자에서 임신을 고려 중인 경우 MMF는 금기이나 (B1), 글루코
코티코이드와 아자티오프린은 임신 기간 중 유지할 수 있다. (C1)

고령

자가면역간염은 모든 연령에서 발병할 수 있다. 고령에서 진단되는 자가
면역간염은 무증상인 경우가 많고, 진단이 지연되기도 하며, 간경변증 동반
비율이 높고, 갑상선 또는 류마티스질환 등 간외 질환이 동반되는 경우가
흔하고,^{60,314-316} 면역억제치료 실패 및 재발이 적다고 보고되고 있다.^{317,318}
그러나 고령을 정하는 연령이 연구마다 60-70세로 다양하고, 임상 양상 및
치료 반응이 연령에 따라 차이가 없다는 보고들도 있다.^{315,319}

고령 환자에서는 다른 동반질환으로 인한 약물 복용도 흔하며, 이러한 경우
약인성 간손상과 감별이 어렵거나 불가능한 경우들도 있다.^{320,321} 약인성
간손상과 자가면역간염은 조직 검사로 구분하여 볼 수 있고,³²² 유발 의심 약제
중단 후 임상 경과 또는 글루코코티코이드가 사용된 경우에는 글루코코티코이드
감량 및 중단 후 임상 경과에 따라 구분하여 볼 수도 있다.¹²⁰

또한, 고령 환자는 골감소증, 고혈압, 당뇨병 등 동반질환의 비율도 높고, 간경변증 동반 비율도 높아, 면역억제치료를 시행하지 못하는 비율도 높다.³¹⁹ 면역억제치료 특히 글루코코티코이드 치료는 골감소증, 고혈압, 당뇨병 등 동반질환의 경과에도 영향을 줄 수 있다. 따라서 고령 환자에서 자가면역간염이 진단된 경우에는 동반질환에 대해 평가해야 하며, 특히 골감소증 및 골다공증 여부에 대해 미리 확인해야 한다.³²³ 고령 환자에서 동반질환이 심하고, 면역억제치료로 인해 동반질환 악화 가능성이 높고, 자가면역간염이 무증상이라면 면역억제치료 없이 면밀한 경과관찰을 고려해 볼 수 있다. 그러나 연령만을 이유로 면역억제치료를 시행하지 않을 근거는 없다.

자가면역간염 중복증후군

자가면역간염 중복증후군은 자가면역간염의 진단 기준에 부합하면서 다른 자가면역간질환, 주로 원발담도담관염 또는 원발경화성담관염 등이 동반되는 경우를 뜻한다. 자가면역간염-원발담도담관염(AIH-PBC) 중복증후군은 자가면역간염 단독 또는 원발담도담관염 단독에 비하여 간경변증 합병증 위험이 높다.³²⁴⁻³²⁶ 국내에서 자가면역간염-원발담도담관염 중복증후군의 임상 양상을 보고한 연구에서도 자가면역간염-원발담도담관염 중복증후군은 자가면역간염 단독 또는 원발담도담관염 단독에 비해 치료 반응도 나쁘고 간경변증 진행도 빨랐다.⁵⁰ 자가면역간염-원발경화성담관염 중복증후군은 자가면역간염 단독 또는 자가면역간염-원발담도담관염 중복증후군에 비해 치료 반응 및 예후가 나쁜 것으로 보고되고 있다.³²⁷

중복증후군은 임상 양상이 매우 다양하며,⁵¹ 주된 임상 양상에 따른 치료가 권고된다.⁴⁹ 원발담도담관염 환자를 대상으로 ursodeoxycholic acid (UDCA)와 위약을 비교한 무작위 대조군 연구의 후향 분석에서, 16명에서

자가면역간염의 양상(ALT의 정상 상한치 5배 이상 상승, 혈청 IgG의 2배 이상 상승 또는 SMA 양성, 또는 병리에서 중등증 이상의 간소염 염증세포침윤 중 2개 이상)이 확인되었는데, 글루코코티코이드 없이 UDCA만으로도 임상 경과가 나쁘지 않아 원발담도담관염 양상이 주된 자가면역간염-원발담도담관염 중복증후군인 경우에는 UDCA만으로 치료를 고려할 수 있다고 보고되었다.³²⁸ 다만, 이 연구에서 UDCA만으로 경과를 관찰한 환자수는 16명으로 매우 적다는 제한점이 있다.³²⁸ UDCA나 글루코코티코이드 단독으로 치료 반응이 불량한 경우 UDCA와 글루코코티코이드를 병합하면 임상 양상이 호전된다는 연구가 있으며,¹⁰⁶ 자가면역간염-원발담도담관염 중복증후군 환자들에서 UDCA 단독과 UDCA-면역억제제 병합요법을 비교한 메타분석에서는 UDCA 단독군에 비해 병합군에서 무이식 생존 기간(transplant-free survival)이 좋았다.³²⁹ 따라서 원발담도담관염 양상이 주된 자가면역간염-원발담도담관염 중복증후군의 경우 동반질환 등의 이유로 면역억제 치료의 위해가 상당하다고 판단되는 경우에는 UDCA 단독치료 후 임상 반응에 따라 면역억제치료를 추가하는 순차적(sequential) 치료법을 고려할 수 있다. 그러나 그 외의 경우에는 처음부터 UDCA와 면역억제치료를 병합하여 사용하는 병용요법을 우선 고려해 볼 수 있겠다. 자가면역간염-원발담도담관염 중복증후군 경우에도 관찰 연구라는 제한이 있으나, 면역억제치료가 도움이 될 수 있다는 보고가 있다.³³⁰

권고사항

1. 자가면역간염-원발담도담관염 중복증후군의 경우 면역억제치료(글루코코티코이드와 아자티오프린)와 UDCA를 병합하여 치료한다. (B1) 원발담도담관염이 주된 임상 양상인 경우 UDCA 치료 후 임상 경과에 따라 면역억제치료를 추가하는 순차치료를 고려할 수 있다. (C2)

바이러스간염을 동반한 자가면역간염

만성 B형간염을 동반한 자가면역간염 환자는 글루코코티코이드를 포함한 면역억제요법을 받는 동안 바이러스간염이 재활성화될 수 있다. HBsAg 혹은 HBV DNA가 양성이면, 예방적 항바이러스제 복용을 권고한다.²¹⁰ 프레드니솔론을 하루 20 mg 이상, 4주 이상 복용하는 경우는 고위험군으로, 프레드니솔론을 하루 10-20 mg, 4주 이상 복용하는 경우는 중간위험군으로 분류되며, 예방적 항바이러스제 치료의 대상이다.^{210,331} 프레드니솔론을 하루 10 mg 미만으로 복용하거나 아자티오프린과 같은 항대사물질을 복용하는 경우는 저위험군으로 분류되며, 항바이러스제 치료 대신 정기적으로 추적관찰할 수 있다.³³¹ HBsAg과 HBV DNA가 모두 음성이고, anti-HBc만 양성인 환자가 글루코코티코이드 혹은 아자티오프린과 같은 항대사물질(anti-metabolite)을 복용하는 경우는 정기적인 추적관찰(HBsAg과 HBV DNA를 1-3개월 간격으로 검사)을 고려한다.²¹⁰

만성 C형간염 환자에게서 면역억제요법 사용 시 바이러스간염의 악화는 B형간염에 비하여 빈도가 매우 낮다고 알려져 있으나 일부에서는 면역억제제 사용 도중 C형간염 악화가 발생할 수 있다. 따라서, 면역억제요법 전 혹은 동시에 직접작용 항바이러스제 요법(direct acting antivirals)을 이용하여 C형간염을 치료해야 한다. 직접작용 항바이러스제를 면역억제요법과 병용할 경우에는 약물상호작용을 검토해야 한다.¹⁸

권고사항

1. 자가면역간염 환자가 면역억제요법 시 B형간염 재활성화 고위험군 또는 중등도 위험군에 속할 경우 예방적 항바이러스치료를 시행한다. (A1)

비알코올 지방간질환을 동반한 자가면역간염

비알코올 지방간질환은 대사증후군의 간 표현형으로 여겨지며, 고혈압, 당뇨병, 이상지질혈증, 복부 비만 등의 대사증후군 요소를 대부분 갖고 있다. 국내 전체 인구에서 비알코올 지방간질환의 유병률은 25%로 매우 높기 때문에 자가면역간염 환자 중 비알코올 지방간질환이 동반되는 경우가 상당히 있을 것으로 추정된다.³³² 일본에서 발표한 후향 연구에 따르면, 총 1,151명의 자가면역간염 환자 중 17%에서 비알코올 지방간질환이 동반되었다. 두 질환이 모두 있는 환자군은 자가면역간염만 있는 환자군에 비해 여성 대 남성 비가 낮았고, 연령이 높았으며, ALT 상승치가 낮았고, 글루코코르티코이드 투약 빈도가 낮았다.³³³ 서구에서 보고한 73명의 자가면역간염 환자 중 16%는 지방간염을, 14%는 단순 지방증을 동반하였다.³³⁴ 국제 자가면역간염 그룹에서 진행 중인 대규모 다기관 후향 연구의 중간 분석에 따르면, 583명의 자가면역간염 환자 중 21.6%에서 비알코올 지방간질환이 동반되었다.³³⁵ 미국에서 발표된 연구에 따르면, 자가면역간염과 비알코올 지방간염을 동반한 환자는 자가면역간염만 있는 환자와 비교하여 간관련 이환율이 2.5배, 간 관련 사망률이 7.6배 더 높았다.³³⁴ 한편, 비알코올 지방간질환군에서 자가항체 양성률이 23-33%에 달하지만, 간조직 검사를 시행한 후 자가면역간염으로 진단된 경우는 2% 미만이었다.^{336,337} 따라서, 비알코올 지방간질환 환자에게서 자가항체 양성일 경우 자가면역간염을 확진하기 위해서는 간조직 검사 시행이 필요하다.

비알코올 지방간질환이 동반된 자가면역간염에 관한 치료는 크게 비알코올 지방간질환에 관한 일반적인 치료와 지방간질환을 고려한 자가면역간염의 치료로 나뉜다. 비알코올 지방간질환에 관한 일반적인 치료는 체중감량을 위한 운동 및 열량섭취 감량 등 생활습관 개선 그리고 적절한 약물치료를

포함한다.³³⁸ 비알코올 지방간질환을 고려한 자가면역간염의 치료로서 글루코코티코이드를 저용량으로 쓰고 신속한 감량을 시도할 수 있으나 이러한 치료 전략에 관한 연구는 아직 미진하다. 간경변증이 없거나 당뇨병 조절이 어려운 경우 프레드니솔론 대신 부테소나이드를 사용하여 글루코코티코이드의 전신 부작용을 줄일 수 있으나 현재 국내에서 경구 부테소나이드는 사용이 어렵다.¹⁷⁶ 또한 아자티오프린이나 MMF 등을 조기에 안전한 최대 용량까지 추가하고, 6개월 이내 글루코코티코이드 중단을 시도해 볼 수 있다.³³⁹

간이식 후 재발 또는 발생한 자가면역간염

우리나라에서 2009-2013년 기간 동안 등록된 4,085명의 자가면역간염 환자들을 분석한 자료에 따르면 자가면역간염 환자의 1.1%가 간이식을 받았다.^{6,19} 자가면역간염으로 간이식을 받은 환자들의 이식 후 성적은 양호하며, 5년 생존 및 이식편 생존율은 각각 72%와 65%로 보고되고 있다.³⁴⁰ 자가면역간염으로 이식받은 이후에 자가면역간염의 재발률은 10-50%로 보고되고 있고,³⁴¹ 국내 단일기관에서 보고된 자가면역간염 재발률은 5년째에 14.3%였다.³⁴² 간이식 후 자가면역간염이 재발 또는 새로이 발병하게 되면 임상 경과가 나빠진다.³⁴³ 자가면역간염으로 간이식을 받은 경우 글루코코티코이드를 유지하면 자가면역간염 재발의 위험을 낮출 수 있다는 연구 결과와³⁴⁴ 자가면역간염으로 간이식을 받는 경우에도 글루코코티코이드를 성공적으로 중단할 수 있다는 연구 결과가 상존하며,³⁴⁵ 자가면역간염으로 간이식을 받은 환자에서의 면역억제제 사용 전략은 추가 연구가 필요하다. 자가면역간염으로 간이식을 받은 경우에는 급성 거부 반응, 글루코코티코이드 저항성 거부 반응 및 만성 거부 반응의 비율이 다른 원인으로 간이식을 받은 경우에 비해 높다.^{346,347} 다만, 간이식 후 환자에서 자가면역간염 재발의

기준이 아직 정립되지 않아 거부 반응과 자가면역간염의 재발의 구분이 어려운 경우가 많아 자료 해석에 주의해야 한다.³⁴⁸ 한편 간이식 후 환자에서 이식 전 간질환이 자가면역간염이 아니었으나, 임상 경과 중 자가면역간염이 새로이 진단되는 경우가 있는데, 이를 새로 발생한 자가면역간염(*de novo* AIH)으로 정의한다.^{340,343} 자가면역간염이 재발 또는 새로이 발생한 경우에는 calcineurin inhibitor에 추가하여 글루코코티코이드를 사용하는 것이 치료의 근간으로 여겨지나,³⁴¹ 최적의 면역억제제 사용 전략은 잘 알려져 있지 않고 추가 연구가 필요하다.

간세포암종을 동반한 자가면역간염

간세포암종이 진단된 자가면역간염 환자에서도 관해를 유지할 수 있는 최소 용량의 면역억제제 사용이 필요하나, 최적의 면역억제제 사용 전략에 대해서는 추가적인 연구가 필요하다. 간이식 환자들을 대상으로 한 연구에서 calcineurin inhibitor는 이식 후 간세포암종 위험을 높이고, mTOR 억제제를 사용한 경우에는 간세포암종의 위험이 낮다고 보고하였다.³⁴⁹ 또한 MMF를 사용한 경우 간이식 후 간세포암종의 재발 위험이 낮다는 연구 결과도 있다.³⁵⁰ 이러한 점은 면역억제제의 종류에 따라 간세포암종 발생 또는 재발 위험이 달라질 수 있음을 시사한다. 이를 바탕으로 간세포암종이 진단된 자가면역간염 환자들의 면역억제치료제로 아자티오프린보다 MMF가 선호된다는 주장이 있다.³⁵¹ 그러나 간세포암종이 진단된 자가면역간염 환자들에서 MMF 또는 mTOR 기반의 면역억제제 치료가 글루코코티코이드 및 아자티오프린을 사용한 치료에 비해 간세포암종 진단 이후의 예후를 향상시킬 수 있는지를 평가할 수 있는 연구는 없다.

최근 진행성 간세포암종 환자에서는 면역관문억제제 기반 치료가 일차

치료제로 권고되고 있다.³⁵² 면역관문억제제치료 시 자가면역-연관 부작용이 발생할 수 있다.³⁵³ 류마티스질환, 염증성 장질환 등 자가면역질환이 있는 경우 면역관문억제제 사용 후 자가면역-연관 부작용 발생 위험이 높지만, 대부분 글루코코티코이드 및 면역억제제로 조절되며, 치료 효과도 자가면역질환이 동반되지 않은 경우에 비해 대등하다고 보고되고 있다.^{354,355} 이를 기반으로 자가면역질환이 잘 조절되지 않고 있거나 자가면역질환 조절을 위해 높은 강도의 면역억제제를 사용중인 경우가 아니고, 자가면역관련 질환의 악화가 심각한 합병증으로 연결될 가능성이 높은 신경 또는 근육계통의 자가면역질환이 아닌 경우라면, 자가면역질환 환자라도 면역관문억제제 기반 치료를 고려해 볼 수 있다는 의견이 있다.³⁵⁶ 그러나 간세포암종 면역관문억제제 임상 연구에서 자가면역간염 환자들은 대부분 등록에서 제외되어,³⁵⁶ 자가면역간염 환자에서 면역관문억제제의 안정성과 효과를 평가할 수 있는 연구가 부족하다. 자가면역간염 환자의 경우 면역관문억제제 사용 후 자가면역-연관 부작용이 발생하게 되면, 간부전 등의 치명적 합병증으로 이어질 우려가 있다. 따라서 자가면역간염 환자에서 면역관문억제제 기반 치료는 위험성과 이득을 평가하여 신중히 사용해야 한다.



치료받은 자가면역간염 환자의 5년 및 10년 전체 누적 사망률은 각각 7.1% 및 10-32%, 간질환관련 사망률은 각각 4% 및 6-11%였고,^{161,351,357,358} 5년, 10년 및 20년 누적 생존율은 각각 90%, 88-91% 및 70%로 보고되었다.^{8,148} 표준화 사망비는 1.63 (95% CI, 1.25-2.02)이고, 간이식을 사망과 동일하게 간주하여 분석한 경우 표준화 사망비는 1.86 (95% CI, 1.49-2.26)이다.¹⁴⁸ 반면 국내 단일기관 연구에 따르면 5년 및 10년 전체 누적 사망률은 각각 6.2% 및 12.2%였고,¹⁹⁴ 또 다른 연구에서는 5년 및 10년 누적 생존율이 각각 91.2% 및 85.5%로 보고되어 외국과 유사한 예후를 보였다.²⁰⁰

외국 자료에 따르면 자가면역간염 진단 당시 28-36%에서 간경변증이 동반되었고 19%에서 비대상성 간경변증이 관찰되었으며 간경변증이 없는 환자들 중 면역억제치료에도 불구하고 30-50%에서는 결국 간경변증으로 진행하였다.^{7,148} 자가면역간염 환자에서 간경변증은 간질환의 진행 및 생존율에 영향을 미치는 가장 중요한 요인이다.^{10,22,24} 간경변증과 관련 있는 또 다른 중요한 인자는 고령이다.^{10,60,351} 고령군(≥ 60 세)과 젊은 연령군(≤ 30 세)을 비교한 연구 결과를 보면 진단 당시 고령군에서 간경변증이 더 많았다 (33% vs. 10%, $P=0.03$).⁶⁰ 간경변증 및 고령 외에도 12개월 이내 생화학 반응에 도달하지 못한 경우, 잦은 재발 및 유색인종에서 예후가 더 나쁜

것으로 보고되었다.^{148,161} 한 스웨덴 연구에서는 28.1%의 간경변증을 동반한 자가면역간염 환자들의 사망까지의 기간 중앙값이 11.8년이었고 여성과 남성 간에 유의한 차이는 없었다(13.9년 vs. 8.5년, $P=0.08$).⁸

국내에서는 자가면역간염 진단 당시 간경변증이 동반된 경우는 12.8-33.5%, 비대상성 간경변증의 경우 4.3%로 비대상성 간경변증 동반율은 외국에 비해 낮았다.^{6,34,50,200} 간경변증이 없는 53명의 자가면역간염 환자들을 60개월간 추적관찰하였을 때 13.2%에서 간경변증으로 진행하였고, 간경변증 및 비대상성 간경변증 1년 및 5년 누적 발생률은 각각 4.7% 및 9.8% 그리고 2.9% 및 7.6%였다.⁵⁰ 국내 86명의 환자를 대상으로 43개월 동안 추적관찰하였을 때 6명(7%)에서 비대상성 간경변증(2명), 간세포암종(1명), 사망(3명) 등의 합병증이 발생하였다.²⁰⁰

간세포암종 및 간외 암 발생 위험

국내 자가면역간염 환자에서 진단 당시 간세포암종이 동반된 경우는 1-3%이며^{6,194} 영국에서 진행된 전향 연구에 따르면 추적 기간 중앙값 11년(1-36년) 동안 6.2% 자가면역간염 환자에서 간세포암종이 발생하였고 간경변증이 동반된 경우 간세포암종 발생이 12.3%로 확연하게 증가하여 연간 발생률은 1.1-2.0%였다.³⁵⁹⁻³⁶¹ 자가면역간염 환자에서는 간세포암종 발생 위험이 만성 B형 및 C형간염 환자보다는 낮지만 일반인구집단에 비해 높다.^{351,358} 자가면역간염 환자에서 간세포암종 발생을 분석한 메타분석 연구에 따르면, 간세포암종의 발생 위험은 1,000인년당 3.45 (95% CI, 2.76-4.55)였고, 남성이 여성보다 위험이 높았으며, 간경변증이 있는 경우 위험이 높았다.^{362,363} 또한 간세포암종 발생의 위험은 연령이 높을수록, 자가면역간염의 유병 기간이

길수록 높고, 치료 반응이 없을 때 높았다.^{364,365} 또한 아시아권역의 자가면역 간염 환자에서의 간세포암종 발생률은 유럽 또는 북미 지역에 비해 높았다.³⁶² 또 다른 메타분석 연구에 따르면 자가면역간염 환자에서의 간세포암종 발생률은 1,000인년당 3.06 (95% CI, 2.22-4.23)이었고, 그중 간경변증이 동반된 자가면역간염과 간경변증을 동반하지 않은 자가면역간염에서의 간세포암종 발생률은 각각 1,000인년당 10.07 (95% CI, 6.89-14.7) 및 1.14 (95% CI, 0.60-2.17)였다.³⁶⁶ 간경변증을 동반하지 않은 자가면역간염 환자에서 간세포암종 검진의 필요성에 대해서는 추가 연구가 필요할 것으로 보이나, 간경변증이 있는 자가면역간염 환자는 간세포암종 고위험군으로 분류하여 간세포암종 감시 검사로 간 초음파 검사와 혈청 알파태아단백 검사를 6개월마다 정기적으로 시행해야 한다.³⁶⁷

자가면역간염 환자에서 장기간 면역억제제 사용은 간세포암종 이외에도 간의 암 위험을 높인다.^{351,358,368} 장기간 면역억제제 사용은 사이토카인 분비 장애 및 림프구 변화를 초래하여 궁극적으로 체내 종양 감시체계를 무너뜨리고 손상된 면역 체계는 세포자멸사, 암세포 증식 및 DNA 손상 복구 메커니즘 장애를 유발하여 종양 생성이 쉬운 환경을 만든다.³⁵¹ 국내에서는 보고된 바 없지만 스웨덴 전 국민 대상 연구에 따르면 전체 암 10년 누적 발생률은 일반인구집단에 비해 자가면역간염 환자에서 더 높고(13.6% vs. 9.1%), 간의 (extrahepatic) 암 또한 더 높았으며(11.2% vs. 8.9%), 간경변증이 동반된 경우 그 위험이 증가하였다.³⁶⁹ 또 다른 연구에서는 일반인구집단에 비해 자가면역간염 환자에서 10년 누적 발생률이 더 높은 암으로 대장암(1.6% vs. 0.8%), 폐암(1.9% vs. 0.9%), 비흑색종 피부암(4% vs. 2.3%) 및 혈액암(0.7% vs. 0.4%)을 제시하였고, 같은 암종이라도 면역억제제를 투약한 경우 면역억제제를 투약하지 않는 군에 비해 암 누적 발생률이 높았다.³⁵⁷ 따라서,

자가면역간염 환자들이 암 검진 표준 지침을 준수할 수 있도록 교육한다.

