

# 自體免疫性肝炎的臨床診斷與治療選擇

彭姿蓉<sup>1</sup> 范湘敏<sup>2</sup> 吳大圩<sup>1</sup>

<sup>1</sup> 佛教慈濟醫療財團法人台北慈濟醫院藥學部

<sup>2</sup> 國軍桃園總醫院藥劑科

## 摘要

自體免疫性肝炎(Autoimmune hepatitis, AIH)是一種免疫調節的慢性肝臟炎症，具有高度異質性的臨床表現。全球AIH的發病率上升，男性病人比例逐漸增加。診斷需綜合多項證據，並以肝臟切片檢查為確立診斷的必要條件。典型特徵包括轉氨酶(Aminotransferase)和血清免疫球蛋白G(Immunoglobulin G, IgG)升高，抗核抗體(Anti-Nuclear Antibody)或抗平滑肌抗體(Smooth Muscle Antibody)陽性，肝組織顯示界面性淋巴漿細胞性肝炎。值得注意的是，部分病人IgG數值可能正常。治療上，第一線藥物建議為prednisolone聯合azathioprine (AZA)或Mycophenolate mofetil (MMF)。近期研究顯示，MMF在療效與耐受性上優於AZA，因此也被列為首選。治療目標是達到完全生化反應(Complete Biochemical Response)，即轉氨酶和IgG數值的正常化。對於AZA不耐受的病人，MMF的使用需依具體情況而定（對於AZA不耐受時，MMF為首選第二線替代藥物，而對AZA反應不佳時，則先調整AZA僅在調整失敗後考慮MMF）。大多數病人需終生維持治療以預防復發。僅有少數在單一藥物維持下達到至少兩年穩定緩解的病人，可謹慎嘗試停藥。未來的治療趨勢將朝向個人化醫療發展，例如開發無類固醇的治療方案，並更注重病人的生活品質，以提供更精準且副作用更少的治療策略。

**關鍵詞：**自體免疫性肝炎 (Autoimmune Hepatitis)  
免疫調節 (Immune-mediated)  
類固醇 (Corticosteroids)  
生化緩解 (Biochemical Remission)

## 前言

自體免疫性肝炎 (Autoimmune hepatitis, AIH) 是一種由免疫系統異常活化引起的慢性肝病，導致肝臟發炎與肝細胞損傷，最終可能進展為肝硬化或肝衰竭<sup>1</sup>。AIH的病因尚未完全明瞭，但遺傳、環境及免疫因素可能共同促成其發病<sup>2</sup>。由於其臨床表現多樣，且缺乏特異性生

物標記，診斷常具挑戰性<sup>3</sup>。目前AIH的治療以免疫抑制劑為主，早期診斷與適當治療可改善預後<sup>4</sup>。本文將針對AIH的診斷標準、病理生理學機制及治療策略進行綜述。

## 流行病學及臨床表現

AIH可影響所有年齡層及種族<sup>5</sup>，全球年發病率約為每10萬人1.37，盛行率約為每10萬人

17.44。女性病人較男性多，約 4:1<sup>6</sup>。根據臨床特徵及血清自體抗體表現，AIH 可分為三種類型：Type 1 AIH (成人型)：最常見，占 75-80% 的病例，主要影響青少年及成人，特徵為抗核抗體 (Antinuclear Antibody, ANA) 或平滑肌抗體 (Smooth Muscle Antibody, SMA) 陽性，並伴隨血清免疫球蛋白 G (Immunoglobulin G, IgG) 升高，大多數病人對類固醇及 azathioprine (AZA) 反應良好，預後相對較佳<sup>7</sup>。Type 2 AIH (兒童型)：主要影響兒童及青少年，病情通常較 Type 1 嚴重，進展迅速，易發展為肝硬化。特徵為肝腎微粒體抗體 -1 (Liver Kidney Microsomal Antibody-1, LKM-1) 或肝細胞溶質抗體 (Liver Cytosol Antibody-1, LC-1) 陽性，對類固醇治療反應較差，復發率高，需要長期免疫抑制治療<sup>8</sup>。Type 3 AIH (爭議型) 為抗可溶性肝抗原抗體 (Anti-soluble liver antigen, anti-SLA) 陽性，部分學者認為 Type 3 AIH 與 Type 1 相似，因此其是否為獨立亞型仍具爭議<sup>9</sup>，然而，2025 年歐洲肝臟研究學會 (European Association for the Study of the Liver, EASL)<sup>10</sup> 最新臨床實踐指引不再建議依據血清自體抗體組合對成人 AIH 進行傳統亞型分類 (共識性建議，證據等級 Level of Evidence 3)，原因為近期多項大型觀察性研究顯示，不同抗體型態病人的臨床表現、疾病進展及治療反應並無顯著差異。特別是 anti-LKM1 陽性 (傳統 AIH-2) 與 ANA/SMA 陽性 (AIH-1) 病人，以及 anti-SLA/LP 陽性 (AIH-3) 病人之間，在臨床、生化與組織學特徵及長期預後上皆無明顯不同。此外，過去認為 anti-SLA/LP 與較差預後相關，但新證據指出此關聯可能源於幾乎所有 anti-SLA/LP 陽性病人同時帶有與不良預後相關的抗 Ro52 抗體，而非 anti-SLA/LP 本身。綜合現有證據，EASL 建議將 AIH 視為單一疾病實體進行診斷與治療，而不再依自體抗體型態預測病程或作為治療指引，此修正有助於簡化臨床決策並提升治療一致性。

