

REVIEW ARTICLE

자가면역간염의 치료

김자경

연세대학교 의과대학 용인세브란스병원 내과학교실

Treatment of Autoimmune Hepatitis

Ja Kyung Kim

Department of Internal Medicine, Yongin Severance Hospital, Yonsei University College of Medicine, Yongin, Korea

Autoimmune hepatitis (AIH) is a chronic liver disease, characterized by elevated levels of transaminases, immunoglobulin G, and positive autoantibodies. The disease course is dynamic and presents heterogeneous disease manifestations at diagnosis. This review summarizes the issues regarding the treatment and monitoring of AIH in adult patients. Glucocorticoids and azathioprine are the first line of treatment. Alternative first-line treatments include budesonide or mycophenolate mofetil (MMF). Although no randomized controlled trials have been performed, MMF, cyclosporine, tacrolimus, 6-mercaptopurine, allopurinol, sirolimus, everolimus, infliximab, or rituximab have been attempted in patients not responding to or intolerant to first-line treatments. Most patients require life-long special monitoring, with or without maintenance treatment. (**Korean J Gastroenterol 2023;81:72-85**)

Key Words: Adult; Autoimmune hepatitis; Treatment

서론

자가면역간염은 무증상부터 급성 간염, 만성간염, 전격성 간염에 이르기까지 다양한 임상양상으로 발현할 수 있고,¹ 진단 당시 무증상임에도 이미 섬유화가 진행되어 간경변증을 진단받기도 하여, 초기 진단이 비교적 까다로운 간질환이다. 따라서 간효소수치 상승 정도나 섬유화 정도와 관계없이 거의 대부분의 간질환에서 자가면역간염을 감별 질환으로 고려해야 하며, 진단 기준에 따라 진단이 이루어지면, 면역조절제를 근간으로 하는 치료를 고려하게 된다. 본 종설에서는 성인에서의 자가면역간염의 치료목표와 치료반응의 정의에 대하여 알아보고, 1, 2차 치료 약제와 치료 과정에서 고려할 사항에 대하여 기술하고자 한다.

본론

1. 치료 대상과 목표 및 치료 반응의 정의

자가면역간염의 치료는 1960년대에서 1970년대에 만성 활동성 간염환자를 대상으로 이루어진 연구에 기반한 치료방법이 근간을 이루고 있다.²⁻⁶ 다만, 당시 만성 활동성 간염 환자군이 지금의 자가면역간염 진단기준에 부합하는 환자와는 다를 수 있음을 고려해야한다. 예를 들어, 1989년에서야 C형간염이 발견되었으므로, 이러한 연구 대상자에 일부의 C형간염 환자가 포함되었을 것으로 추측할 수 있다. 최초로 만성 활동성 간염 환자를 72개월간 추적한 프레드니솔론(prednisolone)과 위약의 무작위 전향 대조연구에서, 56%의 사망률을 보인 위약군에 비해 프레드니솔론 치료를 받은 환자군은 현저히 감소된 14%의 사망률을 보였다.² 이후 여러 무작위 대조연구에서도 치료하지

Received January 30, 2023. Revised February 13, 2023. Accepted February 13, 2023.

© This is an open access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0>) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.
Copyright © 2023. Korean Society of Gastroenterology.

교신저자: 김자경, 16995 용인시 기흥구 동백죽전대로 363, 연세대학교 의과대학 용인세브란스병원 내과학교실

Correspondence to: Ja Kyung Kim, Department of Internal Medicine, Yongin Severance Hospital, Yonsei University College of Medicine, 363 Dongbaekjukjeon-daero, Giheung-gu, Yongin 16995, Korea. Tel: +82-31-5189-9700, Fax: +82-31-5189-8567, E-mail: ceciliak@yuhs.ac, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5025-6846>

Financial support: None. Conflict of interest: None.

않은 만성 활동성 간염 환자군의 사망률 41%에 비해 프레드니손(prednisone) 단독 혹은 프레드니손과 아자티오프린(azathioprine, AZA) 병용요법으로 치료한 환자군은 사망률이 6-10%까지 감소되어,³⁵ 활동성 간염은 적절한 면역억제치료로 간기능을 개선시키고 생존율을 증가시킬 수 있음을 알게 되었다. 따라서, 임상 및 검사소견(AST, ALT 및 immunoglobulin G [IgG] 상승), 혹은 간 조직 소견에서 간내 염증을 시사하는(hepatitis activity index [HAI] ≥ 4) 모든 활동성의 자가면역간염 환자는 치료의 대상이 된다.

무증상의 경미한 염증 활성도를 보이는 환자의 자연 경과 및 면역억제치료의 이득에 대해서는 아직 연구 결과가 충분하지 않으나, 증상이 있는 환자과 비교하면 혈액검사 지표와 조직학적 활성도는 유의하게 낮았고, 면역억제 치료에 대한 반응이나 간 관련 예후는 비슷하였다.⁷ 무증상 환자라도 치료하지 않을 경우는 활성도가 지속적으로 변화하므로 경과를 예측하기가 어렵고, 추적해 보면 결국 상당수에서 증상이 발현하거나(25.8-69.6%)^{8,9} 간질환이 진행하게 되어(22.2-50%)^{7,9,10} 간세포암, 말기간질환 혹은 간부전으로 진행할 수 있다.^{9,10} 또한, 치료 없이 자연적으로 관해에 도달한 환자도, 재발되면 자연 관해가 유지되는 경우는 없었다고 한다.^{8,10} 영국 다기관 종적 코호트(longitudinal cohort) 연구에서 글루코코르티코이드 치료를 받은 모든 자가면역간염환자들의 전체 사망률 및 간 이식율은 치료받지 않은 환자들에 비해 낮았고, 특히 무증상 환자에서도 치료를 받을 경우 전체 사망률 및 간 이식률이 유의하게 낮았으므로,¹¹ 무증상 환자를 치료의 대상에서 완전히 배제하기는 어렵다. 만약, 진행된 섬유화를 동반하지 않은 간염 활성도 지표(HAI) 4점 미만의 무증상 비활동성 환자라도, 치료를 보류할 때는 간효소수치 및 IgG 지표를 정기적으로 모니터링하는 것이 필요하다.

자가면역간염의 치료 목표는 간의 염증반응을 조절하고 관해를 달성함으로써 간 질환의 진행을 억제하는 것이다.

치료 반응은 혈액검사로 확인할 수 있는 생화학 반응과, 간 조직검사로 확인할 수 있는 조직 반응이 있는데, 이상적인 생

화학 반응은 혈청 ALT, AST, IgG가 정상화되는 것이며, 조직 반응은 조직내 염증이 소실되는 것이다. 이상적인 치료 반응은 생화학 반응과 조직 반응을 모두 얻은 경우이다.¹²⁻¹⁸ 생화학 반응이 6개월 이상 지속되었더라도 추적 간 조직검사를 해보면 46%의 환자가 조직내 염증반응이 Ishak 점수 HAI 4 점 이상으로 지속되었다는 보고에서 보듯이, 생화학 반응에 도달하더라도 조직내 염증이 지속되는 경우가 흔하며, 특히 간경변증이 동반된 경우는 ALT, AST와 IgG가 조직 염증 활성도를 완전히 반영하지 못하기 때문에,^{19,20} 간조직 내 염증이 소실되었는지를 확인하려면 간 조직검사가 필요하다.

최근 국제자가면역간염 그룹에서 치료의 종료점에 대한 정의를 제시하였다(Table 1).²¹ 치료 시작 4주 이내에 혈청 아미노전이효소가 50% 이상 감소하지 못하면 무반응(non-response)으로 판단한다. 치료 시작 6개월 이내에 혈청 아미노전이효소와 IgG이 정상에 도달하면 완전 생화학 반응(complete biochemical response), 그렇지 못하면 불충분한 반응(insufficient response)으로 판단한다. 관해(remission)는 간조직의 간염 활성도 지표(HAI)가 18점 만점에 4점 미만인 경우를 말한다. 치료 관련 부작용이 나타나 약제 중단을 고려하게 되는 경우는 치료에 대한 불내성(intolerance to treatment)으로 분류한다.¹⁵

치료 기간 중 지속적인 AST, ALT의 상승은 치료 중단 후 재발, 조직학적 활동성, 간경변증 및 간세포암 등의 간질환 진행과 불량한 예후를 예측하는 인자로 알려져 있으며,^{14,17,18,22,23} ALT와 IgG는 조직학적 활성도와 밀접한 관계가 있기 때문에,²⁴ 조직학적 관해를 기대하려면 완전 생화학반응에 도달하는 것이 중요하겠다.