권고사항

1. 간경변증이 동반된 자가면역간염 환자에서 간세포암종 감시 검사를 시행한다. (A1)



권고사항 요약

Table 6. Recommendations of 2022 KASL clinical practice guideline for autoimmune hepatitis

권고사항	
진단	[진단]
	<ol style="list-style-type: none"> 1. 자가면역간염은 다른 원인에 의한 간손상을 배제하고, 혈액 검사 소견(증가된 혈청 AST, ALT 및/또는 IgG), 자가항체, 조직 소견 등을 종합하여 진단한다. (B1) 2. 자가면역간염이 의심되는 경우 ANA, SMA를 선별 검사로 시행한다. (B1) 임상적으로 필요한 경우, anti-LKM1, anti-LC1, anti-SLA, ANCA 등을 추가로 검사할 수 있다. (C1) 3. 자가면역간염은 개정 진단 점수 체계와 간소화 진단 점수 체계로 진단할 수 있다. (B2) 4. 자가면역간염 환자에서 담즙정체형 간기능 검사 이상이 동반된 경우에는 자가면역간염-원발담도담관염 중복증후군, 자가면역간염-원발경화담관염 중복증후군의 가능성을 고려하고 AMA와 담관 영상 검사를 시행한다. (C1)
	[비침습적 간섬유화 평가]
	<ol style="list-style-type: none"> 1. 자가면역간염 환자에서 간섬유화스캔은 진행된 간섬유화($\geq F3$) 또는 간경변증 진단에 유용할 수 있으며, 관해 유도치료를 받는 환자에서는 간의 염증이 호전된 후 간섬유화 스캔을 시행한다. (C2)
치료	[치료 목표 및 대상]
	<ol style="list-style-type: none"> 1. 자가면역간염 치료의 목표는 간의 염증 반응을 조절하여 관해를 달성함으로써 간질환의 진행 및 합병증 발생을 억제하는 것이다. (B1) 2. 활동성 자가면역간염은 면역억제치료를 해야 한다. (A1) 진행된 섬유화를 동반하지 않은 간염 활성도 지표(HAI) 4점 미만의 무증상 비활동성 환자에서 치료를 보류할 때에는 혈청학적 지표를 정기적으로 모니터링한다. (C1) 3. 자가면역간염 환자에서 치료 시작 후 정기적으로 혈청 아미노전이효소수치와 IgG를 측정하여 치료 반응을 평가한다. (B1)

권고사항

[1차 치료]

1. 자가면역간염의 1차 치료로 프레드니솔론과 아자티오프린 병합 투여 (A1) 혹은 프레드니솔론 단독 투여 (A2) 한다.
2. 자가면역간염 환자에서 완전 생화학 반응에 도달한 후에는 아자티오프린 단독 또는 관해를 유지할 수 있는 최소 용량의 프레드니솔론과 아자티오프린 병합요법으로 치료한다. (A1)
3. 급성 중증 자가면역간염 환자는 프레드니솔론(0.5-1 mg/kg/일) 단독치료를 시행해 볼 수 있으나 (C2), 치료 반응이 없거나 간성뇌증을 동반한 간부전이 발생한 경우 간이식을 고려한다. (C1)

[치료 종료]

1. 최소 2년간 완전 생화학 반응이 유지되는 자가면역간염 환자에서 치료 종료를 고려하며 (C1), 임상적으로 필요 시 치료 종료 결정 전 조직 검사를 추가로 시행할 수 있다. (C2)
2. 자가면역간염 환자에서 치료 중단 후 재발 시 기존 1차 치료를 재시작하고 (C1), 완전 생화학 반응에 도달하면 장기간의 유지치료를 고려할 수 있다. (C2)

[치료 전 평가 및 치료 중 모니터링]

1. 40세 이상 또는 골다공증 고위험인자가 있는 40세 미만의 자가면역간염 환자에서 글루코코티코이드 치료를 시작하기 전 혹은 시작 후 6개월 이내에 골절 위험도 또는 골밀도에 대하여 평가하고, 글루코코티코이드 치료를 지속하는 경우 골절 위험도에 따라 주기적인 추적 검사를 시행한다. (C1)
2. 자가면역간염 환자에서 바이러스간염 상태에 대하여 평가하고, A형간염 혹은 B형간염 항체가 없으면 예방접종을 시행한다. (B1)
3. 자가면역간염 환자에서 아자티오프린 치료를 하는 동안 주기적으로 혈구 검사를 시행하고 (B1), 아자티오프린 치료 시작 전 *NUDT15* 유전자형 검사 (B2) 및/또는 *TPMT* 유전자형 검사 (C2) 시행을 고려할 수 있다.

[2차 치료]

1. 자가면역간염의 1차 치료에 실패한 경우, 진단의 확실성과 약물 순응도를 우선 검토하고, 약물 불내성, 무반응, 불충분한 반응에 해당하면 2차 치료를 고려한다. (C1)
2. MMF 또는 tacrolimus를 자가면역간염 2차 치료제로 우선 고려하며 (C1), cyclosporine, 6-MP 및 6-TG도 고려할 수 있다. (C2)

[소아 자가면역간염의 치료]

1. 소아 자가면역간염 환자에서 1차 치료로 프레드니솔론과 아자티오프린을 병합하여 투여 한다. (B1)
2. 소아 자가면역간염 환자에서 완전 생화학 반응에 도달한 후에는 아자티오프린 단독 또는 관해를 유지할 수 있는 최소 용량의 프레드니솔론과 아자티오프린을 병합하여 치료한다. (B1)

권고사항

3. 소아 자가면역간염 환자에서 1차 치료 약제에 대한 무반응, 불충분한 치료 반응 또는 약물 불내성이 있는 경우 MMF (C1), cyclosporine (B2) 또는 tacrolimus (C2)를 2차 치료로 사용해 볼 수 있다.
4. 소아 자가면역간염 환자에서 최소 2-3년간 완전 생화학 반응이 유지되면 치료 종료를 고려하며 (C1), 종료 전 간조직 검사를 시행할 수 있다. (C2)

[특정 상황에서의 치료]

[임신]

1. 자가면역간염의 경과와 임신 중 다양할 수 있고, 출산 직후는 급성 악화 위험이 높은 시기이므로, 임신 중 및 출산 직후에는 면밀한 추적관찰을 고려한다. (C1)
2. 임신을 계획 중인 경우에는 자가면역간염이 1년 이상 잘 조절된 이후 고려한다. (C1)
3. 자가면역간염 환자에서 임신을 고려 중인 경우 MMF는 금기이나 (B1), 글루코코티코이드와 아자티오프린은 임신 기간 중 유지할 수 있다. (C1)

[자가면역간염 중복증후군]

1. 자가면역간염-원발담도담관염 중복증후군의 경우 면역억제치료(글루코코티코이드와 아자티오프린)와 UDCA를 병합하여 치료한다. (B1) 원발담도담관염이 주된 임상 양상인 경우 UDCA 치료 후 임상 경과에 따라 면역억제치료를 추가하는 순차치료를 고려할 수 있다. (C2)

[바이러스 간염을 동반한 자가면역간염]

1. 자가면역간염 환자가 면역억제요법 시 B형간염 재활성화 고위험군 또는 중등도 위험군에 속할 경우 예방적 항바이러스치료를 시행한다. (A1)

예후

1. 간경변증이 동반된 자가면역간염 환자에서 간세포암종 감시 검사를 시행한다. (A1)

참고문헌

1. Guyatt G, Oxman AD, Akl EA, Kunz R, Vist G, Brozek J, et al. GRADE guidelines: 1. Introduction-GRADE evidence profiles and summary of findings tables. *J Clin Epidemiol* 2011;64:383-394.
2. Balshem H, Helfand M, Schunemann HJ, Oxman AD, Kunz R, Brozek J, et al. GRADE guidelines: 3. Rating the quality of evidence. *J Clin Epidemiol* 2011;64:401-406.
3. Schunemann H, Brozek J, Guyatt G, Oxman A. GRADE Handbook. The GRADE Working Group web site, <https://gdt.gradepro.org/app/handbook/handbook.html#ftnt_ref1>. Accessed 4 Aug 2022.
4. Andrews J, Guyatt G, Oxman AD, Alderson P, Dahm P, Falck-Ytter Y, et al. GRADE guidelines: 14. Going from evidence to recommendations: the significance and presentation of recommendations. *J Clin Epidemiol* 2013;66:719-725.
5. Lv T, Li M, Zeng N, Zhang J, Li S, Chen S, et al. Systematic review and meta-analysis on the incidence and prevalence of autoimmune hepatitis in Asian, European, and American population. *J Gastroenterol Hepatol* 2019;34:1676-1684.
6. Kim BH, Choi HY, Ki M, Kim KA, Jang ES, Jeong SH. Population-based prevalence, incidence, and disease burden of autoimmune hepatitis in South Korea. *PLoS One* 2017;12:e0182391.
7. Gronbaek L, Vilstrup H, Jepsen P. Autoimmune hepatitis in Denmark: incidence, prevalence, prognosis, and causes of death. A nationwide registry-based cohort study. *J Hepatol* 2014;60:612-617.
8. Danielsson Borssen A, Marschall HU, Bergquist A, Rorsman F, Weiland O, Kechagias S, et al. Epidemiology and causes of death in a Swedish cohort of patients with autoimmune hepatitis. *Scand J Gastroenterol* 2017;52:1022-1028.
9. Lamba M, Ngu JH, Stedman CAM. Trends in incidence of autoimmune liver diseases and increasing incidence of autoimmune hepatitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2021;19:573-579.e1.
10. Gronbaek L, Otete H, Ban L, Crooks C, Card T, Jepsen P, et al. Incidence, prevalence and mortality of autoimmune hepatitis in England 1997-2015. A population-based cohort study. *Liver Int* 2020;40:1634-1644.
11. Tunio NA, Mansoor E, Sherif MZ, Cooper GS, Sclair SN, Cohen SM. Epidemiology of autoimmune hepatitis (AIH) in the United States between 2014 and 2019: a population-based national study. *J Clin Gastroenterol* 2021;55:903-910.
12. Tanaka A, Mori M, Matsumoto K, Ohira H, Tazuma S, Takikawa H. Increase trend in the prevalence and male-to-female ratio of primary biliary cholangitis, autoimmune hepatitis, and primary sclerosing cholangitis in Japan. *Hepatol Res* 2019;49:881-889.
13. Czaja AJ, Strettell MD, Thomson LJ, Santrach PJ, Moore SB, Donaldson PT, et al. Associations between alleles of the major histocompatibility complex and type 1 autoimmune hepatitis. *Hepatology* 1997;25:317-323.

14. Vazquez-Garcia MN, Alaez C, Olivo A, Debaz H, Perez-Luque E, Burguete A, et al. MHC class II sequences of susceptibility and protection in Mexicans with autoimmune hepatitis. *J Hepatol* 1998;28:985-990.
15. Oka S, Furukawa H, Yasunami M, Kawasaki A, Nakamura H, Nakamura M, et al. HLA-DRB1 and DQB1 alleles in Japanese type 1 autoimmune hepatitis: the predisposing role of the DR4/DR8 heterozygous genotype. *PLoS One* 2017;12: e0187325.
16. Lim YS, Oh HB, Choi SE, Kwon OJ, Heo YS, Lee HC, et al. Susceptibility to type 1 autoimmune hepatitis is associated with shared amino acid sequences at positions 70-74 of the HLA-DRB1 molecule. *J Hepatol* 2008;48:133-139.
17. Krawitt EL. Autoimmune hepatitis. *N Engl J Med* 2006;354:54-66.
18. Wang G, Tanaka A, Zhao H, Jia J, Ma X, Harada K, et al. The Asian Pacific Association for the Study of the Liver clinical practice guidance: the diagnosis and management of patients with autoimmune hepatitis. *Hepatol Int* 2021;15:223-257.
19. Jeong SH. Current epidemiology and clinical characteristics of autoimmune liver diseases in South Korea. *Clin Mol Hepatol* 2018;24:10-19.
20. European Association for the Study of the Liver. EASL clinical practice guidelines: autoimmune hepatitis. *J Hepatol* 2015;63:971-1004.
21. Mack CL, Adams D, Assis DN, Kerkar N, Manns MP, Mayo MJ, et al. Diagnosis and management of autoimmune hepatitis in adults and children: 2019 practice guidance and guidelines from the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology* 2020;72:671-722.
22. Feld JJ, Dinh H, Arenovich T, Marcus VA, Wanless IR, Heathcote EJ. Autoimmune hepatitis: effect of symptoms and cirrhosis on natural history and outcome. *Hepatology* 2005;42:53-62.
23. Muratori P, Fabbri A, Lalanne C, Lenzi M, Muratori L. Autoimmune liver disease and concomitant extrahepatic autoimmune disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2015; 27:1175-1179.
24. Muratori P, Lalanne C, Barbato E, Fabbri A, Cassani F, Lenzi M, et al. Features and progression of asymptomatic autoimmune hepatitis in Italy. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2016;14:139-146.
25. Stravitz RT, Lefkowitz JH, Fontana RJ, Gershwin ME, Leung PS, Sterling RK, et al. Autoimmune acute liver failure: proposed clinical and histological criteria. *Hepatology* 2011;53:517-526.
26. Fujiwara K, Fukuda Y, Yokosuka O. Precise histological evaluation of liver biopsy specimen is indispensable for diagnosis and treatment of acute-onset autoimmune hepatitis. *J Gastroenterol* 2008;43:951-958.
27. Yasui S, Fujiwara K, Yonemitsu Y, Oda S, Nakano M, Yokosuka O. Clinicopathological features of severe and fulminant forms of autoimmune hepatitis. *J Gastroenterol* 2011; 46:378-390.
28. Yasui S, Fujiwara K, Okitsu K, Yonemitsu Y, Ito H, Yokosuka O. Importance of

- computed tomography imaging features for the diagnosis of autoimmune acute liver failure. *Hepatol Res* 2012;42:42-50.
29. Bittermann T, Lewis JD, Levy C, Goldberg DS. Sociodemographic and georaphic differences in the US epidemiology of autoimmune hepatitis with and without cirrhosis. *Hepatology*. 2022 Jul 10. doi: 10.1002/hep.32653.
 30. Terziroli Beretta-Piccoli B, Mieli-Vergani G, Vergani D. Autoimmune hepatitis. *Cell Mol Immunol* 2022;19:158-176.
 31. Anand L, Choudhury A, Bihari C, Sharma BC, Kumar M, Maiwall R, et al. Flare of autoimmune hepatitis causing acute on chronic liver failure: diagnosis and response to corticosteroid therapy. *Hepatology* 2019;70:587-596.
 32. Mieli-Vergani G, Vergani D, Baumann U, Czubkowski P, Debray D, Dezsofi A, et al. Diagnosis and management of pediatric autoimmune liver disease: ESPGHAN hepatology committee position statement. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2018;66:345-360.
 33. Czaja AJ, Manns MP. The validity and importance of subtypes in autoimmune hepatitis: a point of view. *Am J Gastroenterol* 1995;90:1206-1211.
 34. Kim BH, Kim YJ, Jeong SH, Tak WY, Ahn SH, Lee YJ, et al. Clinical features of autoimmune hepatitis and comparison of two diagnostic criteria in Korea: a nationwide, multicenter study. *J Gastroenterol Hepatol* 2013;28:128-134.
 35. Chung DL, Seo JK, Yang HR, Ko JS, Park SH. Clinical characteristics, histology and prognosis of autoimmune hepatitis in Korean children. *Korean J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2004;7:186-196.
 36. Katsumi T, Ueno Y. Epidemiology and surveillance of autoimmune hepatitis in Asia. *Liver Int* 2022;42:2015-2022.
 37. Jimenez-Rivera C, Ling SC, Ahmed N, Yap J, Aglipay M, Barrowman N, et al. Incidence and characteristics of autoimmune hepatitis. *Pediatrics* 2015;136:e1237-e1248.
 38. Lee WS, Lum SH, Lim CB, Chong SY, Khoh KM, Ng RT, et al. Characteristics and outcome of autoimmune liver disease in Asian children. *Hepatol Int* 2015;9:292-302.
 39. Homberg JC, Abuaf N, Bernard O, Islam S, Alvarez F, Khalil SH, et al. Chronic active hepatitis associated with antiliver/kidney microsome antibody type 1: a second type of "autoimmune" hepatitis. *Hepatology* 1987;7:1333-1339.
 40. Muratori P, Lalané C, Fabbri A, Cassani F, Lenzi M, Muratori L. Type 1 and type 2 autoimmune hepatitis in adults share the same clinical phenotype. *Aliment Pharmacol Ther* 2015;41:1281-1287.
 41. Gregorio GV, Portmann B, Reid F, Donaldson PT, Doherty DG, McCartney M, et al. Autoimmune hepatitis in childhood: a 20-year experience. *Hepatology* 1997;25:541-547.
 42. Abu Faddan NH, Abdel-Baky L, Aly SA, Rashed HA. Clinico-laboratory study on children with auto-immune hepatitis in upper Egypt. *Arab J Gastroenterol* 2011;12:178-183.
 43. Nares-Cisneros J, Jaramillo-Rodriguez Y. Autoimmune hepatitis in children:

- progression of 20 cases in northern Mexico. *Rev Gastroenterol Mex* 2014;79:238-243.
44. Czaja AJ. Behavior and significance of autoantibodies in type 1 autoimmune hepatitis. *J Hepatol* 1999;30:394-401.
45. Minaga K, Watanabe T, Chung H, Kudo M. Autoimmune hepatitis and IgG4-related disease. *World J Gastroenterol* 2019;25:2308-2314.
46. Gassert DJ, Garcia H, Tanaka K, Reinus JF. Corticosteroid-responsive cryptogenic chronic hepatitis: evidence for seronegative autoimmune hepatitis. *Dig Dis Sci* 2007;52:2433-2437.
47. Wang QX, Jiang WJ, Miao Q, Xiao X, Zhang HY, Huang SS, et al. Clinical and histological features of autoantibody-negative autoimmune hepatitis in Chinese patients: a single center experience. *J Dig Dis* 2013;14:175-180.
48. Czaja AJ. Autoantibody-negative autoimmune hepatitis. *Dig Dis Sci* 2012;57:610-624.
49. Boberg KM, Chapman RW, Hirschfield GM, Lohse AW, Manns MP, Schrupf E, et al. Overlap syndromes: the international autoimmune hepatitis group (IAIHG) position statement on a controversial issue. *J Hepatol* 2011;54:374-385.
50. Park Y, Cho Y, Cho EJ, Kim YJ. Retrospective analysis of autoimmune hepatitis-primary biliary cirrhosis overlap syndrome in Korea: characteristics, treatments, and outcomes. *Clin Mol Hepatol* 2015;21:150-157.
51. Trivedi PJ, Hirschfield GM. Review article: overlap syndromes and autoimmune liver disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2012;36:517-533.
52. O'Brien C, Joshi S, Feld JJ, Guindi M, Dienes HP, Heathcote EJ. Long-term follow-up of antimitochondrial antibody-positive autoimmune hepatitis. *Hepatology* 2008;48:550-556.
53. Poupon R, Chazouilleres O, Corpechot C, Chretien Y. Development of autoimmune hepatitis in patients with typical primary biliary cirrhosis. *Hepatology* 2006;44:85-90.
54. Czaja AJ. Diagnosis and management of the overlap syndromes of autoimmune hepatitis. *Can J Gastroenterol* 2013;27:417-423.
55. Abdalian R, Dhar P, Jhaveri K, Haider M, Guindi M, Heathcote EJ. Prevalence of sclerosing cholangitis in adults with autoimmune hepatitis: evaluating the role of routine magnetic resonance imaging. *Hepatology* 2008;47:949-957.
56. Bittencourt PL, Farias AQ, Porta G, Cancado EL, Miura I, Pugliese R, et al. Frequency of concurrent autoimmune disorders in patients with autoimmune hepatitis: effect of age, gender, and genetic background. *J Clin Gastroenterol* 2008;42:300-305.
57. Efe C, Wahlin S, Ozaslan E, Berlot AH, Purnak T, Muratori L, et al. Autoimmune hepatitis/primary biliary cirrhosis overlap syndrome and associated extrahepatic autoimmune diseases. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2012;24:531-534.
58. Wong GW, Yeong T, Lawrence D, Yeoman AD, Verma S, Heneghan MA. Concurrent extrahepatic autoimmunity in autoimmune hepatitis: implications for diagnosis, clinical course and long-term outcomes. *Liver Int* 2017;37:449-457.
59. Sahebjam F, Vierling JM. Autoimmune hepatitis. *Front Med* 2015;9:187-219.