AIH 的臨床表現多樣，部分病人無症狀，部分則可發展至肝功能衰竭。常見症狀包括疲勞、黃疸、食慾不振、右上腹痛等<sup>11</sup>。約 25% 的病人無明顯症狀，但約 1/3 病人在診斷

時已出現肝纖維化或肝硬化<sup>12</sup>。AIH 的肝組織學特徵為門靜脈及周圍淋巴漿細胞浸潤性炎症與界面性肝炎 (interface hepatitis)。然而，約 1/3 的 AIH 病人可能缺乏明顯的漿細胞浸潤<sup>13</sup>。此外，大約 10% 的病人為自體抗體陰性 (seronegative AIH)，這類病人通常血清免疫球蛋白 G (Immunoglobulin G, IgG) 數值輕微升高或正常，診斷依賴肝臟組織學特徵<sup>14</sup>。

## 診斷及病理生理學

AIH 的診斷依賴臨床、血清學及組織學特徵，目前尚無單一特異性生物標記<sup>15</sup>。診斷標準包括：血清免疫球蛋白：IgG 水準升高 (通常 >1.5 倍正常值)。自體抗體檢測：常見標記包括 ANA、SMA (Type 1)、LKM-1 (Type 2)、LC-1 和 SLA<sup>16</sup>。肝組織學：界面性肝炎、淋巴漿細胞浸潤、肝細胞破壞。排除其他肝病：需排除病毒性肝炎、原發性膽汁性膽管炎 (Primary Biliary Cholangitis)、原發性硬化性膽管炎 (Primary Sclerosing Cholangitis) 等疾病<sup>10</sup>。對於血清陰性的 AIH (seronegative AIH)，因缺乏典型自體抗體，診斷除需依賴肝臟活檢證實典型組織學表現外，也應考慮其對類固醇治療的良好反應作為輔助診斷依據。AIH 的確切病因尚未完全了解，但研究顯示其可能與人類白細胞抗原 -DR3 (Human leukocyte antigen-DR3, HLA-DR3) 及 HLA-DR4 基因型相關<sup>17</sup>。此外，環境因素 (如藥物、病毒感染等) 可能誘發免疫系統異常，導致自身免疫反應<sup>18</sup>。在某些情況下，病人的免疫系統攻擊自身肝細胞，產生慢性肝炎，並最終導致肝功能衰竭。AIH 的特徵是高免疫球蛋白 (hypergammaglobulinemia)、循環自體抗體和獨特的組織學，基於這些特點，國際自體免疫性肝炎小組 (International Autoimmune Hepatitis Group) 制定了診斷標準 (表一)<sup>19</sup>。

## 治療

治療 AIH 的主要目標是達到完全的生化、臨床及組織學緩解，以減少疾病進展、降低肝硬化與肝衰竭風險，並改善生活品質。所有活動性 AIH 病人，包括已有晚期纖維化或代償性

表一：AIH 診斷的簡化診斷標準（適用於鼠組織切片法檢測）

Variable	Cut-off f	Points
ANA or SMA	Titre $\geq$ 1:40	1
ANA or SMA	Titre $\geq$ 1:80	2
Or LKM1	$\geq$ 1:40	2
Or SLA/LP	Any titre	2
IgG	>ULN	1
	>1.1_ULN	2
Liver histology	Atypical	0
	Compatible with AIH	1
	Typical for AIH	2
Absence of viral hepatitis	Yes	2
	No	0
	Probable AIH	$\geq$ 6
	De finite AIH	$\geq$ 7

ANA: anti-nuclear antibody; IgG: immunoglobulin G; LKM1: liver kidney microsomal type 1 antibody; SLA/LP: anti-soluble liver antigen/liverpancreas antibody; ULN: upper limit of normal.

