

신경인지검사를 이용한 최소증상 간성뇌증의 진단

양동원 · 손영민 · 김범생 · 한준열*
정규원* · 선희식*

가톨릭대학교 의과대학 신경과학교실
내과학교실*

Address for correspondence

Kyu Won Chung, M.D.
Department of Internal Medicine, St. Mary's
Hospital, 62 Youido-dong, Yeungdeungpo-gu,
Seoul 150-713, Korea
Tel: +82-2-3779-1114,
Fax: +82-2-3779-1331
E-mail: kwchung@catholic.ac.kr

*본 연구는 보건복지부의 2000년도 보건
료기술연구개발사업 연구비 지원(과제 번호
HMP-00-CH-09-0008)으로 이루어진 것임.

Neuropsychological Test for the Detection of Minimal Hepatic Encephalopathy

Dong Won Yang, M.D., Young Min Shon, M.D., Beum Saeng Kim, M.D.,
Joon Yeol Han, M.D.*, Kyu Won Chung, M.D.*, Hee Sik Sun, M.D.*

Departments of Neurology, Internal Medicine*, College of Medicine, The Catholic University of
Korea, Seoul, Korea

Background and Objectives: Minimal hepatic encephalopathy (MHE) is assumed to have a negative effect on patient's daily functioning but is difficult to detect with standard clinical examination. This study is designed to elucidate the characteristics of neuropsychological deficits associated with MHE in patients with liver cirrhosis. **Methods:** We studied 27 patients with clinically proven liver cirrhosis, without clinical signs of encephalopathy and 30 healthy controls without liver disease. Neuropsychological tests employed to detect MHE were auditory verbal learning test (AVLT) of Rey-Kim memory test, trail making test A, B (TMT-A, TMT-B), digit symbol test (DST), digit span test forward and backward (DST-F, DST-B), word fluency test-category (WFT-C), word fluency test-letter (WFT-L), block design test of Wechsler Adult Intelligence Scale-Revised, and Korean version of Boston naming test and pin insertion test (PIT). Korean version of Mini-Mental State Examination (K-MMSE) was also performed in order to evaluate general cognitive functions. **Results:** Among the neuropsychological tests applied, TMT-A, TMT-B, DST-F, WFT-C, WFT-L, DST and PIT appeared to be significantly different between liver cirrhosis and control group. Patients who had two or more abnormal test results (over or below the mean ± 2 S.D. of the control) were considered to have MHE. Seven patients (25.9%) with liver cirrhosis and 1 (3.3%) subject were considered abnormal on the basis of this criteria. **Conclusions:** The cirrhotic patients have shown relatively selective deficits in complex attention, fine motor skills and psychomotor speed, while general intelligence, memory, language and visuospatial functions were spared. Follow-up of the patients with MHE is necessary to clarify the clinical significance and the diagnostic accuracy of the MHE based on the neuropsychological tests.

Key Words: *Minimal hepatic encephalopathy, Neuropsychological tests, Liver cirrhosis, Subclinical hepatic encephalopathy*

서 론

간성뇌증(hepatic encephalopathy)은 다양한 만성 혹은 급성 간질환으로 발생하는데 흔히 주의력, 지남력, 시공간 구성능력, 정신운동기능 및 기억력 등의 신경인지기능의 장애와 진전, flapping tremor 등의 운동장애와 의식의 변화를 나타낸다[1]. 하지만 의식변화를 보이지 않고 신경학적 검사에서 정상 소견을 보이지만 자세한 신경인지검사에서 이상 소견을 보이는 경우를 최소증상(minimal) 간성뇌증 또는 아임상적(subclinical) 간성뇌증이라고 한다[2, 3]. 최소증상 간성뇌증 환자의 진단율은 연

구에 따라 다르지만 간경변을 가진 환자들 중 적게는 22%에서 많게는 84%까지 보고되고 있다[3-5]. 최소증상 간성뇌증 환자는 시간이 지나면서 간성뇌증으로 진행하거나[6], 일상생활에서 운전의 장애를 보이고[7], 삶의 질이나 노동 생산성의 저하를 보인다고 한다[8]. 그러므로 이들을 조기에 진단하여 적절한 치료를 통하여 간성뇌증으로 넘어가는 것을 막고 뇌 손상을 미연에 예방하며 삶의 질을 향상시키려는 시도가 있었다[9].