60. Czaja AJ, Carpenter HA. Distinctive clinical phenotype and treatment outcome of type 1 autoimmune hepatitis in the elderly. *Hepatology* 2006;43:532-538.
61. Fogel R, Comerford M, Chilukuri P, Orman E, Chalasani N, Lammert C. Extrahepatic autoimmune diseases are prevalent in autoimmune hepatitis patients and their first-degree relatives: survey study. *Interact J Med Res* 2018;7:e18.
62. Zeng Q, Zhao L, Wang C, Gao M, Han X, Chen C, et al. Relationship between autoimmune liver disease and autoimmune thyroid disease: a cross-sectional study. *Scand J Gastroenterol* 2020;55:216-221.
63. Adiga A, Nugent K. Lupus hepatitis and autoimmune hepatitis (lupoid hepatitis). *Am J Med Sci* 2017;353:329-335.
64. Kofman S, Johnson GC, Zimmerman HJ. Apparent hepatic dysfunction in lupus erythematosus. *AMA Arch Intern Med* 1955;95:669-676.
65. Efe C, Purnak T, Ozaslan E, Ozbalkan Z, Karaaslan Y, Altiparmak E, et al. Autoimmune liver disease in patients with systemic lupus erythematosus: a retrospective analysis of 147 cases. *Scand J Gastroenterol* 2011;46:732-737.
66. Runyon BA, LaBrecque DR, Anuras S. The spectrum of liver disease in systemic lupus erythematosus. Report of 33 histologically-proved cases and review of the literature. *Am J Med* 1980;69:187-194.
67. Lim DH, Kim YG, Lee D, Min Ahn S, Hong S, Lee CK, et al. Immunoglobulin G levels as a prognostic factor for autoimmune hepatitis combined with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2016;68:995-1002.
68. Selmi C, Generali E, Gershwin ME. Rheumatic manifestations in autoimmune liver disease. *Rheum Dis Clin North Am* 2018;44:65-87.
69. Cristanssón J. Corneal changes in a case of hepatitis. *Acta Ophthalmol (Copenh)* 1954;32:161-164.
70. Karp JK, Akpek EK, Anders RA. Autoimmune hepatitis in patients with primary Sjogren's syndrome: a series of two-hundred and two patients. *Int J Clin Exp Pathol* 2010;3:582-586.
71. Wong GW, Heneghan MA. Association of extrahepatic manifestations with autoimmune hepatitis. *Dig Dis* 2015;33(Suppl 2):25-35.
72. DeFilippis EM, Kumar S. Clinical presentation and outcomes of autoimmune hepatitis in inflammatory bowel disease. *Dig Dis Sci* 2015;60:2873-2880.
73. Perdigoto R, Carpenter HA, Czaja AJ. Frequency and significance of chronic ulcerative colitis in severe corticosteroid-treated autoimmune hepatitis. *J Hepatol* 1992;14:325-331.
74. Saich R, Chapman R. Primary sclerosing cholangitis, autoimmune hepatitis and overlap syndromes in inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol* 2008;14:331-337.
75. Liberal R, Grant CR, Mieli-Vergani G, Vergani D. Autoimmune hepatitis: a comprehensive review. *J Autoimmun* 2013;41:126-139.
76. Cacao G, Santos E, Martins Silva A. Concurrent autoimmune hepatitis in multiple

- sclerosis. *Mult Scler* 2018;24:350-353.
77. de Seze J, Canva-Delcambre V, Fajardy I, Delalande S, Stojkovic T, Godet E, et al. Autoimmune hepatitis and multiple sclerosis: a coincidental association? *Mult Scler* 2005;11:691-693.
78. Lim K, Park JG. Diagnostic approach to autoimmune hepatitis. *Korean J Med* 2022;97:33-41.
79. Tanaka A. Autoimmune hepatitis: 2019 update. *Gut Liver* 2020;14:430-438.
80. Zachou K, Muratori P, Koukoulis GK, Granito A, Gatselis N, Fabbri A, et al. Review article: autoimmune hepatitis - current management and challenges. *Aliment Pharmacol Ther* 2013;38:887-913.
81. Hennes EM, Zeniya M, Czaja AJ, Pares A, Dalekos GN, Krawitt EL, et al. Simplified criteria for the diagnosis of autoimmune hepatitis. *Hepatology* 2008;48:169-176.
82. Laschtowitz A, Zachou K, Lygoura V, Pape S, Derben F, Jaeckel E, et al. Histological activity despite normal ALT and IgG serum levels in patients with autoimmune hepatitis and cirrhosis. *JHEP Rep* 2021;3:100321.
83. Joshita S, Yoshizawa K, Umemura T, Ohira H, Takahashi A, Harada K, et al. Clinical features of autoimmune hepatitis with acute presentation: a Japanese nationwide survey. *J Gastroenterol* 2018;53:1079-1088.
84. Bjornsson E, Talwalkar J, Treeprasertsuk S, Neuhauser M, Lindor K. Patients with typical laboratory features of autoimmune hepatitis rarely need a liver biopsy for diagnosis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2011;9:57-63.
85. Terziroli Beretta-Piccoli B, Mieli-Vergani G, Vergani D. Autoimmune hepatitis: serum autoantibodies in clinical practice. *Clin Rev Allergy Immunol* 2022;63:124-137.
86. Terziroli Beretta-Piccoli B, Mieli-Vergani G, Vergani D. The clinical usage and definition of autoantibodies in immune-mediated liver disease: a comprehensive overview. *J Autoimmun* 2018;95:144-158.
87. Wies I, Brunner S, Henninger J, Herkel J, Kanzler S, Meyer zum Buschenfelde KH, et al. Identification of target antigen for SLA/LP autoantibodies in autoimmune hepatitis. *Lancet* 2000;355:1510-1515.
88. Zachou K, Rigopoulou E, Dalekos GN. Autoantibodies and autoantigens in autoimmune hepatitis: important tools in clinical practice and to study pathogenesis of the disease. *J Autoimmune Dis* 2004;1:2.
89. Targan SR, Landers C, Vidrich A, Czaja AJ. High-titer antineutrophil cytoplasmic antibodies in type-1 autoimmune hepatitis. *Gastroenterology* 1995;108:1159-1166.
90. Farias AQ, Goncalves LL, Bittencourt PL, De Melo ES, Abrantes-Lemos CP, Porta G, et al. Applicability of the IAIHG scoring system to the diagnosis of antimitochondrial/anti-M2 seropositive variant form of autoimmune hepatitis. *J Gastroenterol Hepatol* 2006;21:887-893.
91. Alvarez F, Berg PA, Bianchi FB, Bianchi L, Burroughs AK, Cancado EL, et al. International autoimmune hepatitis group report: review of criteria for diagnosis of autoimmune hepatitis. *J Hepatol* 1999;31:929-938.

92. Balitzer D, Shafizadeh N, Peters MG, Ferrell LD, Alshak N, Kakar S. Autoimmune hepatitis: review of histologic features included in the simplified criteria proposed by the international autoimmune hepatitis group and proposal for new histologic criteria. *Mod Pathol* 2017;30:773-783.
93. Lohse AW, Sebode M, Bhathal PS, Clouston AD, Dienes HP, Jain D, et al. Consensus recommendations for histological criteria of autoimmune hepatitis from the international AIH pathology group: results of a workshop on AIH histology hosted by the European reference network on hepatological diseases and the European Society of Pathology: results of a workshop on AIH histology hosted by the European reference network on hepatological diseases and the European Society of Pathology. *Liver Int* 2022;42:1058-1069.
94. de Boer YS, van Nieuwkerk CM, Witte BI, Mulder CJ, Bouma G, Bloemena E. Assessment of the histopathological key features in autoimmune hepatitis. *Histopathology* 2015;66:351-362.
95. Nguyen Canh H, Harada K, Ouchi H, Sato Y, Tsuneyama K, Kage M, et al. Acute presentation of autoimmune hepatitis: a multicentre study with detailed histological evaluation in a large cohort of patients. *J Clin Pathol* 2017;70:961-969.
96. Miyake Y, Iwasaki Y, Kobashi H, Yasunaka T, Ikeda F, Takaki A, et al. Autoimmune hepatitis with acute presentation in Japan. *Dig Liver Dis* 2010;42:51-54.
97. Guido M, Rugge M. Liver biopsy sampling in chronic viral hepatitis. *Semin Liver Dis* 2004;24:89-97.
98. Colloredo G, Guido M, Sonzogni A, Leandro G. Impact of liver biopsy size on histological evaluation of chronic viral hepatitis: the smaller the sample, the milder the disease. *J Hepatol* 2003;39:239-244.
99. Palmer T, Georgiades I, Treanor D, Wright A, Shah M, Khosla R, et al. Improved tissue sections for medical liver biopsies: a comparison of 16 vs 18 g biopsy needles using digital pathology. *J Clin Pathol* 2014;67:415-419.
100. Johnson PJ, McFarlane IG. Meeting report: international autoimmune hepatitis group. *Hepatology* 1993;18:998-1005.
101. Czaja AJ. Performance parameters of the diagnostic scoring systems for autoimmune hepatitis. *Hepatology* 2008;48:1540-1548.
102. Miyake Y, Iwasaki Y, Kobashi H, Yasunaka T, Ikeda F, Takaki A, et al. Clinical features of autoimmune hepatitis diagnosed based on simplified criteria of the international autoimmune hepatitis group. *Dig Liver Dis* 2010;42:210-215.
103. Lee YN, Kim YS, Kim SG, Lim JH, Jeong SW, Jang JY, et al. Diagnostic value and utility of the simplified international autoimmune hepatitis group (IAIHG) criteria for autoimmune hepatitis in Korea. *Korean J Med* 2011;81:340-350.
104. Arcos-Machancoses JV, Molera Busoms C, Julio Tatis E, Victoria Bovo M, Quintero Bernabeu J, Juamperez Goni J, et al. Accuracy of the 2008 simplified criteria for the diagnosis of autoimmune hepatitis in children. *Pediatr Gastroenterol Hepatol Nutr* 2018;21:118-126.

105. Kuiper EM, Zondervan PE, van Buuren HR. Paris criteria are effective in diagnosis of primary biliary cirrhosis and autoimmune hepatitis overlap syndrome. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2010;8:530-534.
106. Chazouilleres O, Wendum D, Serfaty L, Montembault S, Rosmorduc O, Poupon R. Primary biliary cirrhosis-autoimmune hepatitis overlap syndrome: clinical features and response to therapy. *Hepatology* 1998;28:296-301.
107. Kim MS, Kim YS, Kim SG, Byun JM, Yoon LY, Han DH, et al. The clinical significance of simplified scoring criteria as a diagnostic tool for overlap syndrome in Korea. *Korean J Med* 2013;84:211-220.
108. Czaja AJ. Cholestatic phenotypes of autoimmune hepatitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2014;12:1430-1438.
109. Kaya M, Angulo P, Lindor KD. Overlap of autoimmune hepatitis and primary sclerosing cholangitis: an evaluation of a modified scoring system. *J Hepatol* 2000;33:537-542.
110. Bjornsson E, Talwalkar J, Treeprasertsuk S, Kamath PS, Takahashi N, Sanderson S, et al. Drug-induced autoimmune hepatitis: clinical characteristics and prognosis. *Hepatology* 2010;51:2040-2048.
111. Castiella A, Lucena MI, Zapata EM, Otazua P, Andrade RJ. Drug-induced autoimmune-like hepatitis: a diagnostic challenge. *Dig Dis Sci* 2011;56:2501-2502; author reply 2502-2503.
112. Licata A, Maida M, Cabibi D, Butera G, Macaluso FS, Alessi N, et al. Clinical features and outcomes of patients with drug-induced autoimmune hepatitis: a retrospective cohort study. *Dig Liver Dis* 2014;46:1116-1120.
113. deLemos AS, Foureau DM, Jacobs C, Ahrens W, Russo MW, Bonkovsky HL. Drug-induced liver injury with autoimmune features. *Semin Liver Dis* 2014;34:194-204.
114. Hisamochi A, Kage M, Ide T, Arinaga-Hino T, Amano K, Kuwahara R, et al. An analysis of drug-induced liver injury, which showed histological findings similar to autoimmune hepatitis. *J Gastroenterol* 2016;51:597-607.
115. Liu ZX, Kaplowitz N. Immune-mediated drug-induced liver disease. *Clin Liver Dis* 2002;6:755-774.
116. de Boer YS, Kosinski AS, Urban TJ, Zhao Z, Long N, Chalasani N, et al. Features of autoimmune hepatitis in patients with drug-induced liver injury. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2017;15:103-112.e2.
117. Nishida N, Kudo M. Liver damage related to immune checkpoint inhibitors. *Hepatol Int* 2019;13:248-252.
118. Andrade RJ, Lucena MI, Fernandez MC, Pelaez G, Pachkoria K, Garcia-Ruiz E, et al. Drug-induced liver injury: an analysis of 461 incidences submitted to the Spanish registry over a 10-year period. *Gastroenterology* 2005;129:512-521.
119. Robles-Diaz M, Lucena MI, Kaplowitz N, Stephens C, Medina-Caliz I, Gonzalez-Jimenez A, et al. Use of Hy's law and a new composite algorithm to predict acute liver failure in patients with drug-induced liver injury. *Gastroenterology* 2014;147:109-118.e5.

120. Czaja AJ. Drug-induced autoimmune-like hepatitis. *Dig Dis Sci* 2011;56:958-976.
121. Fontana RJ, Hayashi PH, Gu J, Reddy KR, Barnhart H, Watkins PB, et al. Idiosyncratic drug-induced liver injury is associated with substantial morbidity and mortality within 6 months from onset. *Gastroenterology* 2014;147:96-108.e4.
122. Ngo Y, Munteanu M, Messous D, Charlotte F, Imbert-Bismut F, Thabut D, et al. A prospective analysis of the prognostic value of biomarkers (FibroTest) in patients with chronic hepatitis C. *Clin Chem* 2006;52:1887-1896.
123. Poynard T, Ngo Y, Perazzo H, Munteanu M, Lebray P, Moussalli J, et al. Prognostic value of liver fibrosis biomarkers: a meta-analysis. *Gastroenterol Hepatol (N Y)* 2011;7:445-454.
124. Poynard T, de Ledinghen V, Zarski JP, Stanciu C, Munteanu M, Vergniol J, et al. Relative performances of FibroTest, Fibroscan, and biopsy for the assessment of the stage of liver fibrosis in patients with chronic hepatitis C: a step toward the truth in the absence of a gold standard. *J Hepatol* 2012;56:541-548.
125. Wai CT, Greenson JK, Fontana RJ, Kalbfleisch JD, Marrero JA, Conjeevaram HS, et al. A simple noninvasive index can predict both significant fibrosis and cirrhosis in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology* 2003;38:518-526.
126. Sterling RK, Lissen E, Clumeck N, Sola R, Correa MC, Montaner J, et al. Development of a simple noninvasive index to predict significant fibrosis in patients with HIV/HCV coinfection. *Hepatology* 2006;43:1317-1325.
127. Shah AG, Lydecker A, Murray K, Tetri BN, Contos MJ, Sanyal AJ, et al. Comparison of noninvasive markers of fibrosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2009;7:1104-1112.
128. Parkes J, Roderick P, Harris S, Day C, Mutimer D, Collier J, et al. Enhanced liver fibrosis test can predict clinical outcomes in patients with chronic liver disease. *Gut* 2010;59:1245-1251.
129. Parkes J, Guha IN, Roderick P, Harris S, Cross R, Manos MM, et al. Enhanced liver fibrosis (ELF) test accurately identifies liver fibrosis in patients with chronic hepatitis C. *J Viral Hepat* 2011;18:23-31.
130. Wu S, Yang Z, Zhou J, Zeng N, He Z, Zhan S, et al. Systematic review: diagnostic accuracy of non-invasive tests for staging liver fibrosis in autoimmune hepatitis. *Hepatol Int* 2019;13:91-101.
131. Shirabe K, Bekki Y, Gantumur D, Araki K, Ishii N, Kuno A, et al. Mac-2 binding protein glycan isomer (M2BPGi) is a new serum biomarker for assessing liver fibrosis: more than a biomarker of liver fibrosis. *J Gastroenterol* 2018;53:819-826.
132. Migita K, Horai Y, Kozuru H, Koga T, Abiru S, Yamasaki K, et al. Serum cytokine profiles and Mac-2 binding protein glycosylation isomer (M2BPGi) level in patients with autoimmune hepatitis. *Medicine (Baltimore)* 2018;97:e13450.
133. Mahmud N, Doshi SD, Forde KA, Khungar V. Transient elastography reliably estimates liver fibrosis in autoimmune hepatitis. *Clin Exp Hepatol* 2019;5:244-249.
134. Hartl J, Denzer U, Ehlken H, Zenouzi R, Peiseler M, Sebode M, et al. Transient

- elastography in autoimmune hepatitis: timing determines the impact of inflammation and fibrosis. *J Hepatol* 2016;65:769-775.
135. Hartl J, Ehlken H, Sebode M, Peiseler M, Krech T, Zenouzi R, et al. Usefulness of biochemical remission and transient elastography in monitoring disease course in autoimmune hepatitis. *J Hepatol* 2018;68:754-763.
136. Xu Q, Sheng L, Bao H, Chen X, Guo C, Li H, et al. Evaluation of transient elastography in assessing liver fibrosis in patients with autoimmune hepatitis. *J Gastroenterol Hepatol* 2017;32:639-644.
137. Guo L, Zheng L, Hu L, Zhou H, Yu L, Liang W. Transient elastography (FibroScan) performs better than non-invasive markers in assessing liver fibrosis and cirrhosis in autoimmune hepatitis patients. *Med Sci Monit* 2017;23:5106-5112.
138. Zeng J, Huang ZP, Zheng J, Wu T, Zheng RQ. Non-invasive assessment of liver fibrosis using two-dimensional shear wave elastography in patients with autoimmune liver diseases. *World J Gastroenterol* 2017;23:4839-4846.
139. Li C, Dhyani M, Bhan AK, Grajo JR, Pratt DS, Gee MS, et al. Diagnostic performance of shear wave elastography in patients with autoimmune liver disease. *J Ultrasound Med* 2019;38:103-111.
140. Xing X, Yan Y, Shen Y, Xue M, Wang X, Luo X, et al. Liver fibrosis with two-dimensional shear-wave elastography in patients with autoimmune hepatitis. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* 2020;14:631-638.
141. Park DW, Lee YJ, Chang W, Park JH, Lee KH, Kim YH, et al. Diagnostic performance of a point shear wave elastography (pSWE) for hepatic fibrosis in patients with autoimmune liver disease. *PLoS One* 2019;14:e0212771.
142. Park CC, Nguyen P, Hernandez C, Bettencourt R, Ramirez K, Fortney L, et al. Magnetic resonance elastography vs transient elastography in detection of fibrosis and noninvasive measurement of steatosis in patients with biopsy-proven nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology* 2017;152:598-607.e2.
143. Wang J, Malik N, Yin M, Smyrk TC, Czaja AJ, Ehman RL, et al. Magnetic resonance elastography is accurate in detecting advanced fibrosis in autoimmune hepatitis. *World J Gastroenterol* 2017;23:859-868.
144. Montano Loza AJ, Czaja AJ. Current therapy for autoimmune hepatitis. *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol* 2007;4:202-214.
145. Manns MP, Czaja AJ, Gorham JD, Krawitt EL, Mieli-Vergani G, Vergani D, et al. Diagnosis and management of autoimmune hepatitis. *Hepatology* 2010;51:2193-2213.
146. Montano-Loza AJ, Carpenter HA, Czaja AJ. Improving the end point of corticosteroid therapy in type 1 autoimmune hepatitis to reduce the frequency of relapse. *Am J Gastroenterol* 2007;102:1005-1012.
147. Miyake Y, Iwasaki Y, Terada R, Okamoto R, Ikeda H, Makino Y, et al. Persistent elevation of serum alanine aminotransferase levels leads to poor survival and hepatocellular carcinoma development in type 1 autoimmune hepatitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2006;24:1197-1205.

148. Hoeroldt B, McFarlane E, Dube A, Basumani P, Karajeh M, Campbell MJ, et al. Long-term outcomes of patients with autoimmune hepatitis managed at a nontransplant center. *Gastroenterology* 2011;140:1980-1989.
149. Dhaliwal HK, Hoeroldt BS, Dube AK, McFarlane E, Underwood JC, Karajeh MA, et al. Long-term prognostic significance of persisting histological activity despite biochemical remission in autoimmune hepatitis. *Am J Gastroenterol* 2015;110:993-999.
150. Pape S, Snijders RJALM, Gevers TJG, Chazouilleres O, Dalekos GN, Hirschfield GM, et al. Systematic review of response criteria and endpoints in autoimmune hepatitis by the international autoimmune hepatitis group. *J Hepatol* 2022;76:841-849.
151. Muratori L, Muratori P, Lanzoni G, Ferri S, Lenzi M. Application of the 2010 American Association for the Study of Liver Diseases criteria of remission to a cohort of Italian patients with autoimmune hepatitis. *Hepatology* 2010;52:1857; author reply 1857-1858.
152. Verma S, Gunuwan B, Mendler M, Govindrajan S, Redeker A. Factors predicting relapse and poor outcome in type I autoimmune hepatitis: role of cirrhosis development, patterns of transaminases during remission and plasma cell activity in the liver biopsy. *Am J Gastroenterol* 2004;99:1510-1516.
153. Luth S, Herkel J, Kanzler S, Frenzel C, Galle PR, Dienes HP, et al. Serologic markers compared with liver biopsy for monitoring disease activity in autoimmune hepatitis. *J Clin Gastroenterol* 2008;42:926-930.
154. Cook GC, Mulligan R, Sherlock S. Controlled prospective trial of corticosteroid therapy in active chronic hepatitis. *Q J Med* 1971;40:159-185.
155. Soloway RD, Summerskill WH, Baggenstoss AH, Geall MG, Gitnick GL, Elveback IR, et al. Clinical, biochemical, and histological remission of severe chronic active liver disease: a controlled study of treatments and early prognosis. *Gastroenterology* 1972;63:820-833.
156. Murray-Lyon IM, Stern RB, Williams R. Controlled trial of prednisone and azathioprine in active chronic hepatitis. *Lancet* 1973;1:735-737.
157. Summerskill WH, Korman MG, Ammon HV, Baggenstoss AH. Prednisone for chronic active liver disease: dose titration, standard dose, and combination with azathioprine compared. *Gut* 1975;16:876-883.
158. Tage-Jensen U, Schlichting P, Aldershvile J, Andersen P, Dietrichson O, Hardt F, et al. Azathioprine versus prednisone in non-alcoholic chronic liver disease (CLD). Relation to a serological classification. *Liver* 1982;2:95-103.
159. Czaja AJ. Features and consequences of untreated type 1 autoimmune hepatitis. *Liver Int* 2009;29:816-823.
160. Kogan J, Safadi R, Ashur Y, Shouval D, Ilan Y. Prognosis of symptomatic versus asymptomatic autoimmune hepatitis: a study of 68 patients. *J Clin Gastroenterol* 2002;35:75-81.
161. Gordon V, Adhikary R, Appleby V, Das D, Day J, Delahooke T, et al. Treatment and

- outcome of autoimmune hepatitis (AIH): audit of 28 UK centres. *Liver Int* 2022;42: 1571-1584.
162. Schramm C, Weiler-Normann C, Wiegard C, Hellweg S, Muller S, Lohse AW. Treatment response in patients with autoimmune hepatitis. *Hepatology* 2010;52:2247-2248.
163. Lamers MM, van Oijen MG, Pronk M, Drenth JP. Treatment options for autoimmune hepatitis: a systematic review of randomized controlled trials. *J Hepatol* 2010;53:191-198.
164. Purnak T, Efe C, Kav T, Wahlin S, Ozaslan E. Treatment response and outcome with two different prednisolone regimens in autoimmune hepatitis. *Dig Dis Sci* 2017;62: 2900-2907.
165. Pape S, Gevers TJG, Belias M, Mustafajev IF, Vrolijk JM, van Hoek B, et al. Predniso(lo)ne dosage and chance of remission in patients with autoimmune hepatitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2019;17:2068-2075. e2.
166. Zhang C, Wu SS, Dong XQ, Wu Z, Zhao H, Wang GQ. The efficacy and safety of different doses of glucocorticoid for autoimmune hepatitis: a systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)* 2019;98:e18313.
167. Lohse AW, Mieli-Vergani G. Autoimmune hepatitis. *J Hepatol* 2011;55:171-182.
168. Relling MV, Schwab M, Whirl-Carrillo M, Suarez-Kurtz G, Pui CH, Stein CM, et al. Clinical pharmacogenetics implementation consortium guideline for thiopurine dosing based on TPMT and NUDT15 genotypes: 2018 update. *Clin Pharmacol Ther* 2019;105:1095-1105.
169. Stellon AJ, Hegarty JE, Portmann B, Williams R. Randomised controlled trial of azathioprine withdrawal in autoimmune chronic active hepatitis. *Lancet* 1985;1:668-670.
170. Stellon AJ, Keating JJ, Johnson PJ, McFarlane IG, Williams R. Maintenance of remission in autoimmune chronic active hepatitis with azathioprine after corticosteroid withdrawal. *Hepatology* 1988;8:781-784.
171. Stern RB, Wilkinson SP, Howorth PJ, Williams R. Controlled trial of synthetic D-penicillamine and prednisone in maintenance therapy for active chronic hepatitis. *Gut* 1977;18:19-22.
172. Johnson PJ, McFarlane IG, Williams R. Azathioprine for long-term maintenance of remission in autoimmune hepatitis. *N Engl J Med* 1995;333:958-963.
173. Heneghan MA, Allan ML, Bornstein JD, Muir AJ, Tendler DA. Utility of thiopurine methyltransferase genotyping and phenotyping, and measurement of azathioprine metabolites in the management of patients with autoimmune hepatitis. *J Hepatol* 2006;45:584-591.
174. Czaja AJ, Carpenter HA. Thiopurine methyltransferase deficiency and azathioprine intolerance in autoimmune hepatitis. *Dig Dis Sci* 2006;51:968-975.
175. Czaja AJ. Safety issues in the management of autoimmune hepatitis. *Expert Opin Drug Saf* 2008;7:319-333.