註：根據 2025 年 EASL 指引，若使用 HEp-2 細胞或 ELISA 法檢測 ANA/SMA，應採用更高的效價切點。此外，組織學評分可考慮採用 2022 年 IAHPG 標準以提升敏感度。

肝硬化者，都建議接受免疫抑制治療。然而，為了標準化療效評估，國際指引已確立了明確的治療反應定義。完全生化反應 (Complete Biochemical Response, CBR) 其定義為轉氨酶及 IgG 數值恢復正常；若治療六個月後仍未達上述標準，則定義為反應不足 (insufficient response)。而無反應 (non-response) 則定義為在開始治療後的 4 週內，轉氨酶 (Aminotransferase, ALT/AST) 數值相較於基準值 (baseline) 下降幅度小於 50%。此外，組織學緩解 (histological remission) 的標準為肝臟切片顯示極輕微的壞死性發炎活性 (mHAI < 4/18)。然而，不耐受 (intolerance) 則指因治療產生任何導致藥物停用的不良事件<sup>10</sup>。

根據 2025 年歐洲肝臟研究學會 (EASL) 臨床實踐指引<sup>10</sup>，成人首線治療建議使用皮質類固醇 (predniso(lo)ne) 聯合免疫調節劑，免疫調節劑可選 Azathioprine(AZA) 或 Mycophenolate

Mofetil(MMF)。Predniso(lo)ne 起始劑量至少 0.5 mg/kg/ 天，病情嚴重或晚期者可增至 1 mg/kg/ 天，並依病情逐步調降。AZA 通常在類固醇治療約兩週後、總膽紅素低於 6 mg/dL 時加入，以避免早期肝毒性與治療無效混淆，起始劑量 50 mg/ 天，維持劑量 1-2 mg/kg/ 天。MMF 作為另一首選免疫調節劑，建議每日 1.5-2 g。近期多中心隨機對照試驗 CAMARO 顯示<sup>9</sup>，MMF 在誘導緩解方面優於 AZA(6 個月完全生化緩解率 72.2% vs 32.3%)，且耐受性更佳，不良事件導致停藥的比例較低。與單獨使用高劑量類固醇相比，類固醇合併 AZA 或 MMF 可顯著減少類固醇總劑量及相關副作用，對絕經後女性、骨質疏鬆或糖尿病病人尤其有利。然而，MMF 具致畸胎性，對有生育計畫的男女病人需採取有效避孕措施。

第一線治療的關鍵指標為血清轉氨酶與 IgG 的完全正常化；達到並維持穩定後，方可考

慮緩降或停藥，但多數病人仍需長期維持治療。Budesonide 為 AIH 的免疫抑制治療提供另一種選擇，根據 2025 年 EASL 指引，Budesonide 不建議用於肝硬化病人，且僅在「非肝硬化病人」且「對 prednisolone 依賴且出現副作用」時，可考慮使用。其作用機制包括活化糖皮質激素受體、抑制炎症基因轉錄及減少細胞因子分泌。臨床研究顯示，Budesonide 在非肝硬化病人中可有效降低轉氨酶、IgG 及  $\gamma$  球蛋白，但其使用應謹慎並依病人病情個別決定<sup>10,20</sup>。綜合最新指引與臨床證據，成人 AIH 的首線誘導治療應以 predniso(lo)ne 聯合免疫調節劑為首選，單用 predniso(lo)ne 僅作為可行選項，但因副作用較多，不作為優先策略。

治療分為誘導階段 (induction) 與維持階段 (maintenance)<sup>17</sup>：誘導階段：使用較高劑量的免疫抑制劑來迅速控制炎症，並需定期監測肝功能。維持階段：當病情受控後，逐漸減少免疫抑制劑的劑量，以維持疾病緩解<sup>17</sup>。然而，約 10-20% 的 AIH 病人無法耐受或對標準治療無效，當 AIH 病人對第一線治療產生無反應 [開始治療四週內血清轉氨酶 (serum transaminases) 下降不到 50%，發生率約為 7% 至 9%]、反應不足 [經過六個月治療後仍未達到完全生化緩解 (血清轉氨酶及 IgG 數值正常)] 或不耐受 (出現嚴重副作用導致停藥的情況) 時<sup>18</sup>，應考慮使用第二線治療<sup>21</sup>。此時需考慮二線藥物如 mycophenolate mofetil (MMF) 或更進階的免疫抑制劑 (如 tacrolimus)<sup>22</sup>。MMF 在對第一線治療無效或不耐受的病人中廣泛應用，並且是目前使用最廣的替代性免疫抑制劑，對於 AZA 不耐受的狀況 MMF 為建議的首選二線治療藥物，可作為替代免疫調節劑使用。但如 AZA 反應不佳 (insufficient response)，則首先應調整 AZA 治療，例如檢測硫嘌呤代謝物、調整 AZA 劑量或合併 allopurinol。只有在調整治療失敗後，才建議考慮使用 MMF 或其他三線治療方案<sup>10</sup>。在一項統合分析 (共 309 名 AIH 病人) 顯示，對 AZA 不耐受的病人，MMF 的總體反應率為 82%、對 AZA 無反應的病人，MMF 的總體反應率為 32%，因不耐受 AZA 而改用