최소증상 간성뇌증을 진단하기 위해서 뇌파의 스펙트랄 분석[10]이나 유발 전위검사[11], 양성자 자기공명 분광검사(magnetic resonance spectroscopy; MRS)[12, 13] 등을 이용하지

만 아직은 인지기능검사가 일반적으로 사용되고 있다. 최소증상 간성뇌증을 진단하기 위한 신경인지검사의 구성은 연구자마다 다르지만 대부분의 연구에서 Wechsler Adult Intelligence Scale-Revised (WAIS-R)의 block design test, digit symbol test (DST), trail making test A, B (TMT-A, TMT-B)를 포함한 여러 가지 검사를 사용한다[10, 14]. 또한 미세 협응 운동검사를 위하여 grooved Pegboard test를 이용하기도 한다. 국내에서도 몇몇 신경인지검사를 이용하여 최소증상 간성뇌증을 진단하는 연구가 실시되었으나[15, 16], 처음부터 자세한 신경인지검사를 실시하여 먼저 간경변 환자군과 정상 대조군 사이에 차이가 있는 항목들을 선별하고 이를 이용하여 최소증상 간성뇌증을 진단하는 연구는 없었다.

이번 연구에서는 간경변 환자와 정상 대조군에게 다양한 신경인지검사를 실시하여 이들 중 최소증상 간성뇌증 환자들을 진단하는데 효과적인 검사 항목을 선별하고 이를 통하여 간경변 환자들에서 최소증상 간성뇌증의 발병 정도를 알아보았다.

대상 및 방법

1. 대상

2001년 5월부터 2002년 5월까지 소화기내과에서 외래 진료를 받거나 입원한 간경변 환자 34명과 간질환이 없는 정상인 32명을 대상으로 신경인지검사, 간염바이러스검사, 혈액학 및 생화학적 검사, 복부 초음파 등을 실시하였다. 간경변은 간생검으로 간경변이 확인되거나 내시경으로 간문맥 상승과 연관된 식도 동맥류가 있고 복수 등의 임상 증상이 있는 경우로 하였다. 환자군에는 간성뇌증의 병력이 없는 간경증 환자와 가성 뇌증의 병력이 있으나 현증이 없는 환자들이 포함되었고 과거력에서 우울증이나 두부 손상, 약물 남용, 기타 인지기능에 영향을 주는 내과적인 질환이 있는 경우는 제외하였다. 정상 대조군은 Christensen 등²²이 주장한 인지기능의 감퇴와 연관될 수 있는 28가지의 질환이 없는 사람들을 대상으로 하고 K-MMSE 검사에서 평균에서 -2 표준편차를 뺀 값 이하의 수행을 보이는 경우는 전반적인 인지기능의 이상이 있다고 판단하여 제외하였다.

2. 방법

1) 신경인지검사

신경인지검사는 전반적인 인지기능을 알아보기 위하여 K-MMSE를 실시하였고, 언어 기억력을 알아보기 위하여 Rey-Kim 청각 언어학습검사를 실시하고 주의력을 알아보기 위하여 digit span test forward, backward (DST-F, DST-B)를 실시하였다. 시각운동 협조능력과 집중력을 평가하는 TMT-A, TMT-B와 DST를 실시하고 시공간감각을 알아보기 위하여