176. Manns MP, Woynarowski M, Kreisel W, Lurie Y, Rust C, Zuckerman E, et al. Budesonide induces remission more effectively than prednisone in a controlled trial of patients with autoimmune hepatitis. *Gastroenterology* 2010;139:1198-1206.
177. Czaja AJ, Lindor KD. Failure of budesonide in a pilot study of treatment-dependent autoimmune hepatitis. *Gastroenterology* 2000;119:1312-1316.
178. Manns MP, Jaeckel E, Taubert R. Budesonide in autoimmune hepatitis: the right drug at the right time for the right patient. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2018;16:186-189.
179. Peiseler M, Liebscher T, Sebode M, Zenouzi R, Hartl J, Ehlken H, et al. Efficacy and limitations of budesonide as a second-line treatment for patients with autoimmune hepatitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2018;16:260-267.e1.
180. Geier A, Gartung C, Dietrich CG, Wasmuth HE, Reinartz P, Matern S. Side effects of budesonide in liver cirrhosis due to chronic autoimmune hepatitis: influence of hepatic metabolism versus portosystemic shunts on a patient complicated with HCC. *World J Gastroenterol* 2003;9:2681-2685.
181. Efe C, Ozaslan E, Kav T, Purnak T, Shorbagi A, Ozkayar O, et al. Liver fibrosis may reduce the efficacy of budesonide in the treatment of autoimmune hepatitis and overlap syndrome. *Autoimmun Rev* 2012;11:330-334.
182. Zachou K, Gatselis NK, Arvaniti P, Gabeta S, Rigopoulou EI, Koukoulis GK, et al. A real-world study focused on the long-term efficacy of mycophenolate mofetil as first-line treatment of autoimmune hepatitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2016;43:1035-1047.
183. Yu ZJ, Zhang LL, Huang TT, Zhu JS, He ZB. Comparison of mycophenolate mofetil with standard treatment for autoimmune hepatitis: a meta-analysis. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2019;31:873-877.
184. Yeoman AD, Westbrook RH, Zen Y, Maninchedda P, Portmann BC, Devlin J, et al. Early predictors of corticosteroid treatment failure in icteric presentations of autoimmune hepatitis. *Hepatology* 2011;53:926-934.
185. Czaja AJ. Corticosteroids or not in severe acute or fulminant autoimmune hepatitis: therapeutic brinkmanship and the point beyond salvation. *Liver Transpl* 2007;13:953-955.
186. Rahim MN, Liberal R, Miquel R, Heaton ND, Heneghan MA. Acute severe autoimmune hepatitis: corticosteroids or liver transplantation? *Liver Transpl* 2019;25:946-959.
187. Ichai P, Duclos-Vallee JC, Guettier C, Hamida SB, Antonini T, Delvart V, et al. Usefulness of corticosteroids for the treatment of severe and fulminant forms of autoimmune hepatitis. *Liver Transpl* 2007;13:996-1003.
188. Yeoman AD, Westbrook RH, Zen Y, Bernal W, Al-Chalabi T, Wendon JA, et al. Prognosis of acute severe autoimmune hepatitis (AS-AIH): the role of corticosteroids in modifying outcome. *J Hepatol* 2014;61:876-882.
189. Zachou K, Arvaniti P, Azariadis K, Lygoura V, Gatselis NK, Lyberopoulou A, et al. Prompt initiation of high-dose i.v. corticosteroids seems to prevent progression to liver failure in patients with original acute severe autoimmune hepatitis. *Hepatol Res*

- 2019;49:96-104.
190. Karkhanis J, Verna EC, Chang MS, Stravitz RT, Schilsky M, Lee WM, et al. Steroid use in acute liver failure. *Hepatology* 2014;59:612-621.
191. Czaja AJ. Acute and acute severe (fulminant) autoimmune hepatitis. *Dig Dis Sci* 2013;58:897-914.
192. Hartl J, Ehlken H, Weiler-Normann C, Sebode M, Kreuels B, Pannicke N, et al. Patient selection based on treatment duration and liver biochemistry increases success rates after treatment withdrawal in autoimmune hepatitis. *J Hepatol* 2015;62:642-646.
193. Guirguis J, Alonso Y, Lopez R, Carey W. Well-controlled autoimmune hepatitis treatment withdrawal may be safely accomplished without liver-biopsy guidance. *Gastroenterol Rep (Oxf)* 2018;6:284-290.
194. Choi J, Choi GH, Lee D, Shim JH, Lim YS, Lee HC, et al. Long-term clinical outcomes in patients with autoimmune hepatitis according to treatment response in Asian country. *Liver Int* 2019;39:985-994.
195. Czaja AJ. Late relapse of type 1 autoimmune hepatitis after corticosteroid withdrawal. *Dig Dis Sci* 2010;55:1761-1769.
196. Czaja AJ, Ammon HV, Summerskill WH. Clinical features and prognosis of severe chronic active liver disease (CALD) after corticosteroid-induced remission. *Gastroenterology* 1980;78:518-523.
197. Montano-Loza AJ, Carpenter HA, Czaja AJ. Consequences of treatment withdrawal in type 1 autoimmune hepatitis. *Liver Int* 2007;27:507-515.
198. Srivastava S, Boyer JL. Psychological stress is associated with relapse in type 1 autoimmune hepatitis. *Liver Int* 2010;30:1439-1447.
199. van Gerven NM, Verwer BJ, Witte BI, van Hoek B, Coenraad MJ, van Erpecum KJ, et al. Relapse is almost universal after withdrawal of immunosuppressive medication in patients with autoimmune hepatitis in remission. *J Hepatol* 2013;58:141-147.
200. Kil JS, Lee JH, Han AR, Kang JY, Won HJ, Jung HY, et al. Long-term treatment outcomes for autoimmune hepatitis in Korea. *J Korean Med Sci* 2010;25:54-60.
201. Czaja AJ, Carpenter HA. Histological features associated with relapse after corticosteroid withdrawal in type 1 autoimmune hepatitis. *Liver Int* 2003;23:116-123.
202. Hegarty JE, Nouri Aria KT, Portmann B, Eddleston AL, Williams R. Relapse following treatment withdrawal in patients with autoimmune chronic active hepatitis. *Hepatology* 1983;3:685-689.
203. Czaja AJ, Menon KV, Carpenter HA. Sustained remission after corticosteroid therapy for type 1 autoimmune hepatitis: a retrospective analysis. *Hepatology* 2002;35:890-897.
204. Czaja AJ. Low-dose corticosteroid therapy after multiple relapses of severe HBsAg-negative chronic active hepatitis. *Hepatology* 1990;11:1044-1049.
205. Harrison L, Gleeson D. Stopping immunosuppressive treatment in autoimmune hepatitis (AIH): is it justified (and in whom and when)? *Liver Int* 2019;39:610-620.

206. Seela S, Sheela H, Boyer JL. Autoimmune hepatitis type 1: safety and efficacy of prolonged medical therapy. *Liver Int* 2005;25:734-739.
207. Buckley L, Humphrey MB. Glucocorticoid-induced osteoporosis. *N Engl J Med* 2018; 379:2547-2556.
208. Park SY, Gong HS, Kim KM, Kim D, Kim HY, Jeon CH, et al. Korean guideline for the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis. *J Bone Metab* 2018; 25:195-211.
209. European Association for the Study of the Liver. EASL clinical practice guidelines on nutrition in chronic liver disease. *J Hepatol* 2019;70:172-193.
210. Korean Association for the Study of the Liver. KASL clinical practice guidelines for management of chronic hepatitis B. *Clin Mol Hepatol* 2022;28:276-331.
211. Leise MD, Talwalkar JA. Immunizations in chronic liver disease: what should be done and what is the evidence. *Curr Gastroenterol Rep* 2013;15:300.
212. The Korean Society of Infectious Disease (KSID). Recommended adult immunization schedule. KSID web site, <<https://www.ksid.or.kr/data/sub07.html>>. Accessed 2 Mar 2022.
213. Korean Association for the Study of the Liver. KASL clinical practice guidelines for management of chronic hepatitis B. *Clin Mol Hepatol* 2019;25:93-159.
214. Worns MA, Teufel A, Kanzler S, Shrestha A, Victor A, Otto G, et al. Incidence of HAV and HBV infections and vaccination rates in patients with autoimmune liver diseases. *Am J Gastroenterol* 2008;103:138-146.
215. Pattyn J, Hendrickx G, Vorsters A, Van Damme P. Hepatitis B vaccines. *J Infect Dis* 2021;224:S343-S351.
216. Chang JY, Cheon JH. Thiopurine therapy in patients with inflammatory bowel disease: a focus on metabolism and pharmacogenetics. *Dig Dis Sci* 2019;64:2395-2403.
217. Yang SK, Hong M, Baek J, Choi H, Zhao W, Jung Y, et al. A common missense variant in NUDT15 confers susceptibility to thiopurine-induced leukopenia. *Nat Genet* 2014; 46:1017-1020.
218. Matsuoka K. NUDT15 gene variants and thiopurine-induced leukopenia in patients with inflammatory bowel disease. *Intest Res* 2020;18:275-281.
219. Kim HT, Choi R, Won HH, Choe YH, Kang B, Lee K, et al. NUDT15 genotype distributions in the Korean population. *Pharmacogenet Genomics* 2017;27:197-200.
220. Miao Q, Yan L, Zhou Y, Li Y, Zou Y, Wang L, et al. Association of genetic variants in TPMT, ITPA, and NUDT15 with azathioprine-induced myelosuppression in southwest china patients with autoimmune hepatitis. *Sci Rep* 2021;11:7984.
221. Fan X, Yin D, Men R, Xu H, Yang L. NUDT15 polymorphism confer increased susceptibility to thiopurine-induced leukopenia in patients with autoimmune hepatitis and related cirrhosis. *Front Pharmacol* 2019;10:346.
222. Chang JY, Park SJ, Jung ES, Jung SA, Moon CM, Chun J, et al. Genotype-based treatment with thiopurine reduces incidence of myelosuppression in patients with inflammatory bowel diseases. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2020;18:2010-2018.e2.

223. Chao K, Huang Y, Zhu X, Tang J, Wang X, Lin L, et al. Randomised clinical trial: dose optimising strategy by NUDT15 genotyping reduces leucopenia during thiopurine treatment of Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2021;54:1124-1133.
224. Sutiman N, Chen S, Ling KL, Chuah SW, Leong WF, Nadiger V, et al. Predictive role of NUDT15 variants on thiopurine-induced myelotoxicity in Asian inflammatory bowel disease patients. *Pharmacogenomics* 2018;19:31-43.
225. Kirk AP, Jain S, Pocock S, Thomas HC, Sherlock S. Late results of the royal free hospital prospective controlled trial of prednisolone therapy in hepatitis B surface antigen negative chronic active hepatitis. *Gut* 1980;21:78-83.
226. Narum S, Westergren T, Klemp M. Corticosteroids and risk of gastrointestinal bleeding: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open* 2014;4:e004587.
227. U.S. Food and Drug Administration (FDA). IMURAN Product Information. FDA web site, <https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2018/016324s039lbl.pdf>. Accessed 2 Mar 2022.
228. Bodelier AG, Masclee AA, Bakker JA, Hameeteman WH, Pierik MJ. Azathioprine induced pneumonitis in a patient with ulcerative colitis. *J Crohns Colitis* 2009;3:309-312.
229. Green CJ, Mee AS. Re-introduction of azathioprine in previously intolerant patients. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2006;18:17-19.
230. Selvarajah V, Montano-Loza AJ, Czaja AJ. Systematic review: managing suboptimal treatment responses in autoimmune hepatitis with conventional and nonstandard drugs. *Aliment Pharmacol Ther* 2012;36:691-707.
231. Allison AC. Mechanisms of action of mycophenolate mofetil. *Lupus* 2005;14(Suppl 1):s2-s8.
232. Roberts SK, Lim R, Strasser S, Nicoll A, Gazzola A, Mitchell J, et al. Efficacy and safety of mycophenolate mofetil in patients with autoimmune hepatitis and suboptimal outcomes after standard therapy. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2018;16:268-277.
233. Santiago P, Schwartz I, Tamariz L, Levy C. Systematic review with meta-analysis: mycophenolate mofetil as a second-line therapy for autoimmune hepatitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2019;49:830-839.
234. Abdollahi M, Ekrami NK, Ghofazadeh M, Boezen HM, Somi M, Alizadeh BZ. Tacrolimus and mycophenolate mofetil as second-line treatment in autoimmune hepatitis: is the evidence of sufficient quality to develop recommendations? *World J Gastroenterol* 2020;26:5896-5910.
235. Vergani D, Terziroli Beretta-Piccoli B, Mieli-Vergani G. A reasoned approach to the treatment of autoimmune hepatitis. *Dig Liver Dis* 2021;53:1381-1393.
236. Fernandes NF, Redeker AG, Vierling JM, Villamil FG, Fong TL. Cyclosporine therapy in patients with steroid resistant autoimmune hepatitis. *Am J Gastroenterol* 1999;94:241-248.
237. Than NN, Wiegand C, Weiler-Normann C, Fussell K, Mann J, Hodson J, et al. Long-term follow-up of patients with difficult to treat type 1 autoimmune hepatitis on

- tacrolimus therapy. *Scand J Gastroenterol* 2016;51:329-336.
238. Scott LJ, McKeage K, Keam SJ, Plosker GL. Tacrolimus: a further update of its use in the management of organ transplantation. *Drugs* 2003;63:1247-1297.
 239. Brunet M, van Gelder T, Asberg A, Haufroid V, Hesselink DA, Langman L, et al. Therapeutic drug monitoring of tacrolimus-personalized therapy: second consensus report. *Ther Drug Monit* 2019;41:261-307.
 240. Efe C, Hagstrom H, Ytting H, Bhanji RA, Muller NF, Wang Q, et al. Efficacy and safety of mycophenolate mofetil and tacrolimus as second-line therapy for patients with autoimmune hepatitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2017;15:1950-1956.e1.
 241. Lohse AW, Sebode M, Jorgensen MH, Ytting H, Karlsen TH, Kelly D, et al. Second-line and third-line therapy for autoimmune hepatitis: a position statement from the European reference network on hepatological diseases and the international autoimmune hepatitis group. *J Hepatol* 2020;73:1496-1506.
 242. Hubener S, Oo YH, Than NN, Hubener P, Weiler-Normann C, Lohse AW, et al. Efficacy of 6-mercaptopurine as second-line treatment for patients with autoimmune hepatitis and azathioprine intolerance. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2016;14:445-453.
 243. van den Brand FF, van Nieuwkerk CMJ, Verwer BJ, de Boer YS, de Boer NKH, Mulder CJJ, et al. Biochemical efficacy of tioguanine in autoimmune hepatitis: a retrospective review of practice in the Netherlands. *Aliment Pharmacol Ther* 2018;48:761-767.
 244. Toksvang LN, Schmidt MS, Arup S, Larsen RH, Frandsen TL, Schmiegelow K, et al. Hepatotoxicity during 6-thioguanine treatment in inflammatory bowel disease and childhood acute lymphoblastic leukaemia: a systematic review. *PLoS One* 2019;14:e0212157.
 245. de Boer YS, van Gerven NM, de Boer NK, Mulder CJ, Bouma G, van Nieuwkerk CM. Allopurinol safely and effectively optimises thiopurine metabolites in patients with autoimmune hepatitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2013;37:640-646.
 246. Neuhaus P, Klupp J, Langrehr JM. mTOR inhibitors: an overview. *Liver Transpl* 2001;7:473-484.
 247. Chatrath H, Allen L, Boyer TD. Use of sirolimus in the treatment of refractory autoimmune hepatitis. *Am J Med* 2014;127:1128-1131.
 248. Ytting H, Larsen FS. Everolimus treatment for patients with autoimmune hepatitis and poor response to standard therapy and drug alternatives in use. *Scand J Gastroenterol* 2015;50:1025-1031.
 249. Weiler-Normann C, Schramm C, Quaas A, Wiegand C, Glaubke C, Pannicke N, et al. Infliximab as a rescue treatment in difficult-to-treat autoimmune hepatitis. *J Hepatol* 2013;58:529-534.
 250. Ghabril M, Bonkovsky HL, Kum C, Davern T, Hayashi PH, Kleiner DE, et al. Liver injury from tumor necrosis factor- α antagonists: analysis of thirty-four cases. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2013;11:558-564.e3.
 251. Bjornsson ES, Gunnarsson BI, Grondal G, Jonasson JG, Einarsdottir R, Ludviksson BR, et al. Risk of drug-induced liver injury from tumor necrosis factor antagonists.

- Clin Gastroenterol Hepatol 2015;13:602-608.
252. Burak KW, Swain MG, Santodomingo-Garzon T, Lee SS, Urbanski SJ, Aspinall AI, et al. Rituximab for the treatment of patients with autoimmune hepatitis who are refractory or intolerant to standard therapy. *Can J Gastroenterol* 2013;27:273-280.
 253. Ramachandran J, Sajith KG, Pal S, Rasak JV, Prakash JA, Ramakrishna B. Clinicopathological profile and management of severe autoimmune hepatitis. *Trop Gastroenterol* 2014;35:25-31.
 254. Saadah OI, Smith AL, Hardikar W. Long-term outcome of autoimmune hepatitis in children. *J Gastroenterol Hepatol* 2001;16:1297-1302.
 255. Ferreira AR, Roquete ML, Toppa NH, de Castro LP, Fagundes ED, Penna FJ. Effect of treatment of hepatic histopathology in children and adolescents with autoimmune hepatitis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2008;46:65-70.
 256. Mieli-Vergani G, Heller S, Jara P, Vergani D, Chang MH, Fujisawa T, et al. Autoimmune hepatitis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2009;49:158-164.
 257. Vergani D, Mieli-Vergani G. Pharmacological management of autoimmune hepatitis. *Expert Opin Pharmacother* 2011;12:607-613.
 258. Enweluzo C, Aziz F, Mori A. Comparing efficacy between regimens in the initial treatment of autoimmune hepatitis. *J Clin Med Res* 2013;5:281-285.
 259. Terziroli Beretta-Piccoli B, Mieli-Vergani G, Vergani D. Autoimmune hepatitis: standard treatment and systematic review of alternative treatments. *World J Gastroenterol* 2017;23:6030-6048.
 260. Dumortier J, Arita CT, Rivet C, LeGall C, Bouvier R, Fabien N, et al. Long-term treatment reduction and steroids withdrawal in children with autoimmune hepatitis: a single centre experience on 55 children. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2009;21:1413-1418.
 261. Sheiko MA, Sundaram SS, Capocelli KE, Pan Z, McCoy AM, Mack CL. Outcomes in pediatric autoimmune hepatitis and significance of azathioprine metabolites. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2017;65:80-85.
 262. Maggiore G, Bernard O, Hadchouel M, Hadchouel P, Odievre M, Alagille D. Treatment of autoimmune chronic active hepatitis in childhood. *J Pediatr* 1984;104:839-844.
 263. Fouad H, El Koofy N, El Karakasy H, Aboelsnoon M, Ibrahim M, Badawi N. Growth and final height in children with autoimmune hepatitis; a long term observation. *Int J Pediatr* 2022;10:15695-15709.
 264. Wehrman A, Waisbourd-Zinman O, Shah A, Hilmara D, Lin H, Rand EB. Steroid free treatment of autoimmune hepatitis in selected children. *J Pediatr* 2019;207:244-247.
 265. Banerjee S, Rahhal R, Bishop WP. Azathioprine monotherapy for maintenance of remission in pediatric patients with autoimmune hepatitis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2006;43:353-356.
 266. Maggiore G, Nastasio S, Sciveres M. Juvenile autoimmune hepatitis: spectrum of the disease. *World J Hepatol* 2014;6:464-476.
 267. Manwani K, Mieli-Vergani G, Mancell S, Dhawan A, Hadzic N, Samyn M. Long-term

- growth in children and young people with autoimmune liver disease treated with daily steroids. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2022;75:252-256.
268. Woynarowski M, Nemeth A, Baruch Y, Koletzko S, Melter M, Rodeck B, et al. Budesonide versus prednisone with azathioprine for the treatment of autoimmune hepatitis in children and adolescents. *J Pediatr* 2013;163:1347-1353.e1.
 269. Bae J, Choe BH, Kang B. Prevention of thiopurine-induced early leukopenia in a Korean pediatric patient with Crohn's disease who turned out to possess homozygous mutations in NUDT15 R139C. *Yeungnam Univ J Med* 2020;37:332-336.
 270. Mohammad S. Budesonide as first-line therapy for non-cirrhotic autoimmune hepatitis in children: a decision analysis. *Scand J Gastroenterol* 2016;51:753-762.
 271. Aw MM, Dhawan A, Samyn M, Bargiota A, Mieli-Vergani G. Mycophenolate mofetil as rescue treatment for autoimmune liver disease in children: a 5-year follow-up. *J Hepatol* 2009;51:156-160.
 272. Richardson PD, James PD, Ryder SD. Mycophenolate mofetil for maintenance of remission in autoimmune hepatitis in patients resistant to or intolerant of azathioprine. *J Hepatol* 2000;33:371-375.
 273. Hennes EM, Oo YH, Schramm C, Denzer U, Buggisch P, Wiegand C, et al. Mycophenolate mofetil as second line therapy in autoimmune hepatitis? *Am J Gastroenterol* 2008;103:3063-3070.
 274. Zolfino T, Heneghan MA, Norris S, Harrison PM, Portmann BC, McFarlane IG. Characteristics of autoimmune hepatitis in patients who are not of European caucasoid ethnic origin. *Gut* 2002;50:713-717.
 275. Baven-Pronk AM, Coenraad MJ, van Buuren HR, de Man RA, van Erpecum KJ, Lamers MM, et al. The role of mycophenolate mofetil in the management of autoimmune hepatitis and overlap syndromes. *Aliment Pharmacol Ther* 2011;34:335-343.
 276. Zizzo AN, Valentino PL, Shah PS, Kamath BM. Second-line agents in pediatric patients with autoimmune hepatitis: a systematic review and meta-analysis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2017;65:6-15.
 277. Alvarez F, Ciocca M, Canero-Velasco C, Ramonet M, de Davila MT, Cuarterolo M, et al. Short-term cyclosporine induces a remission of autoimmune hepatitis in children. *J Hepatol* 1999;30:222-227.
 278. Cuarterolo M, Ciocca M, Velasco CC, Ramonet M, Gonzalez T, Lopez S, et al. Follow-up of children with autoimmune hepatitis treated with cyclosporine. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2006;43:635-639.
 279. Debray D, Maggiore G, Girardet JP, Mallet E, Bernard O. Efficacy of cyclosporin A in children with type 2 autoimmune hepatitis. *J Pediatr* 1999;135:111-114.
 280. Malekzadeh R, Nasser-Moghadam S, Kaviani MJ, Taheri H, Kamalian N, Sotoudeh M. Cyclosporin A is a promising alternative to corticosteroids in autoimmune hepatitis. *Dig Dis Sci* 2001;46:1321-1327.
 281. Sciveres M, Caprai S, Palla G, Ughi C, Maggiore G. Effectiveness and safety