MMF 的病人，其治療反應優於完全無反應的病人，且 MMF 的耐受性較好，因副作用停藥的比例較低<sup>21</sup>。鈣調神經磷酸酶抑制劑 (Calcineurin inhibitors, CNI)，包括 cyclosporine A (CsA) 和 tacrolimus (TAC)，通過抑制淋巴細胞增生並干擾 T 細胞介導的免疫反應，從而減少 AIH 病人的肝臟炎症。這些藥物的作用機制主要通過阻止 T 細胞的活化，特別是抑制鈣調神經磷酸酶，進而抑制 T 細胞的增生和細胞因子的分泌。這有助於減少免疫系統對肝臟的攻擊，對於未能對傳統免疫抑制治療作出反應的 AIH 病人，這些藥物提供了一個重要的治療選擇。這些藥物在治療中已經顯示出有效性，並且通常在維持期與低劑量的 prednisolone 聯合使用，以達到最好的治療效果<sup>22</sup>。對於對第一線和二線療法無效的 AIH 病人，需要重新評估診斷，並考慮開始第三線治療。目前，第三線治療包括生物製劑，如 rituximab、infliximab 和 belimumab。2023 年 9 月的一項研究分析了 25 名 AIH 病人的臨床資料，這些病人因不同原因接受了各種生物製劑治療，資料通過線上問卷收集。研究發現，生物製劑治療能夠使大多數病人的 ALT 數值正常化，並有效控制肝外自體免疫疾病，儘管接受 belimumab 治療的病人復發的情況更為常見。這項研究為生物製劑在 AIH 病人中的安全性和有效性提供了寶貴的見解 (表二)<sup>10,20,25-28</sup>。

此外，根據最新的 EASL 2025 指引<sup>10</sup>，AIH 的治療正朝向更有效、副作用更少且個人化的方向發展，最終目標是建立完全不含皮質類固醇 (corticosteroid-free) 的方案，以改善病人健康相關生活品質 (HRQL) 與治療依從性。多項 II/III 期臨床試驗的新藥為未來治療帶來希望，包括 BAFF 受體抑制劑 Ianalumab (針對對 azathioprine 反應不佳或不耐受病人)、TLR4 拮抗劑 JKB-122 (在動物模型中可減少肝臟發炎，作為標準治療輔助) 以及選擇性免疫蛋白酶體抑制劑 Zetomipzomib (用於對第一線治療反應不佳的病人)<sup>10</sup>。研究者也正在開發更多針對特定免疫反應的生物製劑，以提升療效並降低傳統免疫抑制劑的不良反應，對於治療困難的病人，可在具專業經驗的醫療中心考慮第三線救援療

表二：AIH 治療藥物<sup>10,20,25-28</sup>

治療藥物	劑量	注意事項
<b>第一線治療藥物</b>		
Prednisolone(AASLD 2019)	40-60 mg/day	
Prednisolone and azathioprine (AZA) (AASLD 2019)	20-40 mg/day; 50-150 mg/day	每 1 至 2 週進行生化檢測
Prednisolone(EASL 2025)	0.5-1 mg/kg/day；在兩週後加 AZA (50 mg/day)，根據毒性和治療反應調整劑量，最終維持劑量 1-2 mg/kg	AZA 不適用於膽汁淤積型病人，因其會增加肝毒性風險
Mycophenolate Mofetil (MMF)	起始劑量：500 mg BID，合併 Prednisolone 使用，若耐受良好，則 2 週後增加至 1000 mg BID。	密切監測血液指標與胃腸道不適
<b>第二線治療藥物</b>		
Cyclosporine A (CsA)	初始劑量：3-5 mg/kg/day，維持劑量：根據血漿 CsA 濃度調整，目標血漿濃度一般為 100-150 ng/mL	監測藥物的血中濃度、肝功能、腎功能
Tacrolimus (TAC)	初始劑量：0.03-0.05 mg/kg/day 維持劑量：根據血漿 TAC 濃度調整，目標血濃度一般為 5-10 ng/mL。	監測藥物的血中濃度、肝功能、腎功能
<b>第三線治療藥物</b>		
Rituximab	Rituximab 1000 mg，第 1 天和第 15 天，共 2 劑。可根據臨床反應，每 6-12 個月重複給藥。	感染（B 型肝炎病毒再活化）、血液異常或淋巴系統異常
Infliximab	尚無統一標準的劑量指引，臨床上參考其他自身免疫性疾病的劑量方案：標準誘導治療方案：Infliximab 5 mg/kg 靜脈輸注，第 0 週、2 週、6 週給藥。維持治療：5 mg/kg 靜脈輸注，每 8 週一次（可根據病人反應調整劑量或頻率）	感染風險
Belimumab	尚無統一的劑量指引，但根據其在系統性紅斑狼瘡等自身免疫性疾病中的標準用法，可作為參考：起始劑量：10 mg/kg IV，於第 0 週、2 週、4 週給藥。維持劑量：之後每 4 週靜脈輸注一次	感染風險、肝功能、免疫指標及可能的不良反應
<b>特定情況下的替代選項</b>		
Budesonide	3 mg，每日三次，並合併根據體重調整劑量的 AZA。當達到生化緩解後，建議在接下來的 6 個月內逐步減量，最終達到每日 3 mg 的維持劑量。	肝硬化病人中為禁忌症。僅被建議用於對 predniso(lo)ne 依賴且產生副作用的非肝硬化病人中作為替換選項