2. 1차 표준 치료

성인에서 자가면역간염의 1차 표준 치료요법은 매일 프레드니솔론 20-40 mg과 AZA 50-150 mg을 병합 투여하거나, 매일 프레드니솔론 40-60 mg을 투여하는 것이다(Fig. 1).

자가면역간염에서 프레드니솔론 단독 혹은 AZA 병합요법

Table 1. Endpoints for Autoimmune Hepatitis Treatment as Proposed after a Consensus Process by the International Autoimmune Hepatitis Working Group

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.

의 효용성은 여러 무작위 대조연구를 통해 입증되었으며,²⁻⁶ 이들에 대한 체계적 문헌고찰에서 프레드니솔론 혹은 프레드니손 단독 요법과 AZA 병합요법은 유사한 관해율을 보였다 (42% vs. 43%; RR, 0.98; 95% CI, 0.65-1.47).²⁵ 반면 부작용은 프레드니솔론과 AZA 병합요법이 더 적었기에, 1차 치료로는 병합요법이 선호된다.²⁶ 만약, AZA의 금기가 있거나, 자가면역간염 유사 약인성 간손상에서와 같이 전체 치료 기간이 6개월 미만으로 짧을 것으로 예상된다면, 프레드니솔론 단독요법을 시행하는 것이 좋겠다.¹⁵

AZA 병합요법으로서 초기 프레드니솔론 용량을 고용량과 저용량으로 나누는 기준은 연구마다 다소 차이가 있으나(40 mg/일 vs. 30 mg/일, >0.5 mg/kg/일 vs. <0.5 mg/kg/일, 60 mg/일 혹은 1 mg/kg/일 vs. 40-50 mg/일 혹은 0.5 mg/kg/일), 두 군으로 나누어 비교한 연구들을 살펴보면, 고용량군에서 6개월 이내의 초기 관해율이 높은 경우도 있었지만, 6개월째 관해율에는 통계적으로 유의한 차이가 없고, 고용량군에서 부작용이 다소 높은 경향을 나타내었다.²⁷⁻²⁹

기존에는 병합요법의 두 약제를 동시에 시작하였으나, 최근 2주 정도의 간격을 두고 순차적으로 투여하는 방법도 이용되고 있다. 순차적으로 투여할 경우 치료 초기 첫 2주 간 프레드니솔

론을 단독 투여함으로써 프레드니솔론에 대한 반응을 평가하여 진단의 불확실성을 해소하고, 드물지만 중증 간질환에서 발생할 수 있는 AZA 유발 간독성을 배제하여 치료 반응을 정확히 평가할 수 있다는 장점이 있다.^{26,30} 또한, *NUDT15* (Nudix hydrolase 15) 혹은 *TPMT* (thiopurine S-methyltransferase)의 유전자형에 돌연변이가 있을 경우 AZA 대사에 장애가 생겨 골수 억제로 인한 혈구감소증 발생 위험이 높아지는데, 프레드니솔론을 단독 투여하는 첫 2주 동안 환자의 *NUDT15*, *TPMT* 유전자 변이를 평가하면, AZA 합병증 발생의 위험도를 예측하고 투여 여부나 용량을 결정할 수 있다.¹⁵ 프레드니솔론과 병용 투여 시 AZA은 초기에 50 mg/일의 용량으로 시작하여 독성과 치료 반응에 따라 150 mg/일 혹은 2 mg/kg/일까지 증량할 수 있다. *NUDT15* 혹은 *TPMT* 돌연변이 유전자의 homozygote인 경우에는 효소 활성도가 거의 없기 때문에 AZA을 투여하지 않고 프레드니솔론 단독 혹은 대체 치료 요법을 고려하고, heterozygote인 경우에도 골수 억제의 위험이 있어 AZA 용량 감량이 추천되며, 2 mg/kg/일 이상의 AZA 용량을 고려하는 경우 30-80%로 감량하여 투여하고 골수 억제 정도를 면밀히 관찰하며 용량을 조절하는 것이 필요하다.³¹ 특히 *NUDT15* 와 *TPMT* 유전자형에 모두 돌연변이가 있는 경우에는 더욱

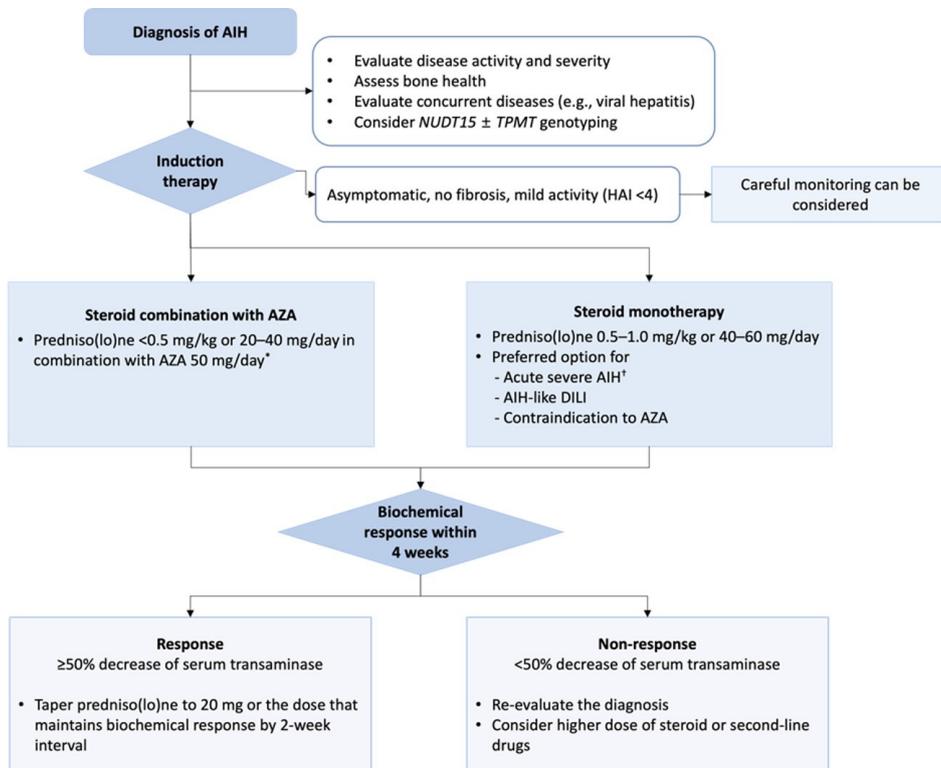


Fig. 1. Induction strategy for autoimmune hepatitis as per the autoimmune hepatitis clinical practice guidelines of KASL (figure courtesy of the KASL). AIH, autoimmune hepatitis; AZA, azathioprine; DILI, drug-induced liver injury; HAI, hepatitis activity index; *NUDT15*, Nudix hydrolase 15; *TPMT*, thiopurine S-methyltransferase; KASL, Korean Association for the Study of the Liver. *Delayed institution of AZA by 2 weeks can be considered. †Emergent evaluation for liver transplantation should be considered for patients with acute liver failure.

주의를 기울여야 한다.