- of ciclosporin as therapy for autoimmune diseases of the liver in children and adolescents. *Aliment Pharmacol Ther* 2004;19:209-217.
282. Cuarterolo ML, Ciocca M, Lopez S, Araujo M, Alvarez F. Autoimmune hepatitis in children: prednisone plus azathioprine versus cyclosporine: a randomized trial. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2020;71:376-380.
283. Marlaka JR, Papadogiannakis N, Fischler B, Casswall TH, Beijer E, Nemeth A. Tacrolimus without or with the addition of conventional immunosuppressive treatment in juvenile autoimmune hepatitis. *Acta Paediatr* 2012;101:993-999.
284. Efe C, Taii HA, Ytting H, Aehling N, Bhanji RA, Hagström H, et al. Tacrolimus and mycophenolate mofetil as second-line therapies for pediatric patients with autoimmune hepatitis. *Dig Dis Sci* 2018;63:1348-1354.
285. D'Agostino D, Costaguta A, Alvarez F. Successful treatment of refractory autoimmune hepatitis with rituximab. *Pediatrics* 2013;132:e526-e530.
286. Rajanayagam J, Lewindon PJ. Infliximab as rescue therapy in paediatric autoimmune hepatitis. *J Hepatol* 2013;59:908-909.
287. Rodrigues S, Lopes S, Magro F, Cardoso H, Horta e Vale AM, Marques M, et al. Autoimmune hepatitis and anti-tumor necrosis factor alpha therapy: a single center report of 8 cases. *World J Gastroenterol* 2015;21:7584-7588.
288. Mostamand S, Schroeder S, Schenkein J, Miloh T. Infliximab-associated immunomediated hepatitis in children with inflammatory bowel disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2016;63:94-97.
289. Kurowski J, Melin-Aldana H, Bass L, Alonso EM, Ekong UD. Sirolimus as rescue therapy in pediatric autoimmune hepatitis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2014;58:e4-e6.
290. Mieli-Vergani G, Vergani D. Autoimmune paediatric liver disease. *World J Gastroenterol* 2008;14:3360-3367.
291. van den Brand FF, Snijders RJALM, de Boer YS, Verwer BJ, van Nieuwkerk CMJ, Bloemena E, et al. Drug withdrawal in patients with autoimmune hepatitis in long-term histological remission: a prospective observational study. *Eur J Intern Med* 2021;90:30-36.
292. Cavus B, Akyuz F, Iliaz R, Atasoy A, Akyuz U, Demir K, et al. Is there any predictor for relapse after treatment withdrawal in autoimmune hepatitis patients in the real life? *Int J Immunopathol Pharmacol* 2022;36:3946320221077860.
293. Gregorio GV, Portmann B, Karani J, Harrison P, Donaldson PT, Vergani D, et al. Autoimmune hepatitis/sclerosing cholangitis overlap syndrome in childhood: a 16-year prospective study. *Hepatology* 2001;33:544-553.
294. Chung YY, Heneghan MA. Autoimmune hepatitis in pregnancy: pearls and pitfalls. *Hepatology* 2022;76:502-517.
295. Graham JJ, Longhi MS, Heneghan MA. T helper cell immunity in pregnancy and influence on autoimmune disease progression. *J Autoimmun* 2021;121:102651.
296. Bonney EA. Alternative theories: pregnancy and immune tolerance. *J Reprod Immunol* 2017;123:65-71.

297. Bozward AG, Wootton GE, Podstawka O, Oo YH. Autoimmune hepatitis: tolerogenic immunological state during pregnancy and immune escape in post-partum. *Front Immunol* 2020;11:591380.
298. Braga A, Vasconcelos C, Braga J. Autoimmune hepatitis and pregnancy. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2020;68:23-31.
299. Westbrook RH, Yeoman AD, Kriesse S, Heneghan MA. Outcomes of pregnancy in women with autoimmune hepatitis. *J Autoimmun* 2012;38:J239-J244.
300. Terrabuio DR, Abrantes-Lemos CP, Carrilho FJ, Cancado EL. Follow-up of pregnant women with autoimmune hepatitis: the disease behavior along with maternal and fetal outcomes. *J Clin Gastroenterol* 2009;43:350-356.
301. Si T, Huang Z, Hegarty R, Ma Y, Heneghan MA. Systematic review with meta-analysis: outcomes of pregnancy in patients with autoimmune hepatitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2022;55:1368-1378.
302. Muratori P, Loffreda S, Muratori L, Ferrari R, Afandi K, Cassani F, et al. Spontaneous remission of autoimmune hepatitis during pregnancy. *Dig Liver Dis* 2002;34:608-609.
303. Caballero-Mateos AM, Lopez Garrido MA, Becerra Massare P, de Teresa Galvan J. Autoimmune severe acute fulminant hepatic failure (FHF) during pregnancy. *Gastroenterol Hepatol* 2018;41:259-260.
304. Olsen K, Hodson J, Ronca V, Bozward AG, Hayden J, Wootton G, et al. Type 2 autoimmune hepatitis and nonadherence to medication correlate with premature birth and risk of postpartum flare. *Hepatol Commun* 2021;5:1252-1264.
305. Llovet LP, Horta D, Eliz MG, Berenguer M, Fabrega E, Saez-Royuela F, et al. Presentation and outcomes of pregnancy in patients with autoimmune hepatitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2019;17:2819-2821.
306. Gronbaek L, Vilstrup H, Jepsen P. Pregnancy and birth outcomes in a Danish nationwide cohort of women with autoimmune hepatitis and matched population controls. *Aliment Pharmacol Ther* 2018;48:655-663.
307. Wang CW, Grab J, Tana MM, Irani RA, Sarkar M. Outcomes of pregnancy in autoimmune hepatitis: a population-based study. *Hepatology* 2022;75:5-12.
308. El Jamaly H, Eslick GD, Weltman M. Systematic review with meta-analysis: autoimmune hepatitis in pregnancy. *Scand J Gastroenterol* 2021;56:1194-1204.
309. Paizis K. Immunomodulatory drugs in pregnancy and lactation. *Aust Prescr* 2019;42:97-101.
310. Park-Wyllie L, Mazzotta P, Pastuszak A, Moretti ME, Beique L, Hunnisett L, et al. Birth defects after maternal exposure to corticosteroids: prospective cohort study and meta-analysis of epidemiological studies. *Teratology* 2000;62:385-392.
311. Hviid A, Molgaard-Nielsen D. Corticosteroid use during pregnancy and risk of orofacial clefts. *CMAJ* 2011;183:796-804.
312. Sarkar M, Brady CW, Fleckenstein J, Forde KA, Khungar V, Molleston JP, et al. Reproductive health and liver disease: practice guidance by the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology* 2021;73:318-365.

313. Gotestam Skorpen C, Hoeltzenbein M, Tincani A, Fischer-Betz R, Elefant E, Chambers C, et al. The EULAR points to consider for use of antirheumatic drugs before pregnancy, and during pregnancy and lactation. *Ann Rheum Dis* 2016;75:795-810.
314. Granito A, Muratori L, Pappas G, Muratori P, Ferri S, Cassani F, et al. Clinical features of type 1 autoimmune hepatitis in elderly Italian patients. *Aliment Pharmacol Ther* 2005;21:1273-1277.
315. Miyake Y, Iwasaki Y, Takaki A, Kobashi H, Sakaguchi K, Shiratori Y. Clinical features of Japanese elderly patients with type 1 autoimmune hepatitis. *Intern Med* 2007;46:1945-1949.
316. Schramm C, Kanzler S, zum Buschenfelde KH, Galle PR, Lohse AW. Autoimmune hepatitis in the elderly. *Am J Gastroenterol* 2001;96:1587-1591.
317. Chen J, Eslick GD, Weltman M. Systematic review with meta-analysis: clinical manifestations and management of autoimmune hepatitis in the elderly. *Aliment Pharmacol Ther* 2014;39:117-124.
318. Durazzo M, Lupi G, Scandella M, Ferro A, Gruden G. Autoimmune hepatitis treatment in the elderly: a systematic review. *World J Gastroenterol* 2019;25:2809-2818.
319. Sonthalia N, Jain S, Thanage R, Junare P, Chandnani S, Pawar V, et al. Clinical, serological, histopathological and treatment profile of autoimmune hepatitis in the elderly. *Clin Exp Hepatol* 2020;6:13-19.
320. Kumagai J, Kanda T, Yasui S, Haga Y, Sasaki R, Nakamura M, et al. Autoimmune hepatitis following drug-induced liver injury in an elderly patient. *Clin J Gastroenterol* 2016;9:156-159.
321. Rizvi S, Gawrieh S. Autoimmune hepatitis in the elderly: diagnosis and pharmacologic management. *Drugs Aging* 2018;35:589-602.
322. Suzuki A, Brunt EM, Kleiner DE, Miquel R, Smyrk TC, Andrade RJ, et al. The use of liver biopsy evaluation in discrimination of idiopathic autoimmune hepatitis versus drug-induced liver injury. *Hepatology* 2011;54:931-939.
323. Czaja AJ. Special clinical challenges in autoimmune hepatitis: the elderly, males, pregnancy, mild disease, fulminant onset, and nonwhite patients. *Semin Liver Dis* 2009;29:315-330.
324. Jiang Y, Xu BH, Rodgers B, Pyrsopoulos N. Characteristics and inpatient outcomes of primary biliary cholangitis and autoimmune hepatitis overlap syndrome. *J Clin Transl Hepatol* 2021;9:392-398.
325. To U, Silveira M. Overlap syndrome of autoimmune hepatitis and primary biliary cholangitis. *Clin Liver Dis* 2018;22:603-611.
326. Martinez Casas OY, Diaz Ramirez GS, Marin Zuluaga JJ, Santos O, Munoz Maya O, Donado Gomez JH, et al. Autoimmune hepatitis - primary biliary cholangitis overlap syndrome. Long-term outcomes of a retrospective cohort in a university hospital. *Gastroenterol Hepatol* 2018;41:544-552.

327. Al-Chalabi T, Portmann BC, Bernal W, McFarlane IG, Heneghan MA. Autoimmune hepatitis overlap syndromes: an evaluation of treatment response, long-term outcome and survival. *Aliment Pharmacol Ther* 2008;28:209-220.
328. Joshi S, Cauch-Dudek K, Wanless IR, Lindor KD, Jorgensen R, Batts K, et al. Primary biliary cirrhosis with additional features of autoimmune hepatitis: response to therapy with ursodeoxycholic acid. *Hepatology* 2002;35:409-413.
329. Freedman BL, Danford CJ, Patwardhan V, Bonder A. Treatment of overlap syndromes in autoimmune liver disease: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Med* 2020;9:1449.
330. Floreani A, Rizzotto ER, Ferrara F, Carderi I, Caroli D, Blasone L, et al. Clinical course and outcome of autoimmune hepatitis/primary sclerosing cholangitis overlap syndrome. *Am J Gastroenterol* 2005;100:1516-1522.
331. Loomba R, Liang TJ. Hepatitis B reactivation associated with immune suppressive and biological modifier therapies: current concepts, management strategies, and future directions. *Gastroenterology* 2017;152:1297-1309.
332. Jeong EH, Jun DW, Cho YK, Choe YG, Ryu S, Lee SM, et al. Regional prevalence of non-alcoholic fatty liver disease in Seoul and Gyeonggi-do, Korea. *Clin Mol Hepatol* 2013;19:266-272.
333. Takahashi A, Arinaga-Hino T, Ohira H, Abe K, Torimura T, Zeniya M, et al. Non-alcoholic fatty liver disease in patients with autoimmune hepatitis. *JGH Open* 2018;2:54-58.
334. De Luca-Johnson J, Wangenstein KJ, Hanson J, Krawitt E, Wilcox R. Natural history of patients presenting with autoimmune hepatitis and coincident nonalcoholic fatty liver disease. *Dig Dis Sci* 2016;61:2710-2720.
335. Zachou K, Azariadi K, Lytyvak E, Gatselis N, Takahashi A, Robles M, et al. Nonalcoholic fatty liver disease and steatohepatitis in autoimmune hepatitis: important player or innocent bystander. *J Hepatol* 2019;70(Suppl 1):e396-e397.
336. Adams LA, Lindor KD, Angulo P. The prevalence of autoantibodies and autoimmune hepatitis in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Am J Gastroenterol* 2004;99:1316-1320.
337. Yatsuji S, Hashimoto E, Kaneda H, Taniai M, Tokushige K, Shiratori K. Diagnosing autoimmune hepatitis in nonalcoholic fatty liver disease: is the international autoimmune hepatitis group scoring system useful? *J Gastroenterol* 2005;40:1130-1138.
338. Kang SH, Lee HW, Yoo JJ, Cho Y, Kim SU, Lee TH, et al. KASL clinical practice guidelines: management of nonalcoholic fatty liver disease. *Clin Mol Hepatol* 2021;27:363-401.
339. Dalekos GN, Gatselis NK, Zachou K, Koukoulis GK. NAFLD and autoimmune hepatitis: do not judge a book by its cover. *Eur J Intern Med* 2020;75:1-9.
340. Mendes F, Couto CA, Levy C. Recurrent and de novo autoimmune liver diseases. *Clin Liver Dis* 2011;15:859-878.

341. Stirnimann G, Ebadi M, Czaja AJ, Montano-Loza AJ. Recurrent and de novo autoimmune hepatitis. *Liver Transpl* 2019;25:152-166.
342. Cho CW, Kwon CHD, Kim JM, Choi GS, Joh JW, Lee SK. Comparative analysis of the clinical outcomes of liver transplantation for probable and definite auto-immune hepatitis by international diagnostic scoring criteria. *Transplant Proc* 2017;49:1126-1128.
343. Kwon JH, Hanouneh IA, Allende D, Yerian L, Diago T, Eghtesad B, et al. De novo autoimmune hepatitis following liver transplantation. *Transplant Proc* 2018;50:1451-1456.
344. Krishnamoorthy TL, Miezyńska-Kurtycz J, Hodson J, Gunson BK, Neuberger J, Milkiewicz P, et al. Longterm corticosteroid use after liver transplantation for autoimmune hepatitis is safe and associated with a lower incidence of recurrent disease. *Liver Transpl* 2016;22:34-41.
345. Trouillot TE, Shrestha R, Kam I, Wachs M, Everson GT. Successful withdrawal of prednisone after adult liver transplantation for autoimmune hepatitis. *Liver Transpl Surg* 1999;5:375-380.
346. Hayashi M, Keeffe EB, Krams SM, Martinez OM, Ojogho ON, So SK, et al. Allograft rejection after liver transplantation for autoimmune liver diseases. *Liver Transpl Surg* 1998;4:208-214.
347. Vogel A, Heinrich E, Bahr MJ, Rifai K, Flemming P, Melter M, et al. Long-term outcome of liver transplantation for autoimmune hepatitis. *Clin Transplant* 2004;18:62-69.
348. Demetris AJ, Sebach M. Plasma cell hepatitis in liver allografts: variant of rejection or autoimmune hepatitis? *Liver Transpl* 2008;14:750-755.
349. Cholongitas E, Mamou C, Rodriguez-Castro KI, Burra P. Mammalian target of rapamycin inhibitors are associated with lower rates of hepatocellular carcinoma recurrence after liver transplantation: a systematic review. *Transpl Int* 2014;27:1039-1049.
350. Chen K, Sheng J, Ma B, Cao W, Hernanda PY, Liu J, et al. Suppression of hepatocellular carcinoma by mycophenolic acid in experimental models and in patients. *Transplantation* 2019;103:929-937.
351. Rigopoulou EI, Dalekos GN. Current trends and characteristics of hepatocellular carcinoma in patients with autoimmune liver diseases. *Cancers (Basel)* 2021;13:1023.
352. Reig M, Forner A, Rimola J, Ferrer-Fabrega J, Burrel M, Garcia-Criado A, et al. BCLC strategy for prognosis prediction and treatment recommendation: the 2022 update. *J Hepatol* 2022;76:681-693.
353. Haanen JBAG, Carbone F, Robert C, Kerr KM, Peters S, Larkin J, et al. Management of toxicities from immunotherapy: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2017;28 (Suppl 4):iv119-iv142.
354. Tison A, Quere G, Misery L, Funck-Brentano E, Danlos FX, Routier E, et al. Safety and efficacy of immune checkpoint inhibitors in patients with cancer and preexisting

- autoimmune disease: a nationwide, multicenter cohort study. *Arthritis Rheumatol* 2019;71:2100-2111.
355. Leonardi GC, Gainor JF, Altan M, Kravets S, Dahlberg SE, Gedmintas L, et al. Safety of programmed death-1 pathway inhibitors among patients with non-small-cell lung cancer and preexisting autoimmune disorders. *J Clin Oncol* 2018;36:1905-1912.
 356. Pinter M, Scheiner B, Peck-Radosavljevic M. Immunotherapy for advanced hepatocellular carcinoma: a focus on special subgroups. *Gut* 2021;70:204-214.
 357. Jensen MD, Jepsen P, Vilstrup H, Gronbaek L. Increased cancer risk in autoimmune hepatitis: a danish nationwide cohort study. *Am J Gastroenterol* 2022;117:129-137.
 358. Ngu JH, Gearry RB, Frampton CM, Stedman CA. Mortality and the risk of malignancy in autoimmune liver diseases: a population-based study in Canterbury, New Zealand. *Hepatology* 2012;55:522-529.
 359. Wong RJ, Gish R, Frederick T, Bzowej N, Frenette C. Development of hepatocellular carcinoma in autoimmune hepatitis patients: a case series. *Dig Dis Sci* 2011;56:578-585.
 360. Yeoman AD, Al-Chalabi T, Karani JB, Quaglia A, Devlin J, Mieli-Vergani G, et al. Evaluation of risk factors in the development of hepatocellular carcinoma in autoimmune hepatitis: implications for follow-up and screening. *Hepatology* 2008;48:863-870.
 361. Czaja AJ. Hepatocellular carcinoma and other malignancies in autoimmune hepatitis. *Dig Dis Sci* 2013;58:1459-1476.
 362. Yan LJ, Yao SY, Meng GX, Liu KX, Li HC, Ding ZN, et al. Sex and regional disparities in incidence of hepatocellular carcinoma in autoimmune hepatitis: a systematic review and meta-analysis. *Hepatology Int* 2021;15:1413-1420.
 363. Migita K, Watanabe Y, Jiuchi Y, Nakamura Y, Saito A, Yagura M, et al. Hepatocellular carcinoma and survival in patients with autoimmune hepatitis (Japanese national hospital organization-autoimmune hepatitis prospective study). *Liver Int* 2012;32:837-844.
 364. Dakhoul L, Jones KR, Gawrieh S, Ghabril M, McShane C, Vuppalaanchi R, et al. Older age and disease duration are highly associated with hepatocellular carcinoma in patients with autoimmune hepatitis. *Dig Dis Sci* 2019;64:1705-1710.
 365. Hino-Arinaga T, Ide T, Kuromatsu R, Miyajima I, Ogata K, Kuwahara R, et al. Risk factors for hepatocellular carcinoma in Japanese patients with autoimmune hepatitis type 1. *J Gastroenterol* 2012;47:569-576.
 366. Tansel A, Katz LH, El-Serag HB, Thrift AP, Parepally M, Shakhathreh MH, et al. Incidence and determinants of hepatocellular carcinoma in autoimmune hepatitis: a systematic review and meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2017;15:1207-1217.e4.
 367. Korean Liver Cancer Association, National Cancer Center. 2018 Korean Liver Cancer Association-National Cancer Center Korea practice guidelines for the management of hepatocellular carcinoma. *Gut Liver* 2019;13:227-299.

368. Wang KK, Czaja AJ, Beaver SJ, Go VL. Extrahepatic malignancy following long-term immunosuppressive therapy of severe hepatitis B surface antigen-negative chronic active hepatitis. *Hepatology* 1989;10:39-43.
369. Sharma R, Verna EC, Simon TG, Soderling J, Hagstrom H, Green PHR, et al. Cancer risk in patients with autoimmune hepatitis: a nationwide population-based cohort study with histopathology. *Am J Epidemiol* 2022;191:298-319.

체계적 문헌고찰 기반 권고사항

핵심질문(PICO)

급성 중증 및 간부전을 제외한 자가면역간염 환자에게서 초치료로서 저용량 프레드니솔론 단독 혹은 아자티오프린 병합요법은 고용량 프레드니솔론 단독 혹은 아자티오프린 병합요법과 효과와 부작용에 차이가 있는가?

환자(Population)	새롭게 진단받은 자가면역간염 환자(중증 급성 자가면역간염 혹은 급성 간부전 제외)
치료법(Intervention)	저용량 프레드니솔론(<40 mg/일 혹은 <0.5 mg/kg/일) ± 아자티오프린
비교 대상(Comparison)	고용량 프레드니솔론(≥40 mg/일 혹은 ≥0.5 mg/kg/일) ± 아자티오프린
치료 결과(Outcome)	생화학 반응, 주요 부작용(스테로이드 유발 당뇨병, 골다공증)

권고문 요약

급성 중증 및 간부전을 제외한 성인 자가면역간염 환자에서 저용량 프레드니솔론(<40 mg/일 혹은 <0.5 mg/kg/일) 단독 혹은 아자티오프린 병합요법은 고용량 프레드니솔론(≥40 mg/일 혹은 ≥ 0.5 mg/kg/일) 단독 혹은 아자티오프린 병합요법과 비교하여 생화학 반응에 차이가 없고, 스테로이드 유발 부작용 발생 위험이 낮아 1차치료로서 저용량 프레드니솔론 요법을 고려할 수 있다 (C2).