法，包括 infliximab、rituximab、belimumab 和 ustekinumab，並需評估機會性感染風險。此外，部分新興療法如 Janus kinase(JAK) 抑制劑及 Cytotoxic T-Lymphocyte Antigen 4 (CTLA-4) 抑制

劑也正在研究中，可能為未來 AIH 治療提供新選擇<sup>29</sup>。治療趨勢正從「一體適用」轉向個人化策略，根據病人基因型與免疫反應調整方案，以提高療效並降低不良事件，例如監測硫嘌呤

類代謝物，如 6-thioguanine nucleotides (6-TGN) 與 6-methylmercapto-purine (6-MMP) 濃度，可精準調整治療。細胞療法亦被視為具有潛力的前沿方向。對於少數無法透過藥物控制病情的病人，肝臟移植 (liver transplantation) 仍為重要選項，其適應症包括失代償性肝硬化、對類固醇治療無效的急性重症 AIH 以及急性或慢加急性肝衰竭，需及早轉介至移植中心評估。

AIH 的治療是在治療後轉氨酶和 IgG 完全正常化後，應繼續免疫抑制治療至少兩年。一項研究發現一旦治療停止後高達 90% 的病人會出現疾病復發<sup>30</sup>，然而，一項研究發現在符合條件的病人中嘗試停藥，密切監測肝指數，利用這種方法，在停藥後長期緩解率 54%<sup>31</sup>。肝炎組織學活動性指數 (histological activity index, HAI) 是一種組織學評分工具，可對門靜脈周圍壞死的肝炎部分、小葉內退化和門靜脈炎症，分數是從 1 到 18。HAI 分數從 1 到 3 表示最低肝炎，停止藥物治療之前進行最好進行肝臟活檢，如果有是否存在組織學疾病活動 (HAI>3)，則不應停止免疫抑制治療。

### 停藥考量、復發處理與監測

由於 AIH 具有慢性本質，大多數病人需接受長期甚至終生免疫抑制治療，以預防疾病復發及進一步肝臟損傷。雖然部分精心挑選且已達完全生化緩解 (CBR) 的病人可嘗試停藥，但下列病人因復發風險極高，通常不建議停用免疫抑制治療：曾有復發病史者，尤其在首次停藥後復發的病人不建議再次嘗試；抗可溶性肝抗原 / 肝胰抗原抗體 (anti-SLA/LP) 陽性者，停藥後幾乎都會復發；肝臟切片仍顯示中度以上組織學發炎活性 (HAI>3) 的病人，即使血清轉氨酶與 IgG 已正常化，也不宜停藥；以及已進展至肝硬化的病人，需透過切片確認組織學緩解後才可慎重考慮。若病人發生復發 (ALT 升至正常上限 2-3 倍以上，或 IgG 超過正常上限)，應先確認並排除其他可能原因，如藥物性肝損傷、病毒性肝炎或酒精性肝病，並評估治療依從性，如有需要可再次行肝活檢；確認復發後應立即重啟治療，通常採用與初治相似的

誘導方案，包括短期提高皮質類固醇劑量及調整或重新啟用維持治療藥物，多數病人可迅速再次達到緩解。停藥後的密切監測至關重要：停藥第一年為復發高峰期，建議前 3 個月每 3-4 週監測轉氨酶與 IgG，之後每 3 個月一次；停藥第 2 至第 4 年每 3-6 個月監測；長期則建議每年追蹤一次，因復發可能發生於停藥數年甚至數十年後<sup>10</sup>。

