



대한간학회 교육자료: 최신 가이드라인 소개 (5)
- 가이드라인 업데이트 -

AASLD Practice Guidelines : Autoimmune Hepatitis Guidance 2019 Update

자가면역간염은 원인 미상의 지속적인 염증으로 계면간염(interface hepatitis), 간효소수치(aspartate aminotransferase와 alanine aminotransferase)의 상승, 고감마글로불린혈증과 함께 자가면역항체 출현을 특징으로 하는 질환이다. 자가면역간염에 대하여 2019년 개정된 AASLD practice guideline에서는 이전에 비해 권고사항에 변화가 있었다. 가이드라인 권고사항(guideline recommendation) 수립은 메타 분석과 증설을 바탕으로 이루어졌으며, 발표된 논문에 대한 전문가 집단의 분석에 따른 내용은 근거수준의 평가 없이 가이드스 성명(guidance statements)으로 제시하였다.

본 교육자료에서는 과거 가이드라인과 비교하여 변경되거나 추가된 내용을 소개하고, 가이드라인 권고사항을 정리해 보고자 한다.

1. 자가면역간염의 진단

1) 자가면역간염은 조직학적 소견 및 다음과 같은 특성들에 의해 진단한다: (1) 혈청 aminotransferase의 상승; (2) 감마글로불린 수치 상승 ± 혈청 마커의 양성; (3) 바이러스성, 유전성, 대사성, 담즙정체성, 그리고 약물로 인한 간염의 원인 배제. 초기 검사 시 성인은 ANA와 SMA, 소아의 경우 ANA, SMA, anti-LKM1 등의 자가항체를 검사하고, 필요 시 감별진단을 위해 추가 자가면역 관련 검사들을 고려해야 한다.

2) 자가면역간염의 진단에 사용되는 점수 체계(original 및 simplified scoring system)는 진단이 어려운 경우에 보조적으로 사용하거나, 임상 연구에서 코호트를 정의하는 경우에만 유용한 방법으로서 사용하는 것을 제안하였다. 점수 체계의 제한점은 다음과 같다.

- 전향적인 연구에서 입증이 불충분
- 원발경화쓸개관염(primary sclerosing cholangitis), 원발담즙성담관염(primary biliary cholangitis), 비알코올지방간질환(nonalcoholic fatty liver disease)/비알코올지방간염(nonalcoholic steatohepatitis), 간이식 및 전격성 간부전(fulminant liver failure)이 동반되었을 때 정확성이 부족
- Anti-SLA(soluble liver antigen)와 같은 다른 면역 마커(marker)가 추가되지 못함
- 자가항체에 대한 판단은 간접면역형광법(indirect immunofluorescence, titers) 을 기반으로 하고, 면역효소법(enzyme-linked immunoassay, units)을 사용하지 않음

3) 자가면역간염 환자의 조직 검사 결과 17-30%의 환자들에서는 비알코올성 지방간질환/비알코올성 지방간염이 동반되어 있어 치료 반응에 영향을 미칠 수 있다.

4) 면역관문억제제(immune checkpoint inhibitors)를 사용 시 면역-매개 간 손상을 유발할 수 있으며 종종 스테로이드에 반응이 좋지만, 자가면역간염에서 관찰되는 자가항체나 특징적인 조직학적 소견이 관찰되지 않는다.

5) 간 탄성도 검사(vibration-controlled transient elastography, VCTE)는 비침습적으로 간섬유화의 단계를 평가 하는데 이용할 수 있다. 하지만, 치료 3개월 이내에 시행하는 경우 정확도가 떨어질 수 있다. VCTE의 경우 염증(inflammation)과 섬유화(fibrosis) 모두에 의해 영향을 받아, 진단 시 VCTE의 결과는 간섬유화의 등급보다는 조직학적 염증의 등급을 반영하기 때문이다. 6개월 이상의 면역억제치료로 간 내 염증을 완화한 이후에 사용 시 간경변증 및 진행성 간섬유화(advanced stages of fibrosis, F3/F4)를 더 명확히 구분할 수 있다. 간섬유화 단계별 구분은 F2는 ≥ 5.8 kPa, F3는 ≥ 10.5 kPa, F4는 ≥ 16 kPa을 제시하였다.

2. 자가면역간염의 치료

1) 치료 전 검사

- 아자치오프린(azathioprine) 치료 전 모든 환자에서 thiopurine methyltransferase 활성도 검사를 권고한다.