근거 요약

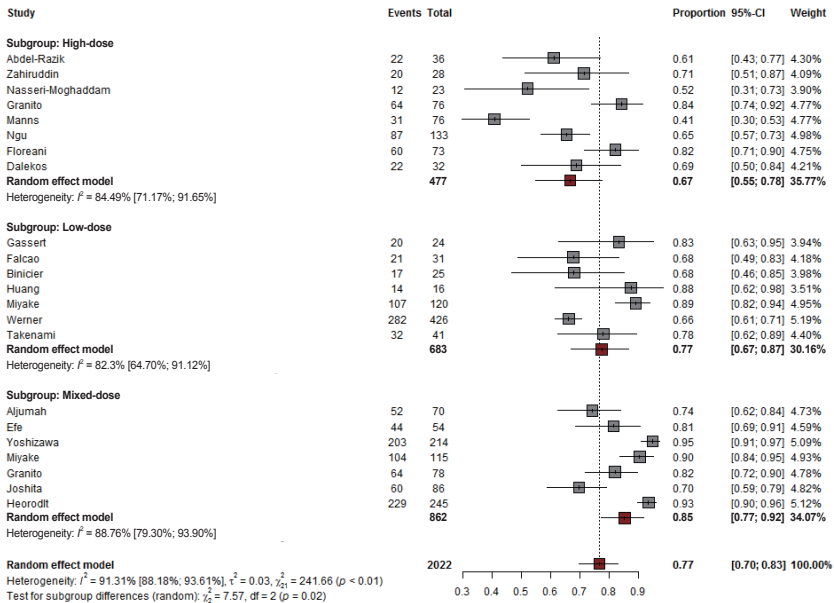
- 저용량 프레드니솔론 단독 혹은 아자티오프린 병합요법의 생화학 반응률은 0.77 (95% confidence interval [CI], 0.67-0.87), 고용량 프레드니솔론 단독 혹은 아자티오프린 병합요법의 생화학 반응률은 0.67 (95% CI, 0.55-0.78)로 두 요법은 생화학 반응에 있어 통계적으로 유의한 차이를 보이지 않았다($P=0.17$).
- 저용량 프레드니솔론 단독 혹은 아자티오프린 병합요법은 고용량 프레드니솔론 단독 혹은 아자티오프린 병합요법과 비교하여 유의하게 당뇨병 발생 위험이 낮았고(risk ratio [RR], 0.53; 95% CI, 0.34-0.85; $P<0.01$), 골다공증 발생 위험에는 통계적으로 유의한 차이를 보이지 않았다(RR, 0.61; 95% CI, 0.25-1.49; $P=0.28$).

근거 합성 결과

- 성인 자가면역간염 환자에서 프레드니솔론 용량에 따른 생화학 반응을 분석한 22개의 단일군 연구와 3개의 비교 연구가 포함되었다(Supplementary Table 1).
- 소아 자가면역간염 환자에서 프레드니솔론 용량에 따른 생화학 반응을 분석한 12개의 단일군 연구와 1개의 비교 연구가 포함되었다(Supplementary Table 1).
- 성인 자가면역간염 환자에서 프레드니솔론 용량에 따른 당뇨병 발생 비율을 비교한 2개의 연구와 골다공증 발생 비율을 비교한 3개의 연구가 포함되었다(Supplementary Table 2).

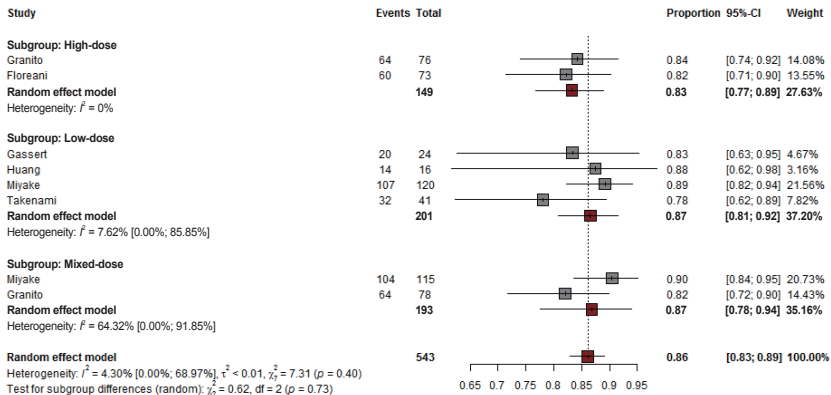
성인에서 저용량 프레드니솔론 요법과 고용량 프레드니솔론 요법의 생화학 반응 차이

- 성인 대상의 22개의 단일군 연구 메타분석 결과 저용량 프레드니솔론 단독 혹은 아자티오프린 병합요법의 생화학 반응률은 0.77 (95% CI, 0.67-0.87), 고용량 프레드니솔론 단독 혹은 아자티오프린 병합요법의 생화학 반응률은 0.67 (95% CI, 0.55-0.78)로 두 요법은 생화학 반응에 있어 통계적으로 유의한 차이를 보이지 않았다($P=0.17$; Supplementary Figure 1).



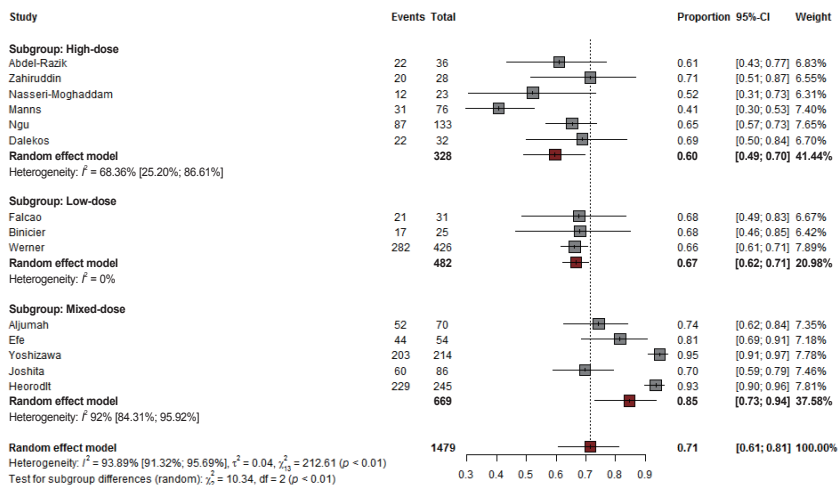
Supplementary Figure 1. Forest plot of biochemical response rates in adult patients with autoimmune hepatitis in single-arm studies. CI, confidence interval.

- 2010년 이전에 출판된 8개의 단일군 연구 메타분석 결과 저용량 프레드니솔론 단독 혹은 아자티오프린 병합요법의 생화학 반응률은 0.87 (95% CI, 0.81-0.92), 고용량 프레드니솔론 단독 혹은 아자티오프린 병합요법의 생화학 반응률은 0.83 (95% CI, 0.77-0.89)으로 두 요법은 생화학 반응에 있어 통계적으로 유의한 차이를 보이지 않았다($P=0.53$; Supplementary Figure 2).



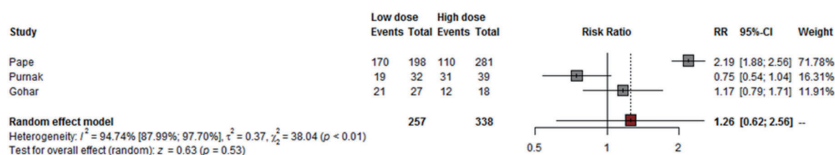
Supplementary Figure 2. Forest plot of biochemical response rates in adult patients with autoimmune hepatitis in single-arm studies published before 2010. CI, confidence interval.

- 2010년부터 출판된 14개의 단일군 연구 메타분석 결과 저용량 프레드니솔론 단독 혹은 아자티오프린 병합요법의 생화학 반응률은 0.67 (95% CI, 0.62-0.71), 고용량 프레드니솔론 단독 혹은 아자티오프린 병합요법의 생화학 반응률은 0.60 (95% CI, 0.49-0.70)으로 두 요법은 생화학 반응에 있어 통계적으로 유의한 차이를 보이지 않았다($P=0.22$; Supplementary Figure 3).



Supplementary Figure 3. Forest plot of biochemical response rates in adult patients with autoimmune hepatitis in single-arm studies published since 2010. CI, confidence interval.

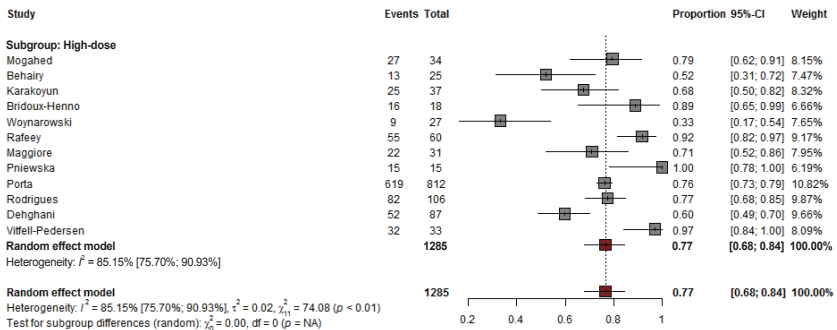
- 성인 대상의 3개의 비교 연구 메타분석 결과 저용량 프레드니솔론 단독 혹은 아자티오프린 병합요법은 고용량 프레드니솔론 단독 혹은 아자티오프린 병합요법과 비교하여 생화학 반응에 통계적으로 유의한 차이를 보이지 않았다(RR, 1.26; 95% CI, 0.62-2.56; $P=0.53$; Supplementary Figure 4).



Supplementary Figure 4. Forest plot of biochemical response rates in adult patients with autoimmune hepatitis in comparative studies. RR, risk ratio; CI, confidence interval.

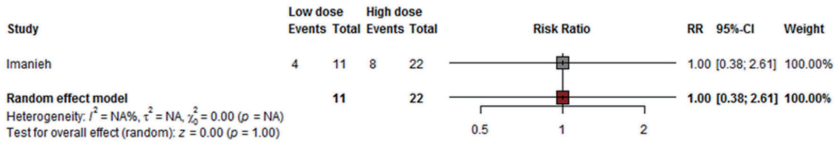
소아에서 저용량 프레드니솔론 요법과 고용량 프레드니솔론 요법의 생화학 반응 차이

- 소아를 대상으로 한 12개의 단일군 연구 모두에서 고용량 프레드니솔론 요법을 사용하였다. 메타분석 결과 고용량 프레드니솔론 단독 혹은 아자티오프린 병합요법의 생화학 반응률은 0.77 (95% CI, 0.68-0.84) 이었다(Supplementary Figure 5).



Supplementary Figure 5. Forest plot of biochemical response rates in pediatric patients with autoimmune hepatitis in single-arm studies. CI, confidence interval; NA, not applicable.

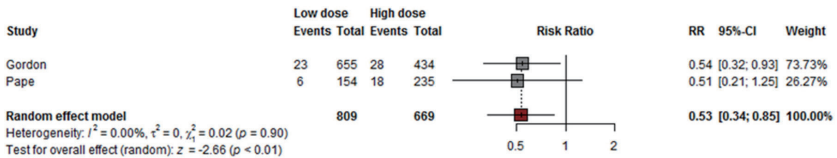
- 소아 대상의 1개의 비교 연구에서 저용량 프레드니솔론 단독 혹은 아자티오프린 병합요법은 고용량 프레드니솔론 단독 혹은 아자티오프린 병합요법과 비교하여 생화학 반응에 통계적으로 유의한 차이를 보이지 않았다 (RR, 1.00; 95% CI, 0.38-2.61; $P=1.00$; Supplementary Figure 6).



Supplementary Figure 6. Forest plot of biochemical response rates in pediatric patients with autoimmune hepatitis in a comparative study. RR, risk ratio; CI, confidence interval; NA, not applicable.

성인에서 저용량 프레드니솔론 요법과 고용량 프레드니솔론 요법의 주요 부작용 차이

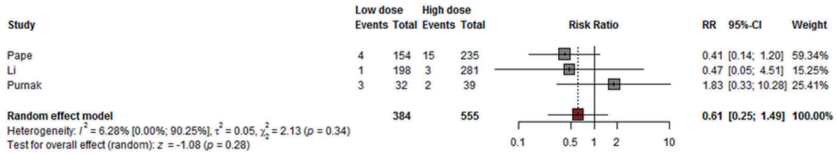
- 성인에서 프레드니솔론 용량에 따른 당뇨병 발생 비율을 비교한 2개의 연구 메타분석 결과 저용량 프레드니솔론 단독 혹은 아자티오프린 병합요법은 고용량 프레드니솔론 단독 혹은 아자티오프린 병합요법과 비교하여 유의하게 당뇨병 발생 위험이 낮았다(RR, 0.53; 95% CI, 0.34-0.85; $P < 0.01$; Supplementary Figure 7).



Supplementary Figure 7. Forest plot of incidence of diabetes mellitus according to the dose of prednisolone in adult patients with autoimmune hepatitis. RR, risk ratio; CI, confidence interval.

- 프레드니솔론 용량에 따른 골다공증 발생 비율을 비교한 3개의 연구 메타분석 결과 저용량 프레드니솔론 단독 혹은 아자티오프린 병합요법은 고용량 프레드니솔론 단독 혹은 아자티오프린 병합요법과 비교하여 골다공증 발생 위험에 통계적으로 유의한 차이를 보이지 않았다(RR, 0.61;

95% CI, 0.25-1.49; $P=0.28$; Supplementary Figure 8).



Supplementary Figure 8. Forest plot of incidence of osteoporosis according to the dose of prednisolone in adult patients with autoimmune hepatitis. RR, risk ratio; CI, confidence interval.

권고 고려사항

- 프레드니솔론 용량에 따른 생화학 반응에 대한 연구들은 연구 간 이질성이 매우 커, 근거 합성 결과 해석에 주의를 요한다.
- 프레드니솔론 용량에 따른 주요 부작용에 대한 연구들은 이질성은 크지 않으나 연구의 수가 매우 적어 근거 합성 결과 해석에 주의를 요한다.

Supplementary Table 1. Proportion or risk ratio of biochemical response according to the dose of glucocorticoid in patients with autoimmune hepatitis

Study	Age	Subjects	Glucocorticoid dose	Proportion*	95% LCI	95% UCI	Weight, random (%)
Single arm study							
Aljumah et al. ¹ (2019)	Adults	70	Mixed	0.74	0.62	0.84	7.9
Abdel-Razik et al. ² (2017)	Adults	36	High	0.61	0.43	0.77	7.3
Zahiruddin et al. ³ (2016)	Adults	28	High	0.71	0.51	0.87	7.0
Efe et al. ⁴ (2014)	Adults	54	Mixed	0.81	0.69	0.91	7.7
Nasseri-Moghaddam et al. ⁵ (2013)	Adults	23	High	0.52	0.31	0.73	6.8
Yoshizawa et al. ⁶ (2012)	Adults	214	Mixed	0.95	0.91	0.97	8.3
Miyake et al. ⁷ (2007)	Adults	115	Mixed	0.90	0.84	0.95	4.9
Gassert et al. ⁸ (2007)	Adults	24	Low	0.83	0.63	0.95	3.9
Granito et al. ⁹ (2006)	Adults	78	Mixed	0.82	0.72	0.90	4.8
Granito et al. ¹⁰ (2005)	Adults	76	High	0.84	0.74	0.92	4.8
T de Moraes Falcão et al. ¹¹ (2020)	Adults	31	Low	0.68	0.49	0.83	7.2
Binicier and Gunay ¹² (2019)	Adults	25	Low	0.68	0.47	0.85	6.9
Huang et al. ¹³ (2002)	Adults	16	Low	0.88	0.62	0.98	3.5
Miyake et al. ¹⁴ (2009)	Adults	120	Low	0.89	0.82	0.94	4.9
Manns et al. ¹⁵ (2010)	Adults	76	High	0.41	0.30	0.53	7.9

Study	Age	Subjects	Glucocorticoid dose	Proportion*	95% LCI	95% UCI	Weight, random (%)
Joshita et al. ¹⁶ (2018)	Adults	86	Mixed	0.70	0.59	0.79	8.0
Ngu et al. ¹⁷ (2013)	Adults	133	High	0.65	0.57	0.73	8.2
Hoeroldt et al. ¹⁸ (2011)	Adults	245	Mixed	0.93	0.90	0.96	8.4
Werner et al. ¹⁹ (2010)	Adults	426	Low	0.66	0.61	0.71	8.4
Floreani et al. ²⁰ (2006)	Adults	73	High	0.82	0.71	0.90	4.8
Takenami et al. ²¹ (2001)	Adults	41	Low	0.78	0.62	0.89	4.4
Dalekos et al. ²² (2022)	Adults	32	High	0.69	0.5	0.84	4.2
Mogahed et al. ²³ (2022)	Pediatrics	34	High	0.79	0.62	0.91	8.1
Behairy ²⁴ (2017)	Pediatrics	25	High	0.52	0.31	0.72	7.5
Karakoyun et al. ²⁵ (2016)	Pediatrics	37	High	0.68	0.50	0.82	8.3
Bridoux-Henno et al. ²⁶ (2004)	Pediatrics	18	High	0.89	0.65	0.99	6.7
Woynarowski et al. ²⁷ (2013)	Pediatrics	27	High	0.33	0.17	0.54	7.6
Rafeey et al. ²⁸ (2007)	Pediatrics	60	High	0.92	0.82	0.97	9.2
Maggiore et al. ²⁹ (1993)	Pediatrics	31	High	0.71	0.52	0.86	8.0
Pniewska et al. ³⁰ (2016)	Pediatrics	15	High	1.00	0.78	1.00	6.2
Porta et al. ³¹ (2019)	Pediatrics	812	High	0.76	0.73	0.79	10.8
Rodrigues et al. ³² (2016)	Pediatrics	106	High	0.77	0.68	0.85	9.9
Dehghani et al. ³³ (2013)	Pediatrics	87	High	0.60	0.49	0.70	9.7

Study	Age	Subjects	Glucocorticoid dose	Proportion*	95% LCI	95% UCI	Weight, random (%)
Vitfell-Pedersen et al. ³⁴ (2012)	Pediatrics	33	High	0.97	0.84	1.00	8.1

Study	Age	Subjects	Glucocorticoid dose	Risk ratio [†]	95% LCI	95% UCI	Weight, random (%)
Comparative study							
Pape et al. ³⁵ (2019)	Adults	479	N/A	2.19	1.88	2.56	34.9
Purnak et al. ³⁶ (2017)	Adults	71	N/A	0.75	0.54	1.04	33.0
Gohar et al. ³⁷ (2003)	Adults	33	N/A	1.17	0.79	1.71	32.1
Imanieh et al. ³⁸ (2000)	Pediatrics	33	N/A	1.00	0.38	2.61	100.0

LCI, lower confidence interval; UCI, upper confidence interval; N/A, not applicable.

*Represents the biochemical response rate of each group.

[†]Represents the risk ratio of biochemical response in the low-dose group compared to the high-dose group.

Supplementary Table 2. Risk ratio of major adverse events according to the dose of glucocorticoid in patients with autoimmune hepatitis

Study	Age	Subjects	Risk ratio*	95% LCI	95% UCI	Weight, random (%)
Diabetes						
Gordon et al. ³⁹ (2022)	Adults	1,089	0.54	0.32	0.93	73.7
Pape et al. ³⁵ (2019)	Adults	389	0.51	0.21	1.25	26.3
Osteoporosis						
Pape et al. ³⁵ (2019)	Adults	389	0.41	0.14	1.20	61.5
Li et al. ⁴⁰ (2018)	Adults	479	0.47	0.05	4.51	14.2
Purnak et al. ³⁶ (2017)	Adults	71	1.83	0.33	10.28	24.2

LCI, lower confidence interval; UCI, upper confidence interval

*Represents the risk ratio of diabetes or osteoporosis in the low-dose group compared to the high-dose group.

문헌 검색 및 선정

검색식

데이터베이스	연번	검색어	구분
Ovid-Medline	1	exp Hepatitis, Autoimmune/	P
	2	((autoimmun* adj3 hepatit*) OR (autoimmun* adj3 liver)).tw,kw	
	3	OR/1-2	
	4	Steroids/ OR Glucocorticoids/ OR ("corticosteroids" OR "steroid" OR "steroids" OR glucocorticoid*).ti,ab	I
	5	exp Prednisone/ OR ("Prednisone" OR "Prednisolone" OR "Dehydrocortisone" OR "delta-Cortisone" OR "Rectodelt" OR "Prednison Hexal" OR "Sterapred" OR "Ultracorten" OR "Winpred" OR "Apo-Prednisone" OR "Cortan" OR "Cortancyl" OR "Panafcort" OR "Cutason" OR "Decortin" OR "Dacortin" OR "Decortisyl" OR "Deltasone" OR "Encortone" OR "Encorton" OR "Enkorton" OR "Kortancyl" OR "Liquid Pred" OR "Meticorten" OR "Orasone" OR "Panasol" OR "Predni Tablinen" OR "Prednidib" OR "Predniment" OR "Prednison Acsis" OR "Acsis, Prednison" OR "Pronisone" OR "Sone" OR "Prednison Galen" OR "ancortone" OR "biocortone" OR "colisone" OR "cortidelt" OR "cortiprex" OR "dacorten" OR "de cortisyl" OR "decortancyl" OR "decortin e merck" OR "decortine" OR "dekortin" OR "delitison" OR "dellacort a" OR "delta 1 dehydrocortisone" OR "delta cortelan" OR "delta cortisone" OR "delta dome" OR "delta e" OR "delta prenovis" OR "delta-dome" OR "deltacorten" OR "deltacortene" OR "deltacortisone" OR "deltacortone" OR "deltison" OR "deltisona" OR "deltra" OR "di adreson" OR "di-adreson" OR "diadreson" OR "drazone" OR "enkorton" OR "fernison" OR "hostacortin" OR "insone" OR "lodotra" OR "me-korti" OR "meprison" OR "metacortandracin" OR "meticortine" OR "nisona" OR "nsc 10023" OR "orisane" OR "paracort" OR	

데이터베이스	연번	검색어	구분
		<p>"pehacort" OR "precort" OR "precortal" OR "prednicen-m" OR "prednicorm" OR "prednicot" OR "prednison" OR "prednisone alcohol" OR "prednisone intensol" OR "prednisone test" OR "prednitone" OR "pronison" OR "pronizone" OR "pulumison" OR "rayos" OR "servisone" OR "steerometz" OR "sterapred ds" OR "urtilone").ti,ab</p>	
	6	<p>exp Methylprednisolone/ OR ("Methylprednisolone" OR "Metipred" OR "6-Methylprednisolone" OR "6 Methylprednisolone" OR "Urbason" OR "Medrol" OR "adlone-40" OR "adlone-80" OR "beta methylprednisolone" OR "dep medalone 80" OR "depmedalone" OR "depoject-80" OR "depopred" OR "esametone" OR "firmacort" OR "med-jec-40" OR "medixon" OR "mednin" OR "medralone 80" OR "medrate" OR "medrol a" OR "medrol adt pak" OR "medrol compositum" OR "medrol dosepak" OR "medrol medules" OR "medrol pak" OR "medrone" OR "meprednisolone" OR "meprelon" OR "mesopren" OR "methacort 40" OR "methacort 80" OR "methyl prednisolone" OR "methylcotol" OR "methylcotolone" OR "methylpred dp" OR "methylsterolone" OR "metidrol" OR "metrisone" OR "metycortin" OR "metypred" OR "metypresol" OR "neomedrone" OR "nsc 19987" OR "nsc19987" OR "prednol" OR "solomet" OR "solu decortin" OR "Depo-Medrol" OR "Solu-Medrol").ti,ab</p>	
	7	OR/4-6	
	8	3 AND 7	P&I
	9	<p>(Randomized Controlled Trials as Topic/ or randomized controlled trial/ or Random Allocation/ or Double Blind Method/ or Single Blind Method/ or clinical trial/ or clinical trial, phase i.pt. or clinical trial, phase ii.pt. or clinical trial, phase iii.pt. or clinical trial, phase iv.pt. or controlled clinical trial.pt. or randomized controlled trial.pt. or multicenter study.pt. or clinical trial.pt. or exp Clinical Trials as topic/ or (clinical adj trial\$).tw. or ((singl\$ or doubl\$ or</p>	SIGN Filter (RCT)