### 治療的個人化策略：考量不同病人族群與特徵

隨著對自體免疫性肝炎異質性的深入理解，個人化醫療已成為治療核心理念。2025 年 EASL 指引強調<sup>10</sup>，治療決策應依據病人年齡、性別、族裔、懷孕狀態及合併症等特徵進行精準調整。對於兒童與青少年，治療目標與成人相同，以達到疾病緩解為主，首選 prednisolone 聯合 azathioprine。需注意劑量個人化與逐步減量以避免影響生長，對無法吞藥的幼童應使用磨粉或糖漿劑型。青少年病人需特別關注治療遵從性與心理支持。對於年長病人，雖標準治療反應良好，但需平衡療效與副作用。對無症狀、無晚期纖維化且組織學活動輕微者，可採「觀察等待策略」(watch-and-wait)，若需治療，建議快速減量皮質類固醇並評估骨密度，補充鈣與維生素 D。

性別與族裔差異亦影響治療決策。男性病人住院率、併發症及醫療成本較高，可能與免疫遺傳、合併症及治療遵從性差異有關。不同族裔間 AIH 臨床表現及預後存在差異，如非洲裔、印度裔及巴西裔病人發病較早且病情嚴重，美國研究顯示黑人病人住院風險及死亡率高於白人，可能與遺傳、社經地位及醫療可近性相關。在特殊臨床情境下，懷孕婦女應持續安全的免疫抑制治療，皮質類固醇及 AZA 可使用，MMF 禁用且需於懷孕前至少 3 個月停用；產後復發率高，需密切監測並可能加強治療。合併代謝相關脂肪性肝病 (Metabolic Dysfunction-Associated Steatotic Liver Disease, MASLD) 病人應採多專科管理，以最低有效劑量使用 prednisolone 並控制代謝症候群指標；合併病毒

性肝炎者，應先控制病毒再考慮免疫抑制；合併酒精相關肝病者，首要戒酒，其 AIH 治療遵循標準指引。對肝硬化失代償病人，應優先評估肝臟移植；僅在病情活動（如轉氨酶升高或 mHAI>4）且肝功能尚可（無或輕微肝性腦病變，Model for End-Stage Liver Disease-Sodium, MELD-Na<28）時，方可謹慎使用皮質類固醇治療。整體而言，AIH 治療需結合病人特徵、合併症及疾病活動性，採個人化策略，以達到最佳療效與安全性。

## 最新研究進展及治療新方法

AIH 的研究在近年來取得顯著進展，尤其是在疾病早期診斷、病因學理解及治療選擇方面。在基因及分子層面的研究中，對 HLA 基因作用的探索顯示，HLA-DR3 和 HLA-DR4 等特定 HLA 等位基因在 AIH 的易感性中扮演重要角色<sup>32</sup>。近期的全基因組關聯研究 (genome wide association study) 發現，與 AIH 發病相關的多個基因變異，這些基因可能影響免疫調控途徑，特別是 T 細胞的活化與反應途徑。研究指出，非 HLA 基因如 CTLA-4、VDR 基因、FAS 基因和 TGFB1 基因的多態性，與 AIH 的易感性及臨床表現有關<sup>25</sup>，這些基因可能通過調節免疫反應及促炎細胞因子的生成，進而影響疾病的發展。在治療方面，類固醇和 AZA 仍是目前的首選藥物。然而，對於治療反應不完全或無法耐受這些藥物的病人，研究者正積極探索新的治療方法。對於對傳統免疫抑制劑治療無反應或出現不良反應的 AIH 病人，現有的新興治療選擇包括 Mammalian Target of Rapamycin (mTOR) 抑制劑、抗 Tumor necrosis factor-alpha (TNF- $\alpha$ ) 藥物（如 infliximab、adalimumab、etanercept（及抗 Interleukin-12/23 (IL-12/23) 藥物（如 ustekinumab）<sup>26</sup>。這些藥物通過調節免疫反應，可能為病人提供更有效的治療選擇。此外，個性化醫療在 AIH 治療中的應用也在逐步增長。根據病人的基因特徵和臨床反應調整治療方案，有助於提高治療效果並減少副作用。這些進展不僅有助於改善病人的預後，還為未來的 AIH 治療提供了新的方向。

## 最新研究進展與未來展望

AIH 在亞洲及台灣的發病率呈上升趨勢，由於亞洲地區病毒性肝炎盛行，臨床上常面臨誤診為病毒性肝炎或脂肪肝的挑戰，導致台灣病人在診斷時合併肝硬化的比例顯著偏高。雖然目前的初步療法仍以皮質類固醇聯合 AZA 為首選，但針對長期用藥副作用及治療達標率，臨床上特別關注完全生化反應 (CBR)，其定義為轉氨酶及 IgG 數值恢復正常，若治療六個月後仍未達標，則定義為反應不足。針對這類難治性個案，開發具標靶特性的新型免疫調節劑已成為現今的研究核心。