초기 용량의 프레드니솔론과 AZA를 투여하며 생화학 반응이 있는 경우 AZA은 유지하면서 1-2주마다 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 AZA을 유지하면서 프레드니솔론을 중단해볼 수 있다(Fig. 2). 유지요법에 대한 몇 개의 무작위 대조 연구 결과,³²⁻³⁴ AZA 단독 유지요법은 프레드니솔론/프레드니손 단독 유지요법에 비해 높은 관해지속률을 보였고, 프레드니솔론/프레드니손과 AZA 병용 유지요법과는 관해지속률에 유의한 차이를 보이지 않았다.²⁵ 또한, 고용량 AZA 단독 유지요법(2 mg/kg/일) 시 글루코코티코이드 유발 부작용이 적고 재발이 줄어 평균 67개월 동안 83%의 높은 관해지속률을 보였다.^{33,35} AZA 투여 중 백혈구감소증이나 혈소판감소증이 나타난다면 용량을 감량하거나 중단해야 하며, 특히 혈구감소증이 1-2주 이내에 회복되지 않으면 AZA을 중단해야 한다. 간경변증이 있으면 AZA로 인한 혈구감소증의 발생빈도가 더 높으므로 주의해야 한다.^{36,37} 이러한 부작용으로 AZA의 투여가 불가능한 경우에는 최소 용량의 프레드니솔론을 유지요법으로 선택한다. 하지만 하루 10 mg을 초과하는 용량의 프레드니솔론을 장기간 투여하면 스테로이드 연관 부작용이 흔하게 나타나므로, 가급적 생화학 반응이 유지되는 10 mg/일 이

의 최소 용량으로 유지하는 것이 좋다.³⁸

3. 1차 대체 치료

부데소니드(budesonide)는 90% 이상 간에서 초회 통과 효과(first pass effect)를 보이는 글루코코티코이드이다. 글루코코티코이드 유발 전신작용이 적으므로 골밀도 측면에서의 장기적인 이득을 고려하여,³⁹⁻⁴¹ 프레드니손/프레드니솔론의 대체약제로 사용 가능하다. 부데소니드와 AZA 병용요법의 효과 및 안전성에 대한 무작위 전향 대조연구에 따르면, 간경변증이 동반되지 않은 자가면역간염 환자에서 부데소니드(9 mg/일)와 AZA (1-2 mg/kg/일)을 병용 투여하였을 때 프레드니솔론(40 mg/일)과 AZA (1-2 mg/kg/일) 병용투여 시 보다 6개월 생화학적 관해율이 유의하게 높았고, 글루코코티코이드 부작용도 유의하게 낮았다.⁴² 하지만 간경변증이 동반된 환자에서는 문맥전신단락으로 인해 부데소니드가 간을 우회하게 되므로 약물의 효과가 감소하는 동시에 글루코코티코이드 유발 부작용이 증가할 수 있다.^{43,44} 따라서 1차 치료로서 부데소니드와 AZA 병용요법은 간경변증을 동반하지 않은 자가면역간염 환자에서 글루코코티코이드 유발 부작용의 발생 가능성이 높거나 부작용으로 인해 투여가 불가능한 경우 국내 시판이 가능해지면 선택해 볼 수 있겠다.

AZA의 투여가 불가능한 경우는 마이코페놀레이트 모페틸(mycophenolate mofetil, MMF)을 1차 치료로 사용해 볼 수 있다. 한 단일기관 전향 연구에서 자가면역간염의 1차 치료로

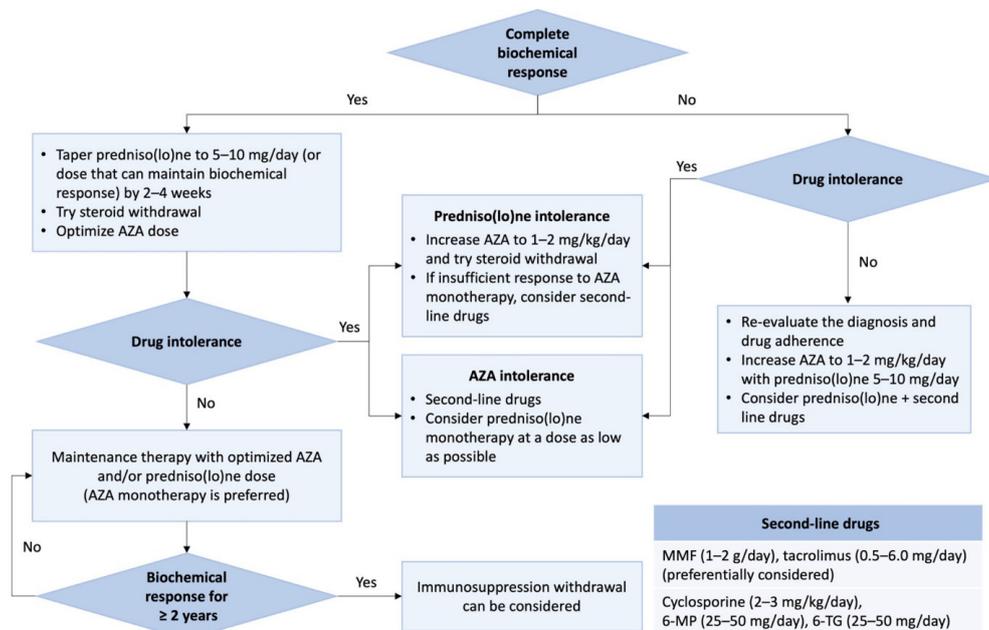


Fig. 2. Maintenance strategy for patients with autoimmune hepatitis depicting the biochemical response to prednisolone and/or azathioprine induction therapy; extracted from the autoimmune hepatitis clinical practice guidelines of KASL (figure courtesy of the KASL). 6-MP, 6-mercaptopurine; 6-TG, 6-thioguanine; AZA, azathioprine; MMF, mycophenolate mofetil; KASL, Korean Association for the Study of the Liver.

MMF (1.5-2 g/kg)를 프레드니솔론과 함께 투여하여 71.6%의 환자에서 관해를 얻었는데, 그 중 78.2%에서 프레드니솔론을 중단하고 MMF를 단독(1-1.5 g/kg) 투여하여 관해를 유지하였다.⁴⁵ 7개의 전·후향 연구를 메타분석한 결과 프레드니솔론/프레드니손-MMF 병용요법은 프레드니솔론/프레드니손-AZA 병용요법에 비해 AST, ALT나 IgG의 정상화 비율이 유의하게 높은 반면 무반응률은 유의하게 낮아⁴⁶ 1차 치료로서 사용될 수 있겠으나, 아직 연구 결과가 충분치는 않고, 역시 국내 허가사항의 제한을 고려하여 AZA의 투여가 어려운 경우에 한하여 대체 치료로 시도해 볼 수 있겠다.

4. 급성 중증 및 급성 간부전 양상에서의 치료

급성 중증 혹은 급성 간부전 양상의 자가면역간염에서 글루코코티코이드 치료는 실패율이 높고,⁴⁷ 초기 약물치료로 간이식이 지연될 가능성과,^{48,49} 감염에 취약해지는 경향⁵⁰ 등으로 치료의 이득 및 적정 용량이 확립되지 않았다.

급성 중증 간염 양상에서는 글루코코티코이드 치료(프레드니손 혹은 프레드니솔론 단독, 0.5-1 mg/kg/일)는 감염증의 위험성은 유의미하게 높이지 않으면서 치료에 효과적이었고,^{48,49,51,52} 글루코코티코이드 치료 1-2주 이내에 간 효소수치의 감소가 없거나 임상 증상의 악화, 혹은 간성뇌증이 진행한다면 지체 없이 간이식을 고려해야 한다.^{47,49,53}

급성 간부전 양상에서는 감염증 등의 부작용 발생이 높아질 수 있는 점에 주의하며 글루코코티코이드 치료를 고려하되, Model for End-stage Liver Disease (MELD) 점수가 40 이상에서는 치료 후 오히려 생존율이 감소될 수 있음에 주의해야 한다.^{50,54} 또한, 급성 중증 간염 양상에서 간성뇌증의 동반은 급성 간부전을 의미하므로 글루코코티코이드 치료보다는 간이식을 시행하는 것이 예후에 도움이 되겠다.^{47,50}

5. 치료 종료 여부의 결정

자가면역간염 치료를 시작한 환자는 최소 2년 이상 혈청 아미노전이효소와 IgG가 정상화된 완전 생화학 반응을 유지하는 경우 치료 종료를 고려할 수 있다.^{15,55,56} 한 후향 관찰연구에서 치료 종료 후 재발률은 조직학적 관해를 보인 환자들의 재발률은 30%, 생화학 반응을 보인 환자들의 재발률은 21%로, 두 군 간 통계적으로 유의한 차이는 없었다고 한다.⁵⁷ 하지만, 생화학 반응을 보인 환자에서 간 조직검사로 조직학적 관해를 추가로 확인하는 것은, 혈액검사로 확인되지 않는 간 내 염증을 배제할 수 있어, 치료 종료 후 재발 빈도를 낮추는데 유용할 수 있다. 특히, 진단 시 심한 임상증상을 보였거나 치료 순응도가 낮았던 환자의 경우, 조직학적 소견이 치료 종료 후 재발 및 간 섬유화 진행 예측에 도움이 되므로 치료 종료를 결정하기 전 조직검사를 시행하는 것이 좋겠다.⁵⁶