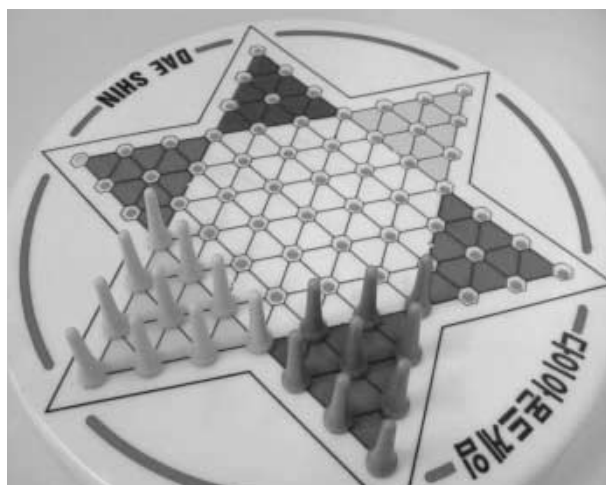


Fig. 1. Tools of pin insertion test. The subjects move 19 pins to the opposite area of triangle with a same color as soon as possible. Scores are recorded as seconds.

block design test of WAIS-R을 실시하였다. 언어 기능을 검사하기 위하여 한국어판 보스턴 이름대기검사(Korean version of Boston naming test; K-BNT)와 언어유창성검사(word fluency test category, letter; WFT-C, WFT-L)도 시행하였고 손의 미세 운동기능과 시각운동 협조능력과 평가하기 위해 pin insertion test (PIT)를 시행하였다. Pin insertion test는 직경 30 cm 플라스틱 판 위에 그려진 일정한 간격으로 10개의 구멍이 뚫려져 있는 삼각형 6개로 구성된 별 모양의 그림에서 2개의 삼각형에 꽂혀있는 19개의 4 cm 가량의 플라스틱 막대를 반대편으로 옮겨서 꽂는 검사법이다(Fig. 1).

2) 통계적 분석

간경변 환자군과 대조군 간의 인구학적 특성 비교에서 나이와 교육 수준의 비교는 Student t-test를 사용하였고 성별의 비교는 Pearson's chi-square test를 사용하였다. 두 군 사이의 신경인지기능 검사 각 항목의 차이를 비교하기 위하여 Student t-test를 실시하고, 정상 대조군에서 신경인지검사의 각 항목에 대한 나이와 교육에 따른 영향을 알아보기 위해서 Spearman's correlation을 이용하였다. 모든 통계적 검증의 유의 수준은 $p < 0.05$ 로 하였다.

결 과

1. 환자군과 대조군의 인구학적 특성

34명의 간경변 환자 중 7명, 정상 대조군 32명 중 2명이 K-MMSE 검사에서 제외기준에 부합되어 실제 검사에 포함된 대상은 간경변 환자 27명 정상 대조군 30명이었다. 간경변의 원인

Table 1. Scores of the each neuropsychological test between liver cirrhosis and control group

Neuropsychological Tests	Liver Cirrhosis (n=27)	Control (n=30)	p value
K-MMSE	26.70±2.35	27.57±2.00	0.173
AVLT-Rey Kim (%ile)	102.11±13.37	106.09±7.79	0.216
Trail making test-A (sec)	67.15±28.77	50.04±18.99	0.019
Trail making test-B (sec)	153.15±102.78	97.57±37.01	0.018
Digit span test-forward	6.44±1.53	7.43±1.31	0.018
Digit span test-backward	4.33±4.12	4.26±1.29	0.936
Word fluency test-category	24.19±4.97	33.35±8.67	0.000
Word fluency test-letter	20.11±7.83	27.78±10.14	0.004
K-BNT (%ile)	58.26±30.50	61.30±37.28	0.752
Block design test	17.26±6.30	16.22±5.51	0.540
Digit symbol test	35.00±15.14	45.17±13.58	0.017
Pin insertion test (sec)	35.67±7.91	27.57±8.33	0.001

K-MMSE, Korean Version of Mini-Mental State Examination; AVLT, Auditory Verbal Learning Test; K-BNT, Korean Version of Boston Naming Test.

Values are expressed as mean±S.D.

p values are calculated by Student's t-test.