데이터베이스	연번	검색어	구분
		treb\$ or tripl\$) adj (blind\$3 or mask\$3)).tw. or PLACEBOS/ or placebo\$.tw. or randomly allocated.tw. or (allocated adj2 random\$).tw.) not (case report.tw. or letter/ or historical article/)	
	10	Epidemiologic Studies/ or exp Case Control Studies/ or exp Cohort Studies/ or Case-control. tw. or (cohort adj (study or studies)).tw. or Cohort analy\$.tw. or (Follow up adj (study or studies)). tw. or (observational adj (study or studies)).tw. or Longitudinal.tw. or Retrospective.tw.or Cross sectional.tw. or Cross-sectional studies/	SIGN Filter (Observational Study)
	11	OR/9-10	
	12	8 AND 11	
Ovid-EMBASE	1	exp autoimmune hepatitis/	P
	2	((autoimmun* adj3 hepatit*) OR (autoimmun* adj3 liver)).tw,kw	
	3	OR/1-2	
	4	steroid/ OR glucocorticoid/ OR ("corticosteroids" OR "steroid" OR "steroids" OR glucocorticoid*).ti,ab	I
	5	exp Prednisone/ OR ("Prednisone" OR "Prednisolone" OR "Dehydrocortisone" OR "delta-Cortisone" OR "Rectodelt" OR "Prednison Hexal" OR "Sterapred" OR "Ultracorten" OR "Winpred" OR "Apo-Prednisone" OR "Cortan" OR "Cortancyl" OR "Panafcort" OR "Cutason" OR "Decortin" OR "Dacortin" OR "Decortisyl" OR "Deltasone" OR "Encortone" OR "Encorton" OR "Enkortolon" OR "Kortancyl" OR "Liquid Pred" OR "Meticorten" OR "Orasone" OR "Panasol" OR "Predni Tablinen" OR "Prednidib" OR "Predniment" OR "Prednison Acsis" OR "Acsis, Prednison" OR "Pronisone" OR "Sone" OR "Prednison Galen" OR "ancortone" OR "biocortone" OR "colisone" OR "cortidelt" OR "cortiprex" OR "dacorten" OR "de cortisyl" OR "decortancyl" OR "decortin e merck" OR "decortine" OR "dekortin" OR "delitison" OR "dellacort a" OR "delta 1 dehydrocortisone" OR "delta cortelan" OR "delta cortisone" OR "delta dome" OR "delta e" OR "delta	

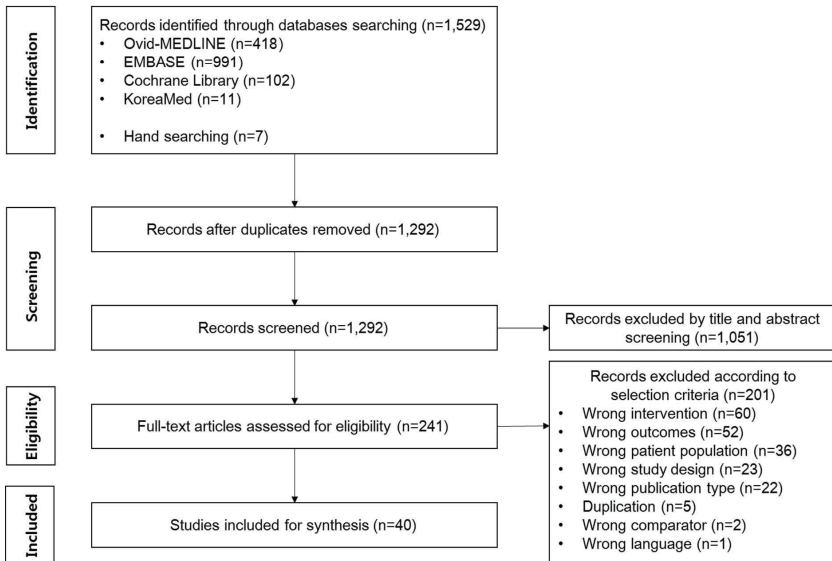
데이터베이스	연번	검색어	구분
		prenovis" OR "delta-dome" OR "deltacorten" OR "deltacortene" OR "deltacortisone" OR "deltacortone" OR "deltison" OR "deltisona" OR "deltra" OR "di adreson" OR "di-adreson" OR "diadreson" OR "drazone" OR "enkorton" OR "fernisona" OR "hostacortin" OR "insone" OR "lodotra" OR "me-korti" OR "mepriison" OR "metacortandracin" OR "meticortine" OR "nisona" OR "nsc 10023" OR "nsc10023" OR "orisane" OR "paracort" OR "pehacort" OR "precort" OR "precortal" OR "prednicen-m" OR "prednicorm" OR "prednicot" OR "prednison" OR "prednisone alcohol" OR "prednisone intensol" OR "prednisone test" OR "prednitone" OR "pronison" OR "pronizone" OR "pulumison" OR "rayos" OR "servisona" OR "sterometz" OR "sterapred ds" OR "urtilone").ti,ab	
	6	exp methylprednisolone/ OR ("Methylprednisolone" OR "Metipred" OR "6-Methylprednisolone" OR "6 Methylprednisolone" OR "Urbason" OR "Medrol" OR "adlone-40" OR "adlone-80" OR "beta methylprednisolone" OR "dep medalone 80" OR "depmedalone" OR "depoject-80" OR "depopred" OR "esametone" OR "firmacort" OR "med-jec-40" OR "medixon" OR "mednin" OR "medralone 80" OR "medrate" OR "medrol a" OR "medrol adt pak" OR "medrol compositum" OR "medrol dosepak" OR "medrol medules" OR "medrol pak" OR "medrone" OR "meprednisolone" OR "meprelon" OR "mesopren" OR "methacort 40" OR "methacort 80" OR "methyl prednisolone" OR "methylcotol" OR "methylcotolone" OR "methylpred dp" OR "methylsterolone" OR "metidrol" OR "metrisone" OR "metycortin" OR "metypred" OR "metypresol" OR "neomedrone" OR "nsc 19987" OR "nsc19987" OR "prednol" OR "solomet" OR "solu decortin" OR "Depo-Medrol" OR "Solu-Medrol").ti,ab	
	7	OR/4-6	
	8	3 AND 7	P&I

데이터베이스	연번	검색어	구분
	9	(Clinical Trial/ or Randomized Controlled Trial/ or controlled clinical trial/ or multicenter study/ or Phase 3 clinical trial/ or Phase 4 clinical trial/ or exp RANDOMIZATION/ or Single Blind Procedure/ or Double Blind Procedure/ or Crossover Procedure/ or PLACEBO/ or randomi?ed controlled trial\$.tw. or rct.tw. or (random\$ adj2 allocat\$).tw. or single blind\$.tw. or double blind\$.tw. or ((treble or triple) adj blind\$).tw. or placebo\$.tw. or Prospective Study/) not (Case Study/ or case report.tw. or abstract report/ or letter/ or Conference proceeding.pt. or Conference abstract.pt. or Editorial.pt. or Letter.pt. or Note.pt.)	SIGN Filter (RCT)
	10	Clinical study/ or Case control study.mp. or Family study/ or Longitudinal study/ or Retrospective study.mp. or (Prospective study/ not Randomized controlled trials/) or Cohort analysis/ or (Cohort adj (study or studies)).mp. or (Case control adj (study or studies)).tw. or (follow up adj (study or studies)).tw. or (observational adj (study or studies)).tw. or (epidemiologic\$ adj (study or studies)).tw. or (cross sectional adj (study or studies)).tw.	SIGN Filter (Observational Study)
	11	OR/9-10	
	12	8 AND 11	
Cochrane	1	[mh "Hepatitis, Autoimmune"]	P
	2	((autoimmun* NEAR/3 hepatit*) OR (autoimmun* NEAR/3 liver)):ti,ab,kw	
	3	1 OR 2	
	4	[mh ^Steroids] OR [mh ^Glucocorticoids] OR ("corticosteroids" OR "steroid" OR "steroids" OR glucocorticoid*):ti,ab	I
	5	[mh Prednisone] OR ("Prednisone" OR "Prednisolone" OR "Dehydrocortisone" OR "delta-Cortisone" OR "Rectodelt" OR "Prednison Hexal" OR "Sterapred" OR "Ultracorten" OR "Winpred" OR "Apo-Prednisone" OR "Cortan" OR "Cortancyl" OR "Panafcort" OR "Cutason" OR "Decortin" OR "Dacortin" OR "Decortisyl" OR	

데이터베이스	연번	검색어	구분
		<p> "Deltasone" OR "Encortone" OR "Encorton" OR "Enkortolon" OR "Kortancyl" OR "Liquid Pred" OR "Meticorten" OR "Orasone" OR "Panasol" OR "Predni Tablinen" OR "Prednidib" OR "Predniment" OR "Prednison Acsis" OR "Acsis, Prednison" OR "Pronisone" OR "Sone" OR "Prednison Galen" OR "ancortone" OR "biocortone" OR "colisone" OR "cortidelt" OR "cortiprex" OR "dacorten" OR "de cortisyl" OR "decortancyl" OR "decortin e merck" OR "decortine" OR "dekortin" OR "delitison" OR "dellacort a" OR "delta 1 dehydrocortisone" OR "delta cortelan" OR "delta cortisone" OR "delta dome" OR "delta e" OR "delta prenovis" OR "delta- dome" OR "deltacorten" OR "deltacortene" OR "deltacortisone" OR "deltacortone" OR "deltison" OR "deltisona" OR "deltra" OR "di adreson" OR "di-adreson" OR "diadreson" OR "drazone" OR "enkorton" OR "fernison" OR "hostacortin" OR "insone" OR "lodotra" OR "me-korti" OR "mepri- son" OR "metacortandracin" OR "meticortine" OR "nisona" OR "nsc 10023" OR "nsc10023" OR "orisane" OR "paracort" OR "pehacort" OR "precort" OR "precortal" OR "prednicen-m" OR "prednicorm" OR "prednicot" OR "prednison" OR "prednisone alcohol" OR "prednisone intensol" OR "prednisone test" OR "prednitone" OR "pronison" OR "pronizone" OR "pulmison" OR "rayos" OR "servisone" OR "sterometz" OR "sterapred ds" OR "urtilone"):ti,ab </p>	
	6	<p> [mh Methylprednisolone] OR ("Methylprednisolone" OR "Metipred" OR "6-Methylprednisolone" OR "6 Methylprednisolone" OR "Urbason" OR "Medrol" OR "adlone-40" OR "adlone-80" OR "beta methylprednisolone" OR "dep medalone 80" OR "depmedalone" OR "depoject-80" OR "depopred" OR "esametone" OR "firmacort" OR "med-jec-40" OR "medixon" OR "mednin" OR "medralone 80" OR "medrate" OR "medrol a" OR "medrol adt pak" OR "medrol compositum" OR "medrol dosepak" OR "medrol medules" OR "medrol pak" OR "medrone" OR "meprednisolone" OR "meprelon" </p>	

데이터베이스	연번	검색어	구분
		OR "mesopren" OR "methacort 40" OR "methacort 80" OR "methyl prednisolone" OR "methylcortol" OR "methylcortolone" OR "methylpred dp" OR "methylsterolone" OR "metidrol" OR "metrisone" OR "metycortin" OR "metypred" OR "metypresol" OR "neomedrone" OR "nsc 19987" OR "nsc19987" OR "prednol" OR "solomet" OR "solu decortin" OR "Depo-Medrol" OR "Solu-Medrol":ti,ab	
	7	4 OR 5 OR 6	
	8	3 AND 7	P&I
KoreaMed	1	("Hepatitis, Autoimmune"[MH] OR "autoimmune hepatitis"[ALL] OR "autoimmune liver"[ALL]) AND ("Steroids"[MH] OR "Glucocorticoids"[MH] OR "Prednisone"[MH] OR "Methylprednisolone"[MH] OR corticosteroid*[ALL] OR steroid*[ALL] OR glucocorticoid*[ALL] OR "Prednisone"[ALL] OR "Methylprednisolone"[ALL])	P&I

문헌 선정 흐름도



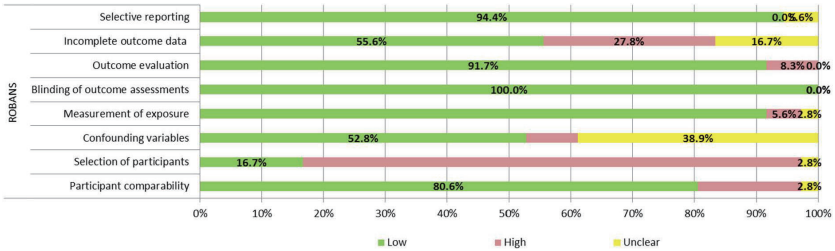
Risk of bias

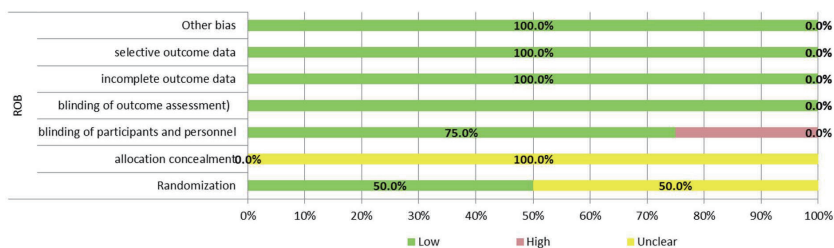
문헌	ROBANS							
	대상자 비교 가능성	대상자 선정	교란변수	노출 측정	평가자의 눈가림	결과 평가	불완전한 결과자료	선택적 결과보고
Aljumah et al. ¹ (2019)	Unclear	High	Unclear	Unclear	Low	Low	Low	Low
Abdel-Razik et al. ² (2017)	Low	High	Low	Low	Low	Low	Low	Low
Zahiruddin et al. ³ (2016)	Low	High	Unclear	Low	Low	Low	High	Low
Efe et al. ⁴ (2014)	Low	High	Low	Low	Low	Low	Low	Low
Nasseri-Moghaddam et al. ⁵ (2013)	Low	Low	Unclear	Low	Low	High	High	Low
Yoshizawa et al. ⁶ (2012)	Low	Low	Low	Low	Low	Low	Low	Low
Miyake et al. ⁷ (2007)	High	High	Unclear	Low	Low	High	Unclear	Low
Gassert et al. ⁸ (2007)	Low	High	Low	Low	Low	Low	High	Unclear
Granito et al. ⁹ (2006)	Low	High	Unclear	Low	Low	Low	Low	Low
Granito et al. ¹⁰ (2005)	Low	Low	Unclear	Low	Low	Low	Low	Low
Binicier and Gunay ¹² (2019)	Low	High	High	Low	Low	Low	Low	Low
Huang et al. ¹³ (2002)	Low	High	Low	Low	Low	Low	High	Low
Miyake et al. ¹⁴ (2009)	Low	High	Low	Low	Low	Low	Low	Low
Joshita et al. ¹⁶ (2018)	Low	High	Low	Low	Low	Low	Unclear	Low
Ngu et al. ¹⁷ (2013)	Low	High	Low	Low	Low	Low	Unclear	Low

문헌	ROBANS							
	대상자 비교 가능성	대상자 선정	교란변수	노출 측정	평가자의 눈가림	결과 평가	불완전한 결과자료	선택적 결과보고
Hoeroldt et al. ¹⁸ (2011)	Low	High	Unclear	Low	Low	Low	Unclear	Low
Werner et al. ¹⁹ (2010)	Low	High	Low	Low	Low	Low	High	Low
Floreani et al. ²⁰ (2006)	Low	Low	Low	Low	Low	Low	Low	Low
Takenami et al. ²¹ (2001)	Low	High	Low	Low	Low	Low	Unclear	Low
Dalekos et al. ²² (2022)	High	High	Unclear	High	Low	Low	Low	Low
Mogahed et al. ²³ (2022)	Low	High	Unclear	Low	Low	Low	High	Low
Behairy ²⁴ (2017)	Low	Low	Unclear	Low	Low	Low	High	Low
Karakoyun et al. ²⁵ (2016)	Low	High	Unclear	High	Low	Low	High	Low
Bridoux-Henno et al. ²⁶ (2004)	Low	High	Low	Low	Low	Low	Low	Low
Rafeey et al. ²⁸ (2007)	Low	High	Low	Low	Low	Low	Low	Low
Maggiore et al. ²⁹ (1993)	Low	High	Low	Low	Low	Low	Low	Low
Pniewska et al. ³⁰ (2016)	Low	High	Low	Low	Low	Low	Low	Low
Porta et al. ³¹ (2019)	Low	High	Low	Low	Low	Low	Low	Low
Rodrigues et al. ³² (2016)	High	High	High	Low	Low	Low	Low	Low
Dehghani et al. ³³ (2013)	Low	High	Low	Low	Low	Low	Unclear	Low
Vitfell-Pedersen et al. ³⁴ (2012)	Low	Unclear	Unclear	Low	Low	High	Low	Low

문헌	ROBANS							
	대상자 비교 가능성	대상자 선정	교란변수	노출 측정	평가자의 눈가림	결과 평가	불완전한 결과자료	선택적 결과보고
Pape et al. ³⁵ (2019)	High	High	Low	Low	Low	Low	High	Low
Purnak et al. ³⁶ (2017)	Low	High	Unclear	Low	Low	Low	Low	Low
Gohar et al. ³⁷ (2003)	High	High	High	Low	Low	Low	Low	Low
Imanieh et al. ³⁸ (2000)	Low	High	Low	Low	Low	Low	Low	Low
Gordon et al. ³⁹ (2022)	High	Low	Unclear	Low	Low	Low	High	Unclear

문헌	ROB						
	무작위 배정 순서 생성	배정 순서 은폐	참여자/ 연구자에 대한 눈가림	결과 평가에 대한 눈가림	불충분한 결과자료	선택적 보고	그외 비뚤림
T de Moraes Falcão et al. ¹¹ (2020)	Unclear	Unclear	Low	Low	Low	Low	Low
Manns et al. ¹⁵ (2010)	Low	Unclear	High	Low	Low	Low	Low
Woynarowski et al. ²⁷ (2013)	Unclear	Unclear	Low	Low	Low	Low	Low
Li et al. ⁴⁰ (2018)	Unclear	Unclear	Low	Low	Low	Low	Low





부록 참고문헌

1. Aljumah AA, Al-Ashgar H, Fallatah H, Albenmoussa A. Acute onset autoimmune hepatitis: clinical presentation and treatment outcomes. *Ann Hepatol* 2019;18:439-444.
2. Abdel-Razik A, Mousa N, Zakaria S, Elhelaly R, Elzeheery R, Zalata K, et al. New predictive factors of poor response to therapy in autoimmune hepatitis: role of mean platelet volume. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2017;29:1373-1379.
3. Zahiruddin A, Farahmand A, Gaglio P, Massoumi H. Clinical characteristics and response to therapy of autoimmune hepatitis in an urban Latino population. *Gastroenterol Hepatol Bed Bench* 2016;9:225-230.
4. Efe C, Kav T, Aydin C, Cengiz M, Imga NN, Purnak T, et al. Low serum vitamin D levels are associated with severe histological features and poor response to therapy in patients with autoimmune hepatitis. *Dig Dis Sci* 2014;59:3035-3042.
5. Nasseri-Moghaddam S, Nikfam S, Karimian S, Khashayar P, Malekzadeh R. Cyclosporine-A versus prednisolone for induction of remission in auto-immune hepatitis: interim analysis report of a randomized controlled trial. *Middle East J Dig Dis* 2013;5:193-200.
6. Yoshizawa K, Matsumoto A, Ichijo T, Umemura T, Joshita S, Komatsu M, et al. Long-term outcome of Japanese patients with type 1 autoimmune hepatitis. *Hepatology* 2012;56:668-676.
7. Miyake Y, Iwasaki Y, Takaki A, Kobashi H, Sakaguchi K, Shiratori Y. Clinical features of Japanese elderly patients with type 1 autoimmune hepatitis. *Intern Med* 2007;46:1945-1949.
8. Gassert DJ, Garcia H, Tanaka K, Reinus JF. Corticosteroid-responsive cryptogenic chronic hepatitis: evidence for seronegative autoimmune hepatitis. *Dig Dis Sci* 2007;52:2433-2437.
9. Granito A, Muratori L, Muratori P, Pappas G, Guidi M, Cassani F, et al. Antibodies to filamentous actin (F-actin) in type 1 autoimmune hepatitis. *J Clin Pathol* 2006;59:280-284.
10. Granito A, Muratori L, Pappas G, Muratori P, Ferri S, Cassani F, et al. Clinical features of type 1 autoimmune hepatitis in elderly Italian patients. *Aliment Pharmacol Ther* 2005;21:1273-1277.
11. T de Moraes Falcão L, Terrabuio DRB, Diniz MA, da Silva Evangelista A, Souza FG, R Cancado EL. Efficacy and safety of chloroquine plus prednisone for the treatment of autoimmune hepatitis in a randomized trial. *JGH Open* 2020;4:371-377.
12. Binicier OB, Gunay S. The efficacy and adverse effects of budesonide in remission induction treatment of autoimmune hepatitis: a retrospective study. *Croat Med J* 2019;60:345-351.
13. Huang HC, Huang YS, Wu JC, Tsay SH, Huo TI, Wang YJ, et al. Characteristics of autoimmune hepatitis in Taiwan: the 11 years' experiences of a medical center.