6. 치료 종료 후 추적관찰 및 재발 시 치료

자가면역간염은 매우 재발이 흔한 질환으로, 완전 생화학 반응을 2년 이상 유지했던 환자들에서도 치료 종료 후 재발률이 약 20-46%에 달한다.^{55,58} 재발 시점은 약제 중단 3개월 이내에 재발하는 경우가 약 50%에 달하며, 중단 1년 후부터 연간 3%로 재발률이 감소하는 것으로 보고되었다.⁵⁹ 그러나 지연성 재발도 발생하므로, 치료 중단 후 첫 1년동안은 3개월 간격으로, 그리고 그 이후는 6-12개월 간격으로 정기적인 감시검사를 시행해야 한다.^{15,26} 재발 시 무증상의 경미한 AST 또는 ALT 상승이 질병 재발의 좋은 지표이기 때문에,⁶⁰ 재발을 진단하기 위한 조직검사로 시간을 지체하지 말고 조기에 재치료를 시작해야 한다. 재치료가 지연될 경우 약 10%에서 섬유화의 진행, 약 3%에서 임상적 악화가 발생하는 것으로 보고되었다.⁶¹ 재발의 임상 예측인자로는 지연된 치료반응 및 짧은 치료 기간,^{55,57} 정신적 스트레스나 다른 자가면역 질환의 동반 유무,^{62,63} 치료 중단 시 정상 상한치 이상의 AST 또는 ALT, 높은 IgG (>1.5 g/dL),^{14,23,55,64} 치료 종료 시 조직검사서 문맥 내 형질세포 침윤 소견,⁶⁵ 프레드니솔론 단독치료³² 등이 제시된 바 있다. 반면 진단 또는 치료 종료 당시 간경변증 유무는 재발과 관련 없었다.^{58,61,63,66}

재발이 확인되면 기존 1차 치료를 재시작하며,^{60,63,66-68} 필요시 혈청 아미노전이효소와 IgG 수치가 정상화될 때까지 AZA를 2 mg/kg/일까지 증량해 볼 수 있고, 글루코코티코이드 용량을 최소량으로 줄이거나 중단하며, 장기 관해로 전환될 때까지 치료를 지속한다.^{68,69} AZA를 사용할 수 없는 경우 MMF 또는 생화학 반응을 유지할 수 있는 최소 용량의 프레드니솔론/프레드니손 단독요법을 시도할 수 있다.^{68,70}

7. 1차 치료 약제 부작용 관련 평가 및 모니터링

치료 약제와 연관된 부작용이 비교적 흔하게 일어나므로, 치료 전과 치료 중 부작용 관련 평가와 모니터링이 필요하다.^{15,26} 자가면역간염에 대한 면역억제 치료를 하기에 앞서 바이러스 감염에 대한 감염 상태를 확인하여 항체가 없다면 A형간염과 B형간염 예방 접종이 권장된다.^{15,26} 치료를 하기 전에 HBsAg과 anti-HBc IgG 검사를 시행하고, 둘 중 하나라도 양성 소견을 보인다면, HBV DNA 검사를 시행한다.⁷¹ HBsAg 혹은 HBV DNA가 양성이고 B형간염 재활성화 고위험군 또는 중등도 위험군에 속할 경우, 예방적 항바이러스제를 복용해야 하며, HBsAg과 HBV DNA가 모두 음성이고, anti-HBc만 양성이면 1-3개월 간격의 정기적인 추적관찰을 고려한다.⁷¹

글루코코티코이드 관련 부작용

골다공증은 글루코코티코이드로 유발되며, 이로 인한 골절이 삶의 질을 현저하게 감소시키므로 치료시작 전 골밀도

평가는 필수적이다. 국내 글루코코티코이드 유발 골다공증 진료지침에 따르면, 40세 미만인 경우 과거 골다공증성 골절이 있었거나, 골다공증에 대한 다른 위험 인자(갑상선 질환, 흡연 및 음주력 등)가 있는 경우 골밀도 검사를 권고하며, 40세 이상인 경우 글루코코티코이드 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.⁷² 하루 7.5 mg 이상의 프레드니솔론을 복용하거나 연간 누적 복용량이 5년 이상인 경우 골다공증과 연관된 골절의 위험도가 증가된다.⁷³

또한, 글루코코티코이드를 지속하여 사용하는 경우 1년마다 골절위험도를 재평가해야 한다.⁷² 40세 이상 성인 환자가 글루코코티코이드를 지속적으로 사용하고 있으나 칼슘과 비타민 D 이외에 다른 골다공증 약제를 사용하지 않는 경우 매 1-3년마다 FRAX를 이용한 골절위험도 평가 및 골밀도 검사를 시행한다.⁷² 40세 미만 성인 환자에서 골다공증성 골절력이 있거나, 고용량의 글루코코티코이드 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.⁷²

국내 글루코코티코이드 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) 섭취하고, 적절한 비타민 D 농도(≥20 ng/mL)를 유지하도록 권고하고 있다.⁷²

그 외 부작용으로 쿠싱양 얼굴, 체중 증가, 골다공증, 당뇨병, 백내장, 정신이상(psychosis), 고혈압 등이 있다(Table 2). 쿠싱양 얼굴과 buffalo hump는 약 50%의 환자에서, 당뇨병은 15-20%의 환자에서, 고혈압, 정신이상(psychosis), 백내장과 골다공증은 5-10% 정도에서 발생한다.^{3-5,74} AZA 병용치료

시 글루코코티코이드 용량이 적어지므로, 단독치료보다 부작용이 적게 발생하지만, 적어도 5% 정도의 환자에서는 글루코코티코이드 부작용이 발생한다.²⁵ 이러한 부작용 발생을 찾아내기 위한 주기적인 신체 계측, 혈압 측정, 혈액 검사가 필요하다.

아자티오프린 관련 부작용

AZA은 티오푸린(thiopurine) 계열 약물의 일종으로 골수억제 부작용 등을 유발할 수 있는데, 치료 전 심한 백혈구 감소(<2.5×10⁹/L)나 심한 혈소판 감소(<50×10⁹/L)가 있거나 약물 대사와 연관된 *NUDT15* 혹은 *TPMT* 유전자에 homozygote 변이가 있는 환자는 AZA 사용을 권장하지 않는다.

*TPMT*는 AZA 대사에 관여하는 효소 중 하나로 활성도가 감소하는 경우 6-thioguanine nucleotides (6-TGN)이 증가하면서 골수억제 부작용을 일으키게 된다.^{26,31} 아시아에서는 *TPMT*-deficient allele의 빈도가 5% 미만으로 알려져 있고,^{26,75} 우리나라 크론병 환자를 대상으로 한 후향 연구에서 *TPMT* 변이는 3.8%에서 발견되었는데, 이 중 1.2%에서만 백혈구감소증이 발생하여⁷⁶ 우리나라를 비롯한 아시아에서는 *TPMT* 유전자형과 AZA 유발 골수억제 부작용과의 연관성은 매우 낮은 것으로 보인다.

*NUDT15*도 AZA 대사에 관여하는 효소 중 하나로 활성도가 감소하면 골수억제 부작용을 일으키는 것으로 알려져 있다.⁷⁷ 가장 잘 알려진 유전자 변이는 *NUDT15* R139C이며, homozygote인 경우 100%에서 약제 시작 8주 내에 3, 4등급의 백혈구감소증이 발생하였고, heterozygote인 경우 25.6%에서, wild type인 경우 0.9%에서 약제 시작 8주 이내의 초기에 백혈구감소증이 발생하였다.⁷⁶ 아시아에서 시행된 여러 후향 연구들에 따르면, *NUDT15* R139C의 homozygote 빈도는 1-3% 내외이며, 초기 백혈구감소증은 거의 모든 homo-

Table 2. Adverse Effects of Therapeutic Agents for Autoimmune Hepatitis

Agent	Adverse effects	Notes
Predni(so)lone	Cushingoid features, weight gain, osteoporosis, brittle diabetes, cataract, psychosis, hypertension	Adverse effects related to the high initial doses Mostly resolved by rapid tapering; or to maintenance dose exceeding 10 mg/day
Azathioprine	Nausea, heartburn, hepatotoxicity, hair loss, loss of appetite, fatigue, unusual bruising, myelosuppression, decreased resistance to infection, possibly increased risk of developing cancer	Mostly well tolerated Not tolerated with skewed metabolism from genetic polymorphism
Mycophenolate mofetil	Nausea, vomiting, diarrhea, heartburn, headache, dizziness, skin rash, decreased resistance to infection, myelotoxicity, teratogenicity	More effective second-line therapy in patients intolerant than unresponsive to azathioprine Contraindication in pregnancy
Cyclosporin, Tacrolimus	Nephrotoxicity, hepatotoxicity, decreased resistance to infection, hypertension, hyperlipidemia, hyperkalemia, hyperuricemia, hypomagnesemia, glucose intolerance, tremors, lymphoma, hirsutism (cyclosporin), gum hypertrophy (cyclosporin), alopecia (tacrolimus)	Adverse effects related to the dose/blood levels Necessity to monitor blood levels

zygote 환자에서 발생하였다.⁷⁷ 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, AZA 사용 용량이 50 mg/일 보다 높았음을 고려해야 한다. *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.⁷⁸