으로는 B형 간염이 20명 C형 간염이 4명 알코올에 의한 간염이 3명이었다. 환자군의 나이는 55.37±11.54 (범위: 35-76)이고 정상 대조군의 나이는 52.36±8.01 (범위: 31-60)로 환자군의 나이가 정상 대조군에 비하여 많았으나 통계적으로 의미 있는 차이는 없었으며($p>0.05$). 교육 수준은 환자군에서 9.37±3.38 년이고 정상 대조군에서 10.26±4.13년으로 두 군 사이에 의미 있는 차이는 없었다($p>0.05$). 남녀의 성비는 환자군에서 남자 23명 여자 4명, 정상 대조군에서 남자 16명, 여자 14명으로 환자군에서 남자의 비율이 현저히 높았다($p>0.01$).

2. 신경인지검사 결과

환자군과 정상 대조군 간의 신경인지검사 결과의 비교를 보면 TMT-A와 TMT-B, DST-F, WFT-C, WFT-L, DST, PIS에서 유의한 차이를 보였다(Table 1). 정상 대조군에서 앞에서 언급한 일곱 가지 검사의 학력과 교육 연한에 따른 영향을 알아보기 위하여 Pearson's correlation을 이용하여 분석한 결과 모든 검사에서 연령에 따른 유의한 차이를 보이지 않았지만($p>0.05$) 교육 연한에 따라서는 WFT-C와 PIT를 제외한 다섯 가지 검사에서 유의한 차이가 있었다(<0.05). 각 검사들의 교육 수준에 따른 정상치를 구하기 위하여 교육 수준을 6년 이하, 9년 이하, 10년 이상으로 나누어 분석한 결과 9년을 기준으로 9년 이하와 10년 이상으로 나누는 것이 신경인지검사 수치들의 차이가 나타나 이를 기준으로 정상군에서 학력에 따른 평균과 표준 편차를 구하였다(Table 2).

최소증상 간성뇌증을 진단하기 위해 이상을 나타내는 신경인지검사의 절단점을 어느 정도로 할 것인지 그리고 몇 가지의 이상을 보일 때 최소증상 간성뇌증으로 할 것인지는 각 각의 기준

Table 2. Normal values of the neuropsychological tests of control group according to the educational level

Neuropsychological Tests	Education ≤9 yrs (n=16)	Education >9 yrs (n=14)
Trail making test-A	56.92±20.59	42.55±14.45
Trail making test-B	109.92±35.28	86.27±37.07
Digit span test-forward	7.00±1.21	7.91±1.30
Word fluency test-category	32.83±10.59	33.91±6.44
Word fluency test-letter	25.42±12.04	30.36±7.26
Digit symbol test	37.50±9.47	53.55±12.63
Pin insertion test	27.33±6.87	27.82±10.03