近年來，多項新型藥物已進入臨床試驗階段，包括針對 AZA 反應不佳或不耐受病人的 B 細胞活化因子 (B-cell activating factor, BAFF) 受體抑制劑 Ianalumab，以及在動物模型中顯示可減少肝臟發炎的類鐸受體 4 (Toll-like receptor 4, TLR4) 拮抗劑 JKB-122。此外，選擇性免疫蛋白酶體抑制劑 Zetomipzomib 亦被用於對第一線治療反應不足的族群。除了上述新藥開發外，針對 AIH 的免疫調節治療，如 JAK 抑制劑 (Janus kinase inhibitors)、BTK 抑制劑 (Bruton's tyrosine kinase inhibitors)，甚至未來的細胞療法或造血幹細胞移植，皆可能為難治型 AIH 提供新的治療路徑<sup>29</sup>。這些進展有望突破現行治療瓶頸，並結合基因檢測如 HLA-DR3 的分析，為病人提供更精準且副作用更少的個人化醫療方案。

## 利益衝突聲明 (Conflicts of Interest Statement)

本文作者與本文內容無任何利益衝突。

## 誌謝

本研究之經費來源為佛教慈濟醫療財團法人臺北慈濟醫院研究計畫（編號：TCRD-TPE-114-41 & TCRD-TPE-114-42）。

## 參考文獻

1. Mieli-Vergani G, Vergani D, Czaja AJ, et al. Autoimmune hepatitis. *Nat Rev Dis Primers* 2018;4:18017.

2. Rahim MN, Miquel R, Heneghan MA. Approach to the patient with acute severe autoimmune hepatitis. *JHEP Rep* 2020;2(6):100149.
3. Zhang X, Jain D. The many faces and pathologic diagnostic challenges of autoimmune hepatitis. *Hum Pathol* 2023;132:114-25.
4. Reau NS, Lammert CS, Weinberg EM. Autoimmune hepatitis: Current and future therapies. *Hepatol Commun* 2024;8(6):e0458.
5. Trivedi PJ, Hirschfield GM. Recent advances in clinical practice: epidemiology of autoimmune liver diseases. *Gut* 2021;70(10):1989-2003.
6. Lv T, Li M, Zeng N, et al. Systematic review and meta-analysis on the incidence and prevalence of autoimmune hepatitis in Asian, European, and American populations. *J Gastroenterol Hepatol* 2019;34(10):1676-84.
7. 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(1):191-8.
8. Doycheva I, Watt KD, Gulamhusein AF. Autoimmune hepatitis: current and future therapeutic options. *Liver Int* 2019;39(6):1002-13.
9. Snijders RJALM, Stoelinga AEC, Gevers TJG, et al. Assessing the efficacy and safety of mycophenolate mofetil versus azathioprine in patients with autoimmune hepatitis (CAMARO trial): study protocol for a randomised controlled trial. *Trials* 2022;23(1):1012.
10. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines on the management of autoimmune hepatitis. *J Hepatol* 2025;83(2):453-501.
11. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: Autoimmune hepatitis. *J Hepatol* 2015;63(4):971-1004.
12. Mehta-Shah N, Bartlett NL. Management of relapsed/refractory classical Hodgkin lymphoma in transplant-ineligible patients. *Blood* 2018;131(15):1698-703.
13. Adriaanse MPM, Mubarak A, Riedl RG, et al. Progress towards non-invasive diagnosis and follow-up of celiac disease in children; a prospective multicentre study to the usefulness of plasma I-FABP. *Sci Rep* 2017;7(1):8671.
14. Ye J, Hu X, Wu T, et al. Insulin resistance exhibits varied metabolic abnormalities in nonalcoholic fatty liver disease, chronic hepatitis B and the combination of the two: a cross-sectional study. *Diabetol Metab Syndr* 2019;11:45.
15. Gruszewska E, Cylwik B, Panasiuk A, Szmitkowski M, Fliśiak R, Chrostek L. Total and free serum sialic acid concentration in liver diseases. *Biomed Res Int* 2014;2014:876096.
16. Sherigar JM, Yavgeniy A, Guss D, Ngo N, Mohanty S. Seronegative autoimmune hepatitis A clinically challenging difficult diagnosis. *Case Rep Med* 2017;2017:3516234.
17. Motawi TK, El-Maraghy SA, Sharaf SA, Said SE. Association of CARD10 rs6000782 and TNF rs1799724 variants with paediatric-onset autoimmune hepatitis. *J Adv Res* 2018;15:103-10.
18. Schramm C, Weiler-Normann C, Wiegand C, Hellweg S, Müller S, Lohse AW. Treatment response in patients with autoimmune hepatitis. *Hepatology*. 2010;52(6):2247-8.
19. Gleeson D, Heneghan MA; British Society of Gastroenterology. British Society of Gastroenterology (BSG) guidelines for management of autoimmune hepatitis. *Gut* 2011;60(12):1611-29.
20. Olivas I, Cobreros M, Londoño MC, Díaz-González Á. Budesonide in the first line treatment of patients with autoimmune hepatitis. *Gastroenterol Hepatol*. 2022;45(7):561-70.
21. 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(2):671-722.
22. Saremi L, Lotfipannah S, Mohammadi M, et al. The Pro12Ala polymorphism in the PPAR- $\gamma$ 2 gene is not associated with an increased risk of NAFLD in Iranian patients with type 2 diabetes mellitus. *Cell Mol Biol Lett*. 2019;24:12.
23. Santiago P, Schwartz I, Tamariz L, Levy C. Systematic review with metaanalysis: mycophenolate mofetil as a second-line therapy for autoimmune hepatitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2019;49(7):830-9.
24. Vergani D, Terziroli Beretta-Piccoli B, Mieli-Vergani G. A reasoned approach to the treatment of autoimmune hepatitis. *Dig Liver Dis* 2021;53(11):1381-93.
25. Terziroli Beretta-Piccoli B, Buescher G, Dalekos G, et al. Hepatic safety and efficacy of immunomodulatory drugs used in patients with autoimmune hepatitis. *J Autoimmun* 2023;140:103113.
26. de Boer YS, van Gerven NM, Zwiers A, et al. Genome-wide association study identifies variants associated with autoimmune hepatitis type 1. *Gastroenterology* 2014;147(2):443-52.e5.
27. Meng Z, Yang Y. Advances in the Treatment of Autoimmune Hepatitis. *J Clin Transl Hepatol*. 2024;12(10):878-85.
28. Snijders RJALM, Stoelinga AEC, Gevers TJG, et al. Assessing the efficacy and safety of mycophenolate mofetil versus azathioprine in patients with autoimmune hepatitis (CAMARO trial): study protocol for a randomised controlled trial. *Trials* 2022;23(1):1012.
29. Gu L, Deng WS, Sun XF, Zhou H, Xu Q. Rapamycin ameliorates CCl<sub>4</sub>-induced liver fibrosis in mice through reciprocal regulation of the Th17/Treg cell balance. *Mol Med Rep* 2016;14(2):1153-61.
30. van Gerven NM, Verwer BJ, Witte BI, et al. Relapse is almost universal after withdrawal of immunosuppressive medication in patients with autoimmune hepatitis in remission. *J Hepatol* 2013;58(1):141-7.
31. Hartl J, Ehlken 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(3):642-6.
32. Nouri-Aria KT, Donaldson PT, Hegarty JE, Eddleston AL, Williams R. HLA A1-B8-DR3 and suppressor cell function in first-degree relatives of patients with autoimmune chronic active hepatitis. *J Hepatol* 1985;1(3):235-41.