AZA 치료를 받은 자가면역간염 환자 113명을 대상으로 *NUDT15* (R139C) 및 *TPMT* (*TPMT*3C rs 114235*) 유전자형을 조사한 중국의 후향 연구에서, *NUDT15* R139C heterozygote 환자의 27.3% (6/22명), homozygote 환자의 100% (3/3명)에서 백혈구감소증이 발생하였다.⁷⁹ 반면, *TPMT* 유전자형 homozygote를 보이는 환자는 없었으며, heterozygote는 1.8%였는데, 백혈구감소증이 발생하지 않았다.⁷⁹ 우리나라를 비롯한 아시아에서는 *TPMT*보다 *NUDT15* 변이가 골수억제 부작용 발생과 더 밀접한 연관이 있는 것으로 보인다.⁸⁰

무작위 대조연구에서 티오푸린 치료 시작 전 시행한 유전자 검사 결과에 따라 티오푸린 치료 용량을 다르게 한 군과 유전자 검사 미시행 군을 비교하였을 때, 골수억제 부작용의 빈도가 유의한 차이를 보였으므로,^{81,82} AZA 치료 중에는 주기적으로 혈구 검사를 시행하고, 하루에 50 mg을 초과하여 사용할 예정이면, 사전에 *NUDT15* 및/또는 *TPMT* 유전자 검사를 고려하고, *NUDT15* 유전자 검사를 우선 시행하는 것이 좋겠다.

그 외 부작용으로는 오심, 속쓰림, 간독성, 탈모, 식욕부진, 피로감, 명, 골수기능감소, 감염 취약성 증가, 발암위험 증가 등이 있다(Table 2). AZA 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, 체장염과 같은 심한 부작용이 나타나 약제를 중단할 수 있으며, 약제를 중단하면 이러한 반응은 수일 내에 사라진다.²⁶

8. 2차 치료

자가면역간염의 1차 치료제인 글루코코티코이드와 AZA 투여 이후에 약물 불내성, 치료 실패, 불충분한 반응에 해당되는 경우 2차 치료를 고려할 수 있다(Fig. 2). 자가면역간염의 2차 치료에 대한 연구는 그 수가 적고 대부분 소규모 후향 연구로 수행되어 근거 수준이 낮고, 약물 불내성, 무반응, 불

충분한 반응에 대한 2차 치료의 방법과 반응이 다를 수 있음을 생각해야 한다. 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.⁸³ 따라서, 1차 치료에 대한 실패율이 비교적 낮은 편임을 고려하여, 1차 치료에 무반응을 보인 경우에는 자가면역간염에 대한 진단 확실성 및 복약순응도를 우선 재평가해야 한다.

MMF

MMF는 inosine-5'-monophosphate 길항제로 B림프구와 T림프구에 작용하여 항체 형성과 세포매개 면역반응을 억제하는데, AZA의 1차 대체 치료로 쓸 수도 있지만,⁸⁴ 1차 치료에 대해 무반응이거나 반응이 불충분한 경우 글루코코티코이드와 병합하여 2차 치료제로도 사용할 수 있다(1-2 g/day). 자가면역간염에서 MMF를 2차 치료로 사용한 메타분석에서 생화학적 관해율을 58.0-59.6%로 보고하였는데, 1차 치료에 불내성인 경우는 73.5-82.0%, 무반응 및 불충분한 반응의 경우에는 32.0-40.8%였다.^{85,86}

자가면역간염에서 MMF를 사용한 경우 약 14.0-24.1%에서 부작용이 발생하는데, 가장 흔하게 발생하는 부작용은 백혈구감소증이며 이는 용량 감량으로 조절할 수 있다. 오심, 구토, 설사, 속쓰림 같은 위장관 증상이 그 다음으로 호발하며, 두통, 어지러움, 피부발진, 감염 발생 등이 있고 드물지만, 심한 백혈구감소증, 패혈증, 근육통, 체장염, 두통, 탈모, 감각 이상 등이 발생할 수 있다(Table 2).^{85,86} 기형 유발이 가능하므로 임신부에는 금기이다.⁸⁷

Cyclosporine

Cyclosporine은 이식 분야에서 널리 사용되는 calcineurin inhibitor의 하나로 글루코코티코이드와 병용하여 자가면역간염의 2차 치료제로 사용할 수 있다(2-3 mg/kg/일). 글루코코티코이드와 AZA 병용 치료에 대해 무반응이거나 불완전 반응을 보인 5명의 자가면역간염 환자를 cyclosporine 2-3 mg/kg/일로 2차 치료한 경우 생화학적 관해율은 80%였다.⁸⁸ 대표적인 부작용으로는 신독성과 다모증(hypertrichosis)에 의한 외관 변화 등이 있다(Table 2). 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(Table 2). 자가면역간염의

1차 치료가 대부분 글루코코티코이드와 AZA의 병합요법이므로, Tacrolimus를 2차 치료제로 사용할 경우 글루코코티코이드와 0.5-6 mg/일 용량의 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.⁸⁹ 한 메타분석에서는 자가면역간염에서 tacrolimus로 2차 치료를 하였을 때, 생화학적 관해율을 68.9%라고 보고하였으며, 1차 치료에 불내성이었던 경우에는 56.6%, 무반응과 불충분한 반응을 보였던 경우에는 59.1%의 생화학적 관해율을 보였다.⁸⁶ Tacrolimus의 부작용으로는 신경계 증상 및 위장관 증상이 가장 흔하며 신독성, 당뇨병, 고혈압, 탈모 등이 있다.⁹⁰ 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.⁹¹ 자가면역간염에서 tacrolimus의 부작용 발생률은 약 25.5%이다.⁸⁶

2019년 미국간학회의 자가면역간염 진료 가이드라인에서 자가면역간염의 2차 치료제로서 MMF와 tacrolimus를 비교하는 메타분석 결과가 보고되었는데, 두 약제 모두 2차 치료제로 효과적이거나, 부작용과 약물 혈중 농도 측정 등 약제 접근성을 고려할 때 MMF가 tacrolimus보다 선호된다고 하였다.¹⁵ 그러나 양질의 연구가 부족하여 메타분석의 근거 수준이 낮으므로 추가 연구 및 근거가 필요하다.

6-Mercaptopurine (6-MP), 6-thioguanine, allopurinol
AZA에 약물 불내성인 경우 2차 약제로 AZA를 6-MP로 변경해 투여해 볼 수 있다. 6-MP는 AZA의 첫 번째 대사체로서 활성 대사체인 6-TGN으로 유도된다. AZA보다 효과적이지는 않으나 AZA 불내성이 있는 경우 6-MP로 변경하면 복약 순응도가 향상될 수 있다(25-50 mg/일).⁹² 글루코코티코이드와 AZA 병용요법 후 약물 불내성 환자 20명과 불충분한 반응 환자 2명 등 총 22명에 대하여 2차 치료로 AZA를 6-MP로 변경한 연구에서 AZA 불내성 환자의 75%에서 생화학적 관해가 있었으나 AZA 치료에 불충분한 반응을 보였던 2명에서는 효과가 없었다.⁹³ 부작용으로는 백혈구감소증, 두통, 오심, 구토, 설사, 구강 궤양, 피부발진, 관절통 등이 있다.