2) 초치료 약제

- 간경변증이나 급성 중증 자가면역간염, 급성 간부전이 없는 환자에서 부데소나이드(budesonide)와 아자치오프린 또는 프레드니손(prednisone)/프레드니솔론(prednisolone)과 아자치오프린 병합요법을 일차 약제로 제안한다(가이드라인 권고사항).
- 간경변증이 동반되어 있거나 급성 중증 자가면역간염으로 진단된 환자에서는 부데소나이드를 쓰지 않기를 제안한다(가이드라인 권고사항).
- 급성 중증 자가면역간염 환자는 프레드니손 또는 프레드니솔론 단독으로 치료 시도를 먼저 해야 하나, 급성 간부전 환자는 간이식에 대해 바로 평가해야 한다.
- 1-2주의 글루코코르티코이드(glucocorticoid) 치료에도 혈액 검사 결과가 호전되지 않거나 임상적 악화 소견이 있는 급성 중증 자가면역간염 환자는 간이식에 대해 평가해야 한다.

3) 2차 약제

- 치료 실패, 부적절한 반응 또는 초치료약제 불내성인 자가면역간염 환자에게 미코페놀레이트 모페틸(mycophenolate mofetil) 또는 타크로리무스(tacrolimus)를 2차 요법으로 사용해 볼 수 있다(가이드라인 권고사항).
- 자가면역간염 환자에서는 사용의 편의성 및 부작용이 작은 이유로 인하여 2차 약제로 타크로리무스보다 미코페놀레이트 모페틸의 사용을 제안한다(가이드라인 권고사항).

4) 임신 중 치료

- 아자치오프린은 임신 동안 유지될 수 있지만 미코페놀레이트 모페틸의 사용은 임신 중 금기이다.

5) 치료 중단 및 모니터링

- 약물 중단과 장기 관해는 소수의 환자에서 가능하며, 최소 2년 이상 혈청 간효소수치와 감마글로불린 수치가 정상화된 환자에서 약물 중단을 고려할 수 있다.
- 약물 중단 이전 간 조직 검사는 보이지 않는 염증 여부를 배제하고 재발 빈도를 낮추는 데 유용하지만 성인에게는 필수적인 검사는 아니다.
- 치료 중단 후 첫 12개월 그리고 그 이후 장기적 위험 여부를 확인하기 위해 정기적인 혈액 검사를 통해 환자의 재발 여부를 자세히 감시해야 한다.
- 재발이 확인되면 치료가 즉각적으로 재시작되어야 하며 생화학적이고 장기적 관해로의 전환이 이루어질 때까지 지속해야 한다.
- 장기간 글루코코르티코이드 투여가 간이식 후 거부반응, 이식간 손실(graft loss), 자가면역간염의 재발, 환자 와 이식간의 생존률 저하를 예방한다는 근거가 불충분하므로, 간이식 후 글루코코르티코이드의 점진적 중단을 고려해볼 수 있다(가이드라인 권고사항).

6) 구제 요법

- 초치료에 반응이 없는 자가면역간염 환자에서 진단의 정확도 및 억제 순응도가 재평가되어야 한다.
- 항-TNF와 항-CD20는 초치료와 2차 치료에 실패한 환자들에게 대안이 될 수 있으나 아직 사용 근거가 부족하다.

7) Overlap syndromes의 치료

- 프레드니손/프레드니솔론과 아자치오프린 병합요법에 UDCA의 추가를 고려할 수 있다.

3. 자가면역간염의 예후

· 자가면역간염 치료 시 10년 생존율은 91%, 20년 생존율은 70%로 보고되었다. 표준화 사망률은 모든 원인의 사망 대비 1.63배이고, 간이식을 사망과 동일하게 포함하여 분석하는 경우 1.86배이다. 미국에서의 10년 간 관련 사망은 6.2-7.5%로 영국(9%) 및 덴마크(10.2%)와 비슷하다. 진단 시 간경변증은 28-33%의 환자에서 동반되어있으며, 치료 중 10-40%에서 발생하는 것으로 알려져있다. 간경변증은 생존률 감소와 관련되어 있고 스테로이드 불응 환자의 21%에서 간이식이 필요하다. 치료 반응과 장기 예후에 영향을 주는 요인으로는 질병 발생 나이, 인종, 그리고 암 발생 등이 보고되었다.

· 간경변증이 있는 환자에서는 간암 감시검사를 위해 6개월 마다 간 초음파 검사 ± 알파태아단백 검사를 시행해야 하며, 간 외 암에 대한 스크리닝 검사는 표준 지침을 따른다.

참고문헌

1. 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 2019.
2. Manns MP, Czaja AJ, Gorham JD, et al. Diagnosis and management of autoimmune hepatitis. Hepatology 2010;51:2193-2213

소속: 대한간학회 교육위원
성명: 집 필: 이 혜 원, 조 주 연
감 수: 김 태 석, 윤 기 태, 장 영