# The Clinical Diagnosis and Treatment Options of Autoimmune Hepatitis

Tzu-Rong Peng<sup>1</sup>, Hsiang-Min Fan<sup>2</sup>, Ta-Wei Wu<sup>1</sup>

*<sup>1</sup>Department of Pharmacy, Taipei Tzu Chi Hospital,  
Buddhist Tzu Chi Medical Foundation, New Taipei City, Taiwan*

*<sup>2</sup>Department of Pharmacy, Taoyuan Armed Forces General Hospital, Taoyuan, Taiwan*

Autoimmune hepatitis (AIH) is a chronic immune-mediated liver inflammation with highly heterogeneous clinical manifestations. The global incidence of AIH is rising, with an increasing proportion of male patients. Diagnosis requires integration of multiple lines of evidence, with liver biopsy being essential for definitive confirmation. Typical features include elevated aminotransferases and immunoglobulin G (IgG) levels, positivity for antinuclear antibodies (ANA) or smooth muscle antibodies (SMA), and interface lymphoplasmacytic hepatitis on histology. Notably, some patients may have normal IgG levels. First-line treatment is recommended as prednisolone in combination with azathioprine (AZA) or mycophenolate mofetil (MMF). Recent studies indicate that MMF has superior efficacy and tolerability compared with AZA and is therefore also considered a first-line option. The primary treatment goal is to achieve complete biochemical response (CBR), defined as normalization of aminotransferase and IgG levels. For patients intolerant to AZA, MMF is the preferred second-line alternative; in patients with insufficient response to AZA, therapy should first be optimized before considering MMF. Most patients require lifelong maintenance therapy to prevent relapse. Only a small subset of patients who achieve stable remission for at least two years on monotherapy may cautiously attempt drug withdrawal. Future treatment trends are moving toward personalized medicine, including the development of steroid-free regimens and strategies that prioritize quality of life, aiming to provide more precise therapy with fewer adverse effects.