6-Thioguanine (6-TG)는 AZA의 활성 대사체인 6-TGN으로 전환된다. AZA에 약물 불내성인 경우 6-TG로 변경하여 투여해 볼 수 있다(20 mg/일). AZA 또는 6-MP에 약물 불내성 또는 불충분한 반응을 보인 환자 49명을 대상으로 2차 치료로 6-TG를 투여한 네덜란드 연구에서 생화학적 관해는 58%에서 관찰되었다.⁹⁴ 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).⁹⁵

Allopurinol (100 mg/일) 추가요법도 AZA에 약물 불내성 또는 치료 반응이 없는 환자에서 시도해 볼 수 있다. AZA이 활성 대사체인 6-TGN으로 대사되지 않고 xanthine oxidase에 의해 6-thiouric acid로 대사되면 면역억제 효과가 감소한다.⁸⁷ 이러한 경우 6-TGN로 대사를 유도하는 xanthine oxidase 억제제인 allopurinol과 저용량의 AZA이 2차 치료방법으로 사용될 수 있다. 관련 연구가 많지 않지만, AZA 치료에 실패한 환자 8명을 대상으로 한 연구에서 allopurinol을 추가하였을 때 생화학적 관해율이 88%라고 보고된 바 있다.⁹⁶

Sirolimus, everolimus

Sirolimus와 everolimus는 mammalian target of rapamycin (mTOR)에 결합하여 interleukin-2의 수용체에 결합한 후 신호전달을 차단함으로써 cytokine에 의한 T세포의 성장을 억제하고 항체 생성을 억제한다.⁹⁷ 1차 치료에 무반응인 자가면역간염 환자에서 2차 치료로 사용한 연구가 있으나, 아직 소수의 환자를 대상으로 하는 연구만 이루어져 향후 추가 연구가 필요하다.^{98,99}

Infliximab, rituximab

Infliximab은 tumor necrosis factor (TNF)-alpha 억제제로 자가면역간염의 2차 치료로 시도되고 있다. AZA을 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.¹⁰⁰ 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.^{101,102}

Rituximab은 B림프구 표면 표지자인 CD20에 대한 단일 클론항체(monoclonal antibody)이다. Rituximab은 원래 B세포 림프종의 치료로 도입되었는데 최근 다양한 자가면역질환의 치료제로 시도되고 있다. 글루코코티코이드와 AZA에 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 않았으나,¹⁰³ 후속 연구가 필요하다.

9. 특정 상황에서의 치료

임신

임신은 면역계통의 변화를 유발하여, 자가면역간염의 경과에 영향을 줄 수 있고 자가면역간염과 이의 치료도 임신 및 출산의 결과(pregnancy outcomes)에 영향을 줄 수 있다.¹⁰⁴ 일반적으로는 임신 중에는 자가면역질환의 활성도(activity)가 감소하고 자연관해도 보고되나, 매우 다양한 경과를 보일 수 있으며, 출산 후에는 자가면역질환 악화의 위험성이 증가한다.^{105,106} 자가면역간염이 진단된 산모의 임상경과를 분석한 메타분석에서 조산 위험이 일반인에 비해 높았는데,¹⁰⁷ 특히 문맥압항진증이 있거나, 임신 전 생화학적 관해가 없는 경우에 조산의 위험이 높았고, 간경변증이 동반된 환자들 경우에는 간이식 필요, 간부전 발생 등 심각한 모성 합병증 발생 위험이 높았다.¹⁰⁸

자가면역간염시 사용되는 다양한 약제 중 MMF는 사람에게서 기형 발생과 연관되어 있어서 최소 6주 이상 중단한 후에 임신을 시도할 것이 권고되며, 임신 중 사용 금기이다.¹⁰⁹ 글루코코티코이드와 AZA은 임신 및 수유 중 사용 가능하다.¹¹⁰

자가면역간염 중복증후군

자가면역간염 중복증후군은 자가면역간염의 진단기준에 부합하면서, 주로 원발담도담관염 또는 원발경화성담관염 등이 동반되는 경우를 뜻한다. 자가면역간염-원발담도담관염(autoimmune hepatitis-primary biliary cirrhosis, AIH-PBC) 중복증후군은 자가면역간염 단독 또는 원발담도담관염 단독에 비하여 치료 반응이 나쁘고 간경변증 진행이 빠르며,¹¹¹ 간경변증 합병증 위험이 높았다.¹¹²⁻¹¹⁴ 자가면역간염-원발경화성담관염 중복증후군은 자가면역간염 단독 또는 자가면역간염-원발담도담관염 중복증후군에 비해 치료 반응 및 예후가 더 나쁜 것으로 보고되고 있다.¹¹⁵ 중복증후군은 주된 임상 양상에 따라 치료를 진행한다.¹¹⁶

비알코올 지방간질환과 자가면역간염

국내 전체 인구에서 비알코올 지방간질환의 유병률은 25%로 매우 높기 때문에 자가면역간염과 동반되는 경우가 적지 않다.¹¹⁷ 국제 자가면역간염 그룹에서 진행 중인 대규모 다기관 후향 연구의 중간 분석에 따르면, 583명의 자가면역간염 환자 중 21.6%에서 비알코올 지방간질환이 동반되어 있었고,¹¹⁸ 자가면역간염과 비알코올 지방간염을 동반한 환자는 자가면역간염만 있는 환자와 비교하여 간 관련 이환률이 2.5배, 간 관련 사망률이 7.6배 더 높아서,¹¹⁹ 두 질환의 동반 여부를 파악하는 것이 필요하다. 비알코올 지방간질환군에서 23-33%에서 자가항체가 양성이었으나, 간 조직검사 후 자가면역간염으로 진단된

경우는 2% 미만이었으므로,^{120,121} 비알코올 지방간질환 환자가 자가항체 양성일 경우 자가면역간염을 확진하기 위해서는 간 조직검사가 필수적이다.

간이식 전후의 자가면역간염

우리나라에서 2009-2013년 기간 동안 등록된 4,085명의 자가면역간염 환자들을 분석한 자료에 따르면 자가면역간염 환자의 1.1%가 간이식을 받았고,^{122,123} 이식 후 성적은 양호하여 5년 생존 및 이식편 생존율은 각각 72%와 65%이며,¹²⁴ 국내 단일기관에서 보고된 자가면역간염 재발률은 5년째에 14.3%였다.¹²⁵ 간이식 후 자가면역간염이 재발 또는 새로이 발병하게 되면 임상경과가 나빠진다.¹²⁶ 자가면역간염으로 간이식을 받은 경우에는 급성 거부반응, 글루코코티코이드 저항성 거부반응 및 만성 거부반응의 비율이 다른 원인으로 간이식을 받은 경우에 비해 높는데,^{127,128} 기준이 아직 정립되지 않아 거부반응과 자가면역간염 재발의 구분이 어려워 결과 해석에 주의해야 한다.¹²⁹

간세포암종과 자가면역간염

간세포암종이 진단된 자가면역간염 환자에서도 관해를 유지할 수 있는 최소 용량의 면역억제제 사용이 필요하나, 최적의 면역억제제 사용 전략에 대해서는 추가적인 연구가 필요하다. 간이식환자들을 대상으로 한 연구에서 calcineurin inhibitor는 이식 후 간세포암종 위험을 높이고, mTOR 억제제를 사용한 경우에는 간세포암종의 위험이 낮다고 보고하였다.¹³⁰ 또한, MMF를 사용한 경우 간이식 후 간세포암종의 재발 위험이 낮다는 연구 결과도 있다.¹³¹ 이러한 점은 면역억제제의 종류에 따라 간세포암종 발생 또는 재발 위험이 달라질 수 있음을 시사한다. 이를 바탕으로 간세포암종이 진단된 자가면역간염 환자들의 면역억제치료제로 AZA보다 MMF가 선호된다는 주장이 있다.¹³² 그러나 간세포암종이 진단된 자가면역간염 환자들에서 MMF 또는 mTOR기반의 면역억제제 치료가 글루코코티코이드 및 AZA을 사용한 치료에 비해 간세포암종 진단 이후의 예후를 향상시킬 수 있는지를 평가할 수 있는 연구는 없다.

최근 진행성 간세포암종 환자에서는 면역관문억제제 기반 치료가 일차 치료로 권고되고 있다.¹³³ 면역관문억제제 치료 시 자가면역-연관 부작용이 발생할 수 있다.¹³⁴ 류마티스질환, 염증성 장질환 등 자가면역질환이 있는 경우 면역관문억제제 사용 후 자가면역-연관 부작용 발생 위험이 높지만, 간세포암종 면역관문억제제 임상연구에서 자가면역간염 환자들은 대부분 등록에서 제외되어,¹³⁵ 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.

결 론

자가면역간염은 다양한 임상경과를 가지므로, 아미노전이 효소의 상승 소견으로 내원한 환자에서 감별진단으로 고려하여 기준에 맞는 진단을 내리고 치료 대상을 선별하여 간질환이 진행하기 전에 치료를 시작해야 한다. 환자의 개별적 특성에 맞는 적절한 치료를 선택하고 관해를 달성함으로써 질환의 진행 및 합병증 발생을 억제하고, 정기적으로 추적하여 장기 예후의 호전을 이루는 것이 필요하겠다.