으로 간경변 환자와 정상 대조군 환자를 진단했을 때 두 군 사이에 어떤 차이를 보이는지를 알아 본 후에 결정 하였다. 최소 증상 간성뇌증의 진단을 위한 신경인지검사의 절단점의 기준을 정상 대조군 평균의 ±1 표준 편차로 하였을 때 한가지 이상의 검사 항목에서 이상이 나온 경우는 27명의 간경변 환자들 중 24명(88.9%), 정상 대조군에서는 30명 중 15명(50%)으로 나타나 카이제곱 검정 시 하면 통계적으로 두 군 사이에 의미 있는 차이를 나타낸다($p>0.001$). 하지만 이 경우 정상 대조군의 50%에서 이상이 있는 것으로 나타나 이를 진단 기준으로 잡는 것은 적당하지 않았다. ±1 표준 편차를 기준으로 2가지 이상의 검사 항목에서 이상이 나온 경우를 진단 기준으로 잡으면 27명의 간경변 환자들 중 21명(77.8%), 정상 대조군에서는 30명 중 9명(30%)으로 나타나 두 군 사이에 차이를 보이나 정상 대조군에서 이상을 보이는 경우가 너무 많아 진단 기준으로 적당하지 않았다. 한편 정상 대조군의 평균에서 ±2 표준편차 이상의 차이를 보일 경우를 기준으로 하면 일곱 가지의 검사들 중 한 가지만 이상이 있는 경우를 진단 기준으로 잡았을 때, 간경변 환자 27명 중 13명(48.1%)에서 이상이 발견되고 정상 대조군 30명 중 8명(26.7%)에서 이상이 발견되었다. 두 군에서의 신경인지검사 이상 발생률을 카이제곱 검정 시 통계적으로 의미가 없었고($p>0.05$) 정상 대조군에서 이상 소견 발생률이 지나치게 높은 것으로 나타나 진단 기준으로 합당하지 않았다. 이와는 달리 두 가지 이상의 검사에서 비정상적으로 나왔을 때를 진단 기준으로 하였을 때는 간경변 환자들 중에서 최소증상 간성뇌증으로 진단된 환자는 27명 중 7명(25.9%)이었고 정상 대조군에서는 30명중 1명(3.3%)으로 두 군 사이에는 의미 있는 차이가 있었고($p>0.05$) 정상 대조군에서의 이상 소견 발생률도 낮아 받아 들일 만 하였다. 따라서 신경인지검사를 정상 대조군의 평균에서 2 표준편차 이상의 차이를 보이고 적어도 2 가지 이상의 검사에서 이상이 있을 때를 기준으로 최소증상 간성뇌증을 진단하는 것이 타당하고 생각된다.

고 찰

간경변을 가진 환자 중 임상적으로 간성뇌증의 증상이 없는

환자들도 신경인지검사를 시행하면 건강 대조군에 비해 의미 있는 기능 저하가 있음이 보고되었고[4], 이러한 환자들을 최근에는 최소증상 간성뇌증으로 부르고 있다. 간성뇌증이 없는 간경변 환자를 추적 관찰한 연구에서 신경인지검사에서 이상을 보인 최소증상 간성뇌증 환자들에서 이상이 없었던 간경변 환자들보다 3배에서 4배 가량 높은 간성뇌증의 발생률을 보였다[17-19]. 그러므로 최소증상 간성뇌증 환자는 간성뇌증으로 넘어가는 위험 환자군에 속한다고 생각되고 이들에 대한 조기 진단과 적극적인 치료가 필요하다[19].

저자들의 연구에서 간경변을 가진 환자들은 정상인에 비하여 전반적인 인지기능이나 기억력, 언어 능력, 시공간 능력은 유지가 되지만, 복합적인 집중력과 시각운동협조능력을 보는 TMT-A, TMT-B, DST-F, WFT-C, WFT-L, DST 및 PIT가 상대적으로 떨어지는 것으로 나타났다. 이전 연구들의 공통된 결과들은 언어 구사력은 보존되는 반면, 시각 지각력(visual perception), 집중력과 시각운동 협조능력(psychomotor speed)이 저하된다는 것이다[14]. 신경인지검사상 특히 TMT-A, TMT-B, DST 및 block design test에서 차이가 난다고 하여 본 연구와 유사한 결과를 나타내었다[14, 20, 21]. 하지만 본 연구에서는 시공간 구성능력의 차이를 block design test로 알아본 결과 두 군 간의 차이를 보이지 않아 이전의 연구[21]와는 다른 결과를 보였다. 유 등이 실시한 국내 연구에서도 block design test는 정상군과 환자군에서 차이가 나지 않아 본 연구의 결과와 일치하는 결과를 보였다[22]. 검사마다 최소증상 간성뇌증을 진단 비율이 틀리고 진단에 민감한 도구의 종류가 틀린 것은 연구 시에 여러 가지 신경인지검사를 충분히 하지 못하고, 정상 대조군을 잘못 선정하고, 정상 대조군의 정상치를 구할 때 충분히 많은 사람들을 대상으로 하지 못하기 때문이라고 한다[23].