- Zhonghua Yi Xue Za Zhi (Taipei) 2002;65:563-569.
14. Miyake Y, Iwasaki Y, Kobashi H, Yasunaka T, Ikeda F, Takaki A, et al. Clinical features of antinuclear antibodies-negative type 1 autoimmune hepatitis. *Hepatol Res* 2009;39:241-246.
 15. Manns MP, Woynarowski M, Kreisel W, Lurie Y, Rust C, Zuckerman E, et al. Budesonide induces remission more effectively than prednisone in a controlled trial of patients with autoimmune hepatitis. *Gastroenterology* 2010;139:1198-1206.
 16. Joshita S, Yoshizawa K, Umemura T, Ohira H, Takahashi A, Harada K, et al. Clinical features of autoimmune hepatitis with acute presentation: a Japanese nationwide survey. *J Gastroenterol* 2018;53:1079-1088.
 17. Ngu JH, Gearry RB, Frampton CM, Stedman CA. Predictors of poor outcome in patients with autoimmune hepatitis: a population-based study. *Hepatology* 2013;57:2399-2406.
 18. Hoeroldt B, McFarlane E, Dube A, Basumani P, Karajeh M, Campbell MJ, et al. Long-term outcomes of patients with autoimmune hepatitis managed at a nontransplant center. *Gastroenterology* 2011;140:1980-1989.
 19. Werner M, Wallerstedt S, Lindgren S, Almer S, Bjornsson E, Bergquist A, et al. Characteristics and long-term outcome of patients with autoimmune hepatitis related to the initial treatment response. *Scand J Gastroenterol* 2010;45:457-467.
 20. Floreani A, Niro G, Rosa Rizzotto E, Antoniazzi S, Ferrara F, Carderi I, et al. Type I autoimmune hepatitis: clinical course and outcome in an Italian multicentre study. *Aliment Pharmacol Ther* 2006;24:1051-1057.
 21. Takenami T, Sakaguchi K, Nishimura M, Miyake Y, Miyashita M, Terao M, et al. Therapeutic effects of azathioprine in combination with low-dose prednisolone in patients with intractable autoimmune hepatitis type 1. *Acta Med Okayama* 2001;55:341-347.
 22. Dalekos GN, Arvaniti P, Gatselis NK, Samakidou A, Gabeta S, Rigopoulou E, et al. First results from a propensity matching trial of mycophenolate mofetil vs. azathioprine in treatment-naïve AIH patients. *Front Immunol* 2022;12:798602.
 23. Mogahed E, El-Karaksy H, Zaki H, Abdullatif H. Autoimmune hepatitis in Egyptian children: a single center experience. *Int J Immunopathol Pharmacol* 2022;36:205873842111073265.
 24. Behairy OGA. Characteristics of autoimmune hepatitis in a sample of Egyptian children. *Egypt Pediatric Assoc Gaz* 2017;65:108-113.
 25. Karakoyun M, Ecevit CO, Kilicoglu E, Aydogdu S, Yagci RV, Ozgenc F. Autoimmune hepatitis and long-term disease course in children in Turkey, a single-center experience. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2016;28:927-930.
 26. Bridoux-Henno L, Maggiore G, Johanet C, Fabre M, Vajro P, Dommergues JP, et al. Features and outcome of autoimmune hepatitis type 2 presenting with isolated positivity for anti-liver cytosol antibody. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2004;2:825-830.
 27. Woynarowski M, Nemeth A, Baruch Y, Koletzko S, Melter M, Rodeck B, et al.

- Budesonide versus prednisone with azathioprine for the treatment of autoimmune hepatitis in children and adolescents. *J Pediatr* 2013;163:1347-1353.e1.
28. Rafeey M, Kianrad M, Hasani A. Autoimmune hepatitis in Iranian children. *Indian J Gastroenterol* 2007;26:11-13.
 29. Maggiore G, Veber F, Bernard O, Hadchouel M, Homberg JC, Alvarez F, et al. Autoimmune hepatitis associated with anti-actin antibodies in children and adolescents. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1993;17:376-381.
 30. Pniewska A, Sobolewska-Pilarczyk M, Pawlowska M. Evaluation of the effectiveness of treatment with prednisone and azathioprine of autoimmune hepatitis in children. *Prz Gastroenterol* 2016;11:18-23.
 31. Porta G, Carvalho E, Santos JL, Gama J, Borges CV, Seixas R, et al. Autoimmune hepatitis in 828 Brazilian children and adolescents: clinical and laboratory findings, histological profile, treatments, and outcomes. *J Pediatr (Rio J)* 2019;95:419-427.
 32. Rodrigues AT, Liu PM, Fagundes ED, Queiroz TC, de Souza Haueisen Barbosa P, Silva SL, et al. Clinical characteristics and prognosis in children and adolescents with autoimmune hepatitis and overlap syndrome. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2016;63:76-81.
 33. Dehghani SM, Haghighat M, Imanieh MH, Honar N, Negarestani AM, Malekpour A, et al. Autoimmune hepatitis in children: experiences in a tertiary center. *Iran J Pediatr* 2013;23:302-308.
 34. Vitfell-Pedersen J, Jorgensen MH, Muller K, Heilmann C. Autoimmune hepatitis in children in eastern Denmark. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2012;55:376-379.
 35. Pape S, Gevers TJG, Belias M, Mustafajev IF, Vrolijk JM, van Hoek B, et al. Predniso(lo)ne dosage and chance of remission in patients with autoimmune hepatitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2019;17:2068-2075. e2.
 36. Purnak T, Efe C, Kav T, Wahlin S, Ozaslan E. Treatment response and outcome with two different prednisolone regimens in autoimmune hepatitis. *Dig Dis Sci* 2017;62:2900-2907.
 37. Gohar S, Desai D, Joshi A, Bhaduri A, Deshpande R, Balkrishna C, et al. Autoimmune hepatitis: a study of 50 patients. *Indian J Gastroenterol* 2003;22:140-142.
 38. Imanieh MH, Khatami G, Ghavanini AA. Comparison of prednisolone alone and in combination with azathioprine regimens in treatment of autoimmune hepatitis: a prospective study. *Iran J Med Sci (IJMS)* 2000;25:67-71.
 39. Gordon V, Adhikary R, Appleby V, Das D, Day J, Delahooke T, et al. Treatment and outcome of autoimmune hepatitis (AIH): audit of 28 UK centres. *Liver Int* 2022;42:1571-1584.
 40. Li WY, Yang XS, Wang YC. Glucocorticoids in combination with ursodesoxycholic acid in the treatment of autoimmune hepatitis. *J Biol Regul Homeost Agents* 2018;32:307-311.

별첨 1.

대한간학회 자가면역간염 진료가이드라인 위원회 구성

제정위원회

	이름	소속기관	역할
위원장	김경아	인제의대 일산백병원 내과	가이드라인 개발 총괄
간사	김보현	국립암센터 내과	가이드라인 개발 실무 간사
위원	김경희	동아의대 동아대학교병원 진단검사의학과	가이드라인 개발 실무(진단)
	김자경	연세의대 용인세브란스병원 내과	가이드라인 개발 실무(치료)
	김정한	건국의대 건국대학교병원 내과	가이드라인 개발 실무(진단)
	김혜령	서울의대 서울대학교병원 병리과	가이드라인 개발 실무(진단)
	손 원	성균관의대 강북삼성병원 내과	가이드라인 개발 실무(치료)
	신동현	성균관의대 삼성서울병원 내과	가이드라인 개발 실무(치료)
	이경재	서울의대 서울대학교병원 소아청소년과	가이드라인 개발 실무(소아)
	이현웅	연세의대 강남세브란스병원 내과	가이드라인 개발 실무(임상 양상)
	임선영	고려의대 고대안암병원 내과	가이드라인 개발 실무(진단 및 예후)
	장 영	순천향의대 서울순천향병원 내과	가이드라인 개발 실무(치료, 체계적 문헌고찰)
	조은주	서울의대 서울대학교병원 내과	가이드라인 개발 실무(치료)
	최광현	서울의대 분당서울대학교병원 내과	가이드라인 개발 실무(임상 양상)
	최미영	한국보건의료연구원	가이드라인 개발 실무(방법론 - 체계적 문헌고찰 자문)
	허내윤	인제의대 해운대백병원 내과	가이드라인 개발 실무(역학 및 치료, 체계적 문헌고찰)

델파이위원회

이름	소속기관
김강모	울산의대 서울아산병원 내과
김문영	원주의대 원주세브란스병원 내과
김인희	전북의대 전북대학교병원 내과
김창욱	가톨릭의대 의정부성모병원 내과
이병석	충남의대 충남대학교병원 내과
이정일	연세의대 강남세브란스병원 내과
임형준	고려의대 고대안산병원 내과
장정원	가톨릭의대 서울성모병원 내과
전대원	한양의대 한양대학교병원 내과
정우진	계명의대 계명대학교 동산병원 내과
정재연	아주의대 아주대학교병원 내과

자문위원회

이름	소속기관
고재성	서울의대 서울대학교병원 소아청소년과
권소영	건국의대 건국대학교병원 내과
김영석	순천향의대 부천순천향병원 내과
박능화	울산의대 울산대학교병원 내과
이준혁	성균관의대 삼성서울병원 내과
이한주	울산의대 서울아산병원 내과
정수향	서울의대 분당서울대학교병원 내과

별첨 2.

대한간학회 자가면역간염 진료가이드라인 제정 경과

2022년 2월 8일	대한간학회 이사회: 자가면역간염 진료 가이드라인 제정위원회 위원장 선임(인제대 김경아)
2022년 3월 8일	대한간학회 자가면역간염 진료 가이드라인 제정위원회 위촉 및 위원회 구성 승인
2022년 3월 14일	제정위원회 1차 회의
2022년 4월 4일	제정위원회 체계적 문헌고찰 소위원회 1차 회의(주요 주제 타당성 검토)
2022년 4월 15일	제정위원회 2차 회의(주요 질문 설정 및 근거 문헌 검색 정리, 발표)
2022년 5월 10일	제정위원회 체계적 문헌고찰 소위원회 2차 회의(주제 선정 및 문헌 검토)
2022년 5월 21일	제정위원회 3차 회의(초고 작성 및 발표, 검토)
2022년 5월 30일	제정위원회 체계적 문헌고찰 소위원회 3차 회의(문헌 검색 및 질 평가 방법 논의)
2022년 6월 10일	제정위원회 4차 회의(원고 수정안 검토)
2022년 6월 13일	제정위원회 체계적 문헌고찰 소위원회 4차 회의(평가변수 논의)
2022년 7월 6일	제정위원회 체계적 문헌고찰 소위원회 5차 회의(질 평가 과정 점검)
2022년 7월 15일	제정위원회 5차 회의(근거 수준 평가 및 권고사항 정리, 발표)
2022년 7월 28일	제정위원회 체계적 문헌고찰 소위원회 6차 회의(질 평가 결과 논의)
2022년 8월 5일	제정위원회 6차 회의(권고사항 수정 및 검토)
2022년 8월 12일	권고사항에 대한 델파이위원회 1차 설문 조사
2022년 8월 16일	제정위원회 체계적 문헌고찰 소위원회 7차 회의(근거 합성 및 체계적 문헌고찰 기반 권고사항 논의)
2022년 8월 26일	제정위원회 7차 회의(델파이 원회 설문조사 결과 회람 및 권고사항 수정 논의)
2022년 9월 8일	권고사항 수정에 대한 델파이위원회 2차 설문 조사
2022년 9월 23일	제정위원회 8차 회의(델파이위원회 설문조사 결과 회람 및 권고사항 수정 논의)
2022년 10월 6일	대한간학회 자문위원회 개최
2022년 10월 27일	대한간학회 자가면역간염 진료 가이드라인 공청회 개최(온라인)
2022년 10월 29일	권고사항 최종안에 대한 델파이위원회 3차 설문 조사
2022년 11월 8일	대한간학회 이사회 인준
2022년 12월 1일	대한간학회 추계학술대회 KDDW 2022 발표(그랜드 하얏트 인천)

별첨 3.

자가면역간염 진료가이드라인 위원회 이해관계 상충 정보

가이드라인 제정에 참여한 모든 위원은 아래의 질문으로 구성된 이해관계 선언문을 작성하였으며, 최근 3년 이내의 이해관계 상충 정보는 아래와 같았다.

1. 임상진료지침에서 다루는 중재(약물, 의료기술 등)와 관련하여 특허, 상표권, 라이선싱, 로열티 등의 지식재산권을 가지고 있습니까?
2. 임상진료지침에서 다루는 중재(약물, 의료기술 등)와 상업적으로 관련성이 있는 회사 혹은 조직에 고용(공식/비공식적인 직함을 가지고 있는 경우) 되어 있거나, 고용되었던 적이 있습니까?
3. 임상진료지침과 상업적으로 관련성이 있는 회사 혹은 조직의 비상장 소유 지분(스톡옵션, 비거래 주식) 혹은 상장 소유 지분(1,000만 원 이상, 스톡 옵션은 포함되나 뮤추얼 펀드 등을 통한 간접투자는 제외)이 있습니까?
4. 임상진료지침과 상업적으로 관련이 있는 회사 혹은 조직으로부터 연구 비용이나 연구관련 보조금, 연구기기 사용 지원 등을 받은 적이 있습니까?
5. 임상진료지침과 상업적으로 관련성이 있는 회사 혹은 조직으로부터 연간 각 300만 원을 초과하거나 총합 1,000만 원 이상의 강연료, 자문료 및 사례금(여행경비 지원 등)을 받은 적이 있습니까?
6. 본인의 가족(부모, 배우자, 자녀) 또는 가족이 소속된 회사에서 위에서 기술된 것과 같은 관계를 가지고 있습니까?

이름	내용
제정위원회	
김경아	발할 내용 없음
김보현	발할 내용 없음
김경희	발할 내용 없음
김자경	발할 내용 없음
김정한	발할 내용 없음
김혜령	발할 내용 없음
손 원	발할 내용 없음
신동현	발할 내용 없음
이경재	발할 내용 없음
이현웅	발할 내용 없음
임선영	발할 내용 없음
장 영	발할 내용 없음
조은주	발할 내용 없음
최광현	발할 내용 없음
최미영	발할 내용 없음
허내운	발할 내용 없음
델파이위원회	
김강모	발할 내용 없음
김문영	발할 내용 없음
김인희	발할 내용 없음
김창욱	발할 내용 없음
이병석	발할 내용 없음
이정일	발할 내용 없음
임형준	Hoffman-La Roche Ltd. 후원 연구
장정원	발할 내용 없음
전대원	유한양행, 동아제약 후원 연구
정우진	발할 내용 없음
정재연	발할 내용 없음
자문위원회	
고재성	발할 내용 없음
권소영	발할 내용 없음
김영석	발할 내용 없음
박능화	발할 내용 없음
이준혁	발할 내용 없음
이한주	발할 내용 없음
정속향	발할 내용 없음

별첨 4.

권고사항에 대한 델파이위원회 합의도

델파이위원회의 위원은 각 권고사항에 대하여 9점 리커트 스케일(Likert scale)을 이용하여 1점(전혀 동의하지 않음)에서 9점(매우 동의함) 사이의 점수를 표기하였고, 각 항목별로 평균 및 변동계수를 산출, 평균이 7점 이상인 경우 ‘적절’, 4점 이상에서 7점 미만인 경우 ‘불확실’, 4점 미만인 경우 ‘부적절’이라 평가하였고, 변동계수가 0.5 이상인 경우 ‘추가 설문 필요’한 경우로 정의하였다. 최종 권고사항 및 이에 대한 델파이위원회 설문의 결과는 다음과 같았다.

		권고사항	평균	변동계수
진단	[진단]	1. 자가면역간염은 다른 원인에 의한 간손상을 배제하고, 혈액 검사 소견(증가된 혈청 AST, ALT 및/또는 IgG), 자가항체, 조직 소견 등을 종합하여 진단한다. (B1)	8.55	0.08
		2. 자가면역간염이 의심되는 경우 ANA, SMA를 선별 검사로 시행한다. (B1) 임상적으로 필요한 경우, anti-LKM1, anti-LC1, anti-SLA, ANCA 등을 추가로 검사할 수 있다. (C1)	8.18	0.09
		3. 자가면역간염은 개정 진단 점수 체계와 간소화 진단 점수 체계로 진단할 수 있다. (B2)	8.09	0.13
		4. 자가면역간염 환자에서 담즙정체형 간기능 검사 이상이 동반된 경우에는 자가면역간염-원발 담도담관염 중복증후군, 자가면역간염-원발 경화담관염 중복증후군의 가능성을 고려하고 AMA와 담관 영상 검사를 시행한다. (C1)	8.55	0.06

권고사항		평균	변동계수	
	[비침습적 간섬유화 평가]	1. 자가면역간염 환자에서 간섬유화스캔은 진행된 간섬유화(≥F3) 또는 간경변증 진단에 유용할 수 있으며, 관해 유도치료를 받는 환자에서는 간의 염증이 호전된 후 간섬유화스캔을 시행한다. (C2)	7.91	0.12
치료	[치료 목표 및 대상]	1. 자가면역간염 치료의 목표는 간의 염증 반응을 조절하여 관해를 달성함으로써 간질환의 진행 및 합병증 발생을 억제하는 것이다. (B1)	8.82	0.05
		2. 활동성 자가면역간염은 면역억제치료를 해야 한다. (A1) 진행된 섬유화를 동반하지 않은 간염 활성도 지표(HAI) 4점 미만의 무증상 비활동성 환자에서 치료를 보류할 때에는 혈청학적 지표를 정기적으로 모니터링한다. (C1)	8.55	0.06
		3. 자가면역간염 환자에서 치료 시작 후 정기적으로 혈청 아미노전이효소수치와 IgG를 측정하여 치료 반응을 평가한다. (B1)	8.27	0.10
	[1차 치료]	1. 자가면역간염의 1차 치료로 프레드니솔론과 아자티오프린 병합 투여 (A1) 혹은 프레드니솔론 단독 투여 (A2) 한다.	8.55	0.06
		2. 자가면역간염 환자에서 완전 생화학 반응에 도달한 후에는 아자티오프린 단독 또는 관해를 유지할 수 있는 최소 용량의 프레드니솔론과 아자티오프린 병합요법으로 치료한다. (A1)	8.36	0.08
	3. 급성 중증 자가면역간염 환자는 프레드니솔론 (0.5~1 mg/kg/일) 단독치료를 시행해 볼 수 있으나 (C2), 치료 반응이 없거나 간성뇌증을 동반한 간부전이 발생한 경우 간이식을 고려한다. (C1)	8.36	0.08	
	[치료 종료]	1. 최소 2년간 완전 생화학 반응이 유지되는 자가면역간염 환자에서 치료 종료를 고려하며 (C1), 임상적으로 필요 시 치료 종료 결정 전 조직 검사를 추가로 시행할 수 있다. (C2)	7.91	0.13

	권고사항	평균	변동계수
	2. 자가면역간염 환자에서 치료 중단 후 재발 시 기존 1차 치료를 재시작하고 (C1), 완전 생화학 반응에 도달하면 장기간의 유지치료를 고려할 수 있다. (C2)	8.45	0.06
[치료 전 평가 및 치료 중 모니터링]	1. 40세 이상 또는 골다공증 고위험인자가 있는 40세 미만의 자가면역간염 환자에서 글루코코티코이드 치료를 시작하기 전 혹은 시작 후 6개월 이내에 골절 위험도 또는 골밀도에 대하여 평가하고, 글루코코티코이드 치료를 지속하는 경우 골절 위험도에 따라 주기적인 추적 검사를 시행한다. (C1)	8.09	0.13
	2. 자가면역간염 환자에서 바이러스간염 상태에 대하여 평가하고, A형간염 혹은 B형간염 항체가 없으면 예방접종을 시행한다. (B1)	8.45	0.08
	3. 자가면역간염 환자에서 아자티오프린 치료를 하는 동안 주기적으로 혈구 검사를 시행하고 (B1), 아자티오프린 치료 시작 전 <i>NUDT15</i> 유전자형 검사 (B2) 및/또는 <i>TPMT</i> 유전자형 검사 (C2) 시행을 고려할 수 있다.	7.82	0.08
[2차 치료]	1. 자가면역간염의 1차 치료에 실패한 경우, 진단의 확실성과 약물 순응도를 우선 검토하고, 약물 불내성, 무반응, 불충분한 반응에 해당하면 2차 치료를 고려한다. (C1)	8.55	0.08
	2. MMF 또는 tacrolimus를 자가면역간염 2차 치료제로 우선 고려하며 (C1), cyclosporine, 6-MP 및 6-TG도 고려할 수 있다. (C2)	8.09	0.07
[소아 자가면역 간염의 치료]	1. 소아 자가면역간염 환자에서 1차 치료로 프레드니솔론과 아자티오프린을 병합하여 투여한다. (B1)	8.45	0.08
	2. 소아 자가면역간염 환자에서 완전 생화학 반응에 도달한 후에는 아자티오프린 단독 또는 관해를 유지할 수 있는 최소 용량의 프레드니솔론과 아자티오프린을 병합하여 치료한다. (B1)	8.27	0.10

권고사항		평균	변동계수
특정 상황 에서의 치료	3. 소아 자가면역간염 환자에서 1차 치료 약제에 대한 무반응, 불충분한 치료 반응 또는 약물 불내성이 있는 경우 MMF (C1), cyclosporine (B2) 또는 tacrolimus (C2)를 2차 치료로 사용해 볼 수 있다.	8.27	0.08
	4. 소아 자가면역간염 환자에서 최소 2~3년간 완전 생화학 반응이 유지되면 치료 종료를 고려하며 (C1), 종료 전 간조직 검사를 시행할 수 있다. (C2)	8.36	0.08
	1. 자가면역간염의 경과를 임신 중 다양할 수 있고, 출산 직후는 급성 악화 위험이 높은 시기 이므로, 임신 중 및 출산 직후에는 면밀한 추적 관찰을 고려한다. (C1)	8.45	0.06
	2. 임신을 계획 중인 경우에는 자가면역간염이 1년 이상 잘 조절된 이후 고려한다. (C1)	8.00	0.11
	3. 자가면역간염 환자에서 임신을 고려 중인 경우 MMF는 금기이나 (B1), 글루코코티코이드와 아자티오프린은 임신 기간 중 유지할 수 있다. (C1)	8.18	0.07
	[자가면역간염 중복증후군]		
예후	1. 자가면역간염-원발담도담관염 중복증후군의 경우 면역억제치료(글루코코티코이드와 아자티오프린)와 UDCA를 병합하여 치료한다. (B1) 원발담도담관염이 주된 임상 양상인 경우 UDCA 치료 후 임상 경과에 따라 면역억제 치료를 추가하는 순차치료를 고려할 수 있다. (C2)	8.55	0.06
	[바이러스간염을 동반한 자가면역간염]		
예후	1. 자가면역간염 환자가 면역억제요법 시 B형간염 재활성화 고위험군 또는 중등도 위험군에 속할 경우 예방적 항바이러스치료를 시행한다. (A1)	8.55	0.08
	1. 간경변증이 동반된 자가면역간염 환자에서 간세포암종 감시 검사를 시행한다. (A1)	8.73	0.07

2022 대한간학회 자가면역간염 진료가이드라인

발행인 배 시 현

편집인 김 경 아

인쇄일 2022년 12월 6일

발행일 2022년 12월 9일

발행처 대한간학회

서울시 마포구 마포대로 53, A동 1210호

Tel: (02) 703-0051

Fax: (02) 703-0071

E-mail : kasl@kams.or.kr

Homepage : <http://www.kasl.org>

인쇄처 도서출판 진기획

서울시 중구 충무로 49-2(을지로 3가) 동주빌딩 5층

Tel: (02) 2266-7078 (代)

Fax: (02) 2277-5194

E-mail : jin@ijpnc.com

Homepage : www.ijpnc.co.kr