REFERENCES

- Krawitt EL. Autoimmune hepatitis. *N Engl J Med* 2006;354:54-66.
- Cook GC, Mulligan R, Sherlock S. Controlled prospective trial of corticosteroid therapy in active chronic hepatitis. *Q J Med* 1971;40:159-185.
- Soloway RD, Summerskill WH, Baggenstoss AH, 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.
- Murray-Lyon IM, Stern RB, Williams R. Controlled trial of prednisone and azathioprine in active chronic hepatitis. *Lancet* 1973;1:735-737.
- 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.
- Tage-Jensen U, Schlichting P, Aldershvile J, et al. Azathioprine versus prednisone in non-alcoholic chronic liver disease (CLD). Relation to a serological classification. *Liver* 1982;2:95-103.
- Muratori P, Lalanne C, Barbato E, et al. Features and progression of asymptomatic autoimmune hepatitis in Italy. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2016;14:139-146.
- 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.
- 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.
- Czaja AJ. Features and consequences of untreated type 1 autoimmune hepatitis. *Liver Int* 2009;29:816-823.
- Gordon V, Adhikary R, Appleby V, et al.; UK Multi-Centre AIH Audit Group (see acknowledgements for other contributors). Treatment and Outcome of Autoimmune Hepatitis (AIH): Audit of 28 UK centres. *Liver Int* 2022 Mar 14. doi: 10.1111/liv.15241.
- Montano Loza AJ, Czaja AJ. Current therapy for autoimmune hepatitis. *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol* 2007;4:202-214.
- Manns MP, Czaja AJ, Gorham JD, et al.; American Association for the Study of Liver Diseases. Diagnosis and management of autoimmune hepatitis. *Hepatology* 2010;51:2193-2213.
- 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.
- Mack CL, Adams D, Assis DN, 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.
- Lohse AW, Sebode M, Bhathal PS, 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.
- Miyake Y, Iwasaki Y, Terada R, 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.
- Hoeroldt B, McFarlane E, Dube A, et al. Long-term outcomes of patients with autoimmune hepatitis managed at a nontransplant center. *Gastroenterology* 2011;140:1980-1989.
- Laschtowitz A, Zachou K, Lygoura V, et al. Histological activity despite normal ALT and IgG serum levels in patients with autoimmune hepatitis and cirrhosis. *JHEP Rep* 2021;3:100321.
- Dhaliwal HK, Hoeroldt BS, Dube AK, et al. Long-term prognostic significance of persisting histological activity despite biochemical remission in autoimmune hepatitis. *Am J Gastroenterol* 2015;110:993-999.
- Pape S, Snijders RJALM, Gevers TJG, et al.; International Autoimmune Hepatitis Group (IAIHG) collaborators. Systematic review of response criteria and endpoints in autoimmune hepatitis by the International Autoimmune Hepatitis Group. *J Hepatol* 2022;76:841-849.
- 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.
- Verma S, Gunuwan B, Mendler M, Govindrajana 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.
- Lüth S, Herkel J, Kanzler S, et al. Serologic markers compared with liver biopsy for monitoring disease activity in autoimmune hepatitis. *J Clin Gastroenterol* 2008;42:926-930.
- 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.
- European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: Autoimmune hepatitis. *J Hepatol*