국내에서 실시되었던 최소증상 간성뇌증에 연구에서는 신경인지검사 항목으로 TMT, DST를 주로 이용하였다[15, 22]. 하지만 본 연구에서처럼 처음부터 간경변 환자와 정상 대조군을 대상으로 다양한 신경인지검사법을 실시하고 검사들 중 두 군에서 의미 있는 차이를 보이는 검사들을 찾아내서 이를 토대로 최소증상 간성뇌증을 진단한 연구는 없었다.

신경인지검사의 이상을 어느 수준에서 정할 것인지에 따라 최소증상 간성뇌증의 진단비율이 다른데 이에 관해서도 연구마다 서로 다른 견해를 제시하고 있다. 어떤 연구들에서는 2.5 percentile 이하나 평균에서 ± 2 표준편차 이상을 보이는 경우를 잡는 경우가 있고[4, 6, 18, 24] 하지만 국내의 다른 연구들에서는 평균 ± 1 표준편차를 잡았다[15, 22]. 아직까지 본 연구에서 실시한 신경인지검사의 정상치가 확립되어 있지 않으므로 저자들은 비교 대상이 되는 정상 대조군의 평균에서 ± 2 표준 편차 이상의 차이가 나는 경우를 절단점으로 삼았다. 그리고 신경인지검사들 중 몇 가지의 검사에서 이상이 나올 때 최소증상 간성뇌증으로 할 것인가도 논란이 많은데 국내에서 실시되었던 다른 연구들[15, 22]에서는 TMT, DST를 실시하고 이들 중 적

어도 하나의 값이 정상의 평균 -1 표준편차 이하이면 최소증상 간성뇌증이라고 진단 하였다. 하지만 외국의 다른 연구들에서는 두 가지 이상의 신경인지검사에서 이상이 있는 경우를 최소증상 간성뇌증이라고 진단하는 연구도 있었다[4]. 본 연구에서는 정상의 평균 ± 1 표준편차를 기준으로 진단을 하면 정상 대조군에서 이상 소견이 지나치게 높게 나와서 진단 기준으로 합당하기 않음을 알 수 있었다. 평균에서 ± 2 표준편차 이상을 보이는 경우를 기준으로 하면 인지 기능 검사들 중 한 가지 검사에서만 이상이 있는 경우 정상 대조군에 비하여 간경변 환자군에서 최소증상 간성뇌증의 비율이 2배 가량 높게 나오지만 정상군에도 최소증상 간성뇌증을 진단할 비율이 높아져 카이제곱 검증 시 통계적으로 두 군 사이에 의미 있는 차이가 나타나지 않아서 두 가지 이상의 신경인지검사에서 이상이 나오는 경우에 최소증상 간성뇌증이라고 진단하는 것이 타당함을 알 수 있었다. 이 같은 사실로 최소증상 간성뇌증을 진단하는 경우에는 한 두 가지의 검사로 진단을 하기 보다는 간경변 환자들에게 문제가 되는 복합 집중력과 시각운동 협조능력과 관련된 여러 가지 다양한 신경인지검사를 실시하고 이들 중 적어도 두 가지 이상에서 이상을 보이는 경우 최소증상 간성뇌증으로 진단하는 것이 정확한 진단을 위하여 도움이 될 것으로 생각된다.

본 연구에서는 peg board test를 대신하여 PIT를 실시하였다. 그 이유는 peg board test 도구를 구하기 힘들어 주변에서 흔히 구할 수 있는 놀이 기구들 중에서 이를 대신할 수 있는 검사를 이용하기 위해서였다. 이 검사는 정상 대조군보다는 간경변 환자들에서 의미 있는 수행 장애를 보였다. 이 검사법은 조그만 핀을 잡아서 반대편 구멍으로 옮겨 꽂는 것으로 손가락의 미세 운동 조절능력과 정신 운동 협응력이 필요하고 핀을 옮길 때 가장 먼 쪽의 구멍부터 차례대로 빈틈없이 꽂아야 검사 시간이 적게 걸리므로 판단력이 필요한 검사이다. 이 검사는 동시에 실시한 DST나 TMT-A, TMT-B