- 2015;63:971-1004. Erratum in: *J Hepatol* 2015;63:1543-1544.
27. 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.
 28. Pape S, Gevers TJG, Belias M, et al. Predniso(lo)ne dosage and chance of remission in patients with autoimmune hepatitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2019;17:2068-2075.e2.
 29. 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.
 30. Lohse AW, Mieli-Vergani G. Autoimmune hepatitis. *J Hepatol* 2011;55:171-182.
 31. Relling MV, Schwab M, Whirl-Carrillo M, 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.
 32. Stellon AJ, Hegarty JE, Portmann B, Williams R. Randomised controlled trial of azathioprine withdrawal in autoimmune chronic active hepatitis. *Lancet* 1985;1:668-670.
 33. 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.
 34. 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.
 35. Johnson PJ, McFarlane IG, Williams R. Azathioprine for long-term maintenance of remission in autoimmune hepatitis. *N Engl J Med* 1995;333:958-963.
 36. 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.
 37. Czaja AJ, Carpenter HA. Thiopurine methyltransferase deficiency and azathioprine intolerance in autoimmune hepatitis. *Dig Dis Sci* 2006;51:968-975.
 38. Czaja AJ. Safety issues in the management of autoimmune hepatitis. *Expert Opin Drug Saf* 2008;7:319-333.
 39. Czaja AJ, Lindor KD. Failure of budesonide in a pilot study of treatment-dependent autoimmune hepatitis. *Gastroenterology* 2000;119:1312-1316.
 40. 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.
 41. Peiseler M, Liebscher T, Sebode M, 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.
 42. Manns MP, Woynarowski M, Kreisel W, et al.; European AIH-BUC-Study Group. Budesonide induces remission more effectively than prednisone in a controlled trial of patients with autoimmune hepatitis. *Gastroenterology* 2010;139:1198-1206.
 43. 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.
 44. Efe C, Ozaslan E, Kav T, 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.
 45. Zachou K, Gatselis NK, Arvaniti P, 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.
 46. 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.
 47. Yeoman AD, Westbrook RH, Zen Y, et al. Early predictors of corticosteroid treatment failure in icteric presentations of autoimmune hepatitis. *Hepatology* 2011;53:926-934.
 48. 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.
 49. Rahim MN, Liberal R, Miquel R, Heaton ND, Heneghan MA. Acute severe autoimmune hepatitis: corticosteroids or liver transplantation? *Liver Transpl* 2019;25:946-959.
 50. Ichai P, Duclos-Vallée JC, Guettier C, et al. Usefulness of corticosteroids for the treatment of severe and fulminant forms of autoimmune hepatitis. *Liver Transpl* 2007;13:996-1003.
 51. Yeoman AD, Westbrook RH, Zen Y, et al. Prognosis of acute severe autoimmune hepatitis (AS-AIH): the role of corticosteroids in modifying outcome. *J Hepatol* 2014;61:876-882.
 52. Zachou K, Arvaniti P, Azariadis K, 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.
 53. Czaja AJ. Acute and acute severe (fulminant) autoimmune hepatitis. *Dig Dis Sci* 2013;58:897-914.
 54. Karkhanis J, Verna EC, Chang MS, et al.; Acute Liver Failure Study Group. Steroid use in acute liver failure. *Hepatology* 2014;59:612-621.
 55. Hartl J, Ehken H, Weiler-Normann C, 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.
 56. Wang G, Tanaka A, Zhao H, 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.
 57. 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.
 58. Choi J, Choi GH, Lee D, et al. Long-term clinical outcomes in patients with autoimmune hepatitis according to treatment response in Asian country. *Liver Int* 2019;39:985-994.
 59. Czaja AJ. Late relapse of type 1 autoimmune hepatitis after corticosteroid withdrawal. *Dig Dis Sci* 2010;55:1761-1769.
 60. 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.
61. Montano-Loza AJ, Carpenter HA, Czaja AJ. Consequences of treatment withdrawal in type 1 autoimmune hepatitis. *Liver Int* 2007;27:507-515.
 62. Srivastava S, Boyer JL. Psychological stress is associated with relapse in type 1 autoimmune hepatitis. *Liver Int* 2010;30:1439-1447.
 63. van Gerven NM, Verwer BJ, Witte BI, et al.; Dutch Autoimmune Hepatitis Working Group. Relapse is almost universal after withdrawal of immunosuppressive medication in patients with autoimmune hepatitis in remission. *J Hepatol* 2013;58:141-147.
 64. Kil JS, Lee JH, Han AR, et al. Long-term treatment outcomes for autoimmune hepatitis in Korea. *J Korean Med Sci* 2010;25:54-60.
 65. Czaja AJ, Carpenter HA. Histological features associated with relapse after corticosteroid withdrawal in type 1 autoimmune hepatitis. *Liver Int* 2003;23:116-123.
 66. 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.
 67. Czaja AJ, Menon KV, Carpenter HA. Sustained remission after corticosteroid therapy for type 1 autoimmune hepatitis: a retrospective analysis. *Hepatology* 2002;35:890-897.
 68. Czaja AJ. Low-dose corticosteroid therapy after multiple relapses of severe HBsAg-negative chronic active hepatitis. *Hepatology* 1990;11:1044-1049.
 69. 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.
 70. Seela S, Sheela H, Boyer JL. Autoimmune hepatitis type 1: safety and efficacy of prolonged medical therapy. *Liver Int* 2005;25:734-739.
 71. Korean Association for the Study of the Liver (KASL). KASL clinical practice guidelines for management of chronic hepatitis B. *Clin Mol Hepatol* 2022;28:276-331. Erratum in: *Clin Mol Hepatol* 2022;28:940.
 72. Park SY, Gong HS, Kim KM, et al. Korean guideline for the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis. *J Bone Metab* 2018;25:195-211.
 73. Buckley L, Humphrey MB. Glucocorticoid-Induced Osteoporosis. *N Engl J Med* 2018;379:2547-2556.
 74. 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.
 75. 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.
 76. Yang SK, Hong M, Baek J, et al. A common missense variant in NUDT15 confers susceptibility to thiopurine-induced leukopenia. *Nat Genet* 2014;46:1017-1020.
 77. Matsuoka K. NUDT15 gene variants and thiopurine-induced leukopenia in patients with inflammatory bowel disease. *Intest Res* 2020;18:275-281.
 78. Kim HT, Choi R, Won HH, et al. NUDT15 genotype distributions in the Korean population. *Pharmacogenet Genomics* 2017;27:197-200.
 79. Miao Q, Yan L, Zhou Y, 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.
 80. Sutiman N, Chen S, Ling KL, et al. Predictive role of NUDT15 variants on thiopurine-induced myelotoxicity in Asian inflammatory bowel disease patients. *Pharmacogenomics* 2018;19:31-43.
 81. Chang JY, Park SJ, Jung ES, 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.
 82. Chao K, Huang Y, Zhu X, 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.
 83. 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.
 84. Allison AC. Mechanisms of action of mycophenolate mofetil. *Lupus* 2005;14 Suppl 1:s2-8.
 85. 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.
 86. Abdollahi M, Ekrami NK, Ghojatzadeh 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.
 87. 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.
 88. 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.
 89. Than NN, Wiegard C, Weiler-Normann C, 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.
 90. 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.
 91. Brunet M, van Gelder T, Åsberg A, et al. Therapeutic drug monitoring of tacrolimus-personalized therapy: second consensus report. *Ther Drug Monit* 2019;41:261-307.
 92. Lohse AW, Sebode M, Jørgensen MH, et al.; European Reference Network on Hepatological Diseases (ERN RARE-LIVER); International Autoimmune Hepatitis Group (IAIHG). 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.
 93. Hübener S, Oo YH, Than NN, 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.
94. van den Brand FF, van Nieuwkerk CMJ, Verwer BJ, et al. Biochemical efficacy of tioguanine in autoimmune hepatitis: a retrospective review of practice in the Netherlands. *Aliment Pharmacol Ther* 2018;48:761-767.
 95. Toksvang LN, Schmidt MS, Arup S, et al. Hepatotoxicity during 6-thioguanine treatment in inflammatory bowel disease and childhood acute lymphoblastic leukaemia: A systematic review. *PLoS One* 2019;14:e0212157.
 96. 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.
 97. Neuhaus P, Klupp J, Langrehr JM. mTOR inhibitors: an overview. *Liver Transpl* 2001;7:473-484.
 98. Chatrath H, Allen L, Boyer TD. Use of sirolimus in the treatment of refractory autoimmune hepatitis. *Am J Med* 2014;127:1128-1131.
 99. 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.
 100. Weiler-Normann C, Schramm C, Quaas A, et al. Infliximab as a rescue treatment in difficult-to-treat autoimmune hepatitis. *J Hepatol* 2013;58:529-534.
 101. Ghabril M, Bonkovsky HL, Kum C, et al.; US Drug-Induced Liver Injury Network. Liver injury from tumor necrosis factor- α antagonists: analysis of thirty-four cases. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2013;11:558-564.e3.
 102. Björnsson ES, Gunnarsson BI, Gröndal G, et al. Risk of drug-induced liver injury from tumor necrosis factor antagonists. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2015;13:602-608.
 103. Burak KW, Swain MG, Santodomingo-Garzon T, 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.
 104. Chung YY, Heneghan MA. Autoimmune hepatitis in pregnancy: Pearls and pitfalls. *Hepatology* 2022;76:502-517.
 105. Braga A, Vasconcelos C, Braga J. Autoimmune hepatitis and pregnancy. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2020;68:23-31.
 106. 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.
 107. 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.
 108. Westbrook RH, Yeoman AD, Kriese S, Heneghan MA. Outcomes of pregnancy in women with autoimmune hepatitis. *J Autoimmun* 2012;38:J239-244.
 109. Sarkar M, Brady CW, Fleckenstein J, et al. Reproductive health and liver disease: Practice Guidance by the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology* 2021;73:318-365.
 110. Paizis K. Immunomodulatory drugs in pregnancy and lactation. *Aust Prescr* 2019;42:97-101.
 111. 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.
 112. 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.
 113. To U, Silveira M. Overlap Syndrome of autoimmune hepatitis and primary biliary cholangitis. *Clin Liver Dis* 2018;22:603-611.
 114. Martínez Casas OY, Díaz Ramírez GS, Marín Zuluaga JI, 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. English, Spanish.
 115. 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.
 116. Boberg KM, Chapman RW, Hirschfield GM, Lohse AW, Manns MP, Schrupf E; International Autoimmune Hepatitis Group. Overlap syndromes: the International Autoimmune Hepatitis Group (IAIHG) position statement on a controversial issue. *J Hepatol* 2011;54:374-385.
 117. Jeong EH, Jun DW, Cho YK, et al. Regional prevalence of non-alcoholic fatty liver disease in Seoul and Gyeonggi-do, Korea. *Clin Mol Hepatol* 2013;19:266-272.
 118. Zachou K, Azariadi K, Lytyvak E, et al. Nonalcoholic fatty liver disease and steatohepatitis in autoimmune hepatitis: Important player or innocent bystander? *J Hepatol* 2019;70:e396-397.
 119. 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.
 120. 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.
 121. 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.
 122. Jeong SH. Current epidemiology and clinical characteristics of autoimmune liver diseases in South Korea. *Clin Mol Hepatol* 2018;24:10-19.
 123. 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.
 124. Mendes F, Couto CA, Levy C. Recurrent and de novo autoimmune liver diseases. *Clin Liver Dis* 2011;15:859-878.
 125. 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.
126. Kwon JH, Hanouneh IA, Allende D, et al. De novo autoimmune hepatitis following liver transplantation. *Transplant Proc* 2018; 50:1451-1456.
 127. Hayashi M, Keeffe EB, Krams SM, et al. Allograft rejection after liver transplantation for autoimmune liver diseases. *Liver Transpl Surg* 1998;4:208-214.
 128. Vogel A, Heinrich E, Bahr MJ, et al. Long-term outcome of liver transplantation for autoimmune hepatitis. *Clin Transplant* 2004;18:62-69.
 129. Demetris AJ, Sebagh M. Plasma cell hepatitis in liver allografts: Variant of rejection or autoimmune hepatitis? *Liver Transpl* 2008;14:750-755.
 130. Cholongitas E, Mamou C, Rodríguez-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.
 131. Chen K, Sheng J, Ma B, et al. Suppression of hepatocellular carcinoma by mycophenolic acid in experimental models and in patients. *Transplantation* 2019;103:929-937.
 132. Rigopoulou EI, Dalekos GN. Current trends and characteristics of hepatocellular carcinoma in patients with autoimmune liver diseases. *Cancers (Basel)* 2021;13:1023.
 133. Reig M, Forner A, Rimola J, et al. BCLC strategy for prognosis prediction and treatment recommendation: The 2022 update. *J Hepatol* 2022;76:681-693.
 134. Haanen JBAG, Carbonnel F, Robert C, et al.; ESMO Guidelines Committee. Management of toxicities from immunotherapy: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2017;28(suppl_4):iv119-iv142. Erratum in: *Ann Oncol* 2018;29(Suppl 4):iv264-iv266.
 135. Pinter M, Scheiner B, Peck-Radosavljevic M. Immunotherapy for advanced hepatocellular carcinoma: a focus on special subgroups. *Gut* 2021;70:204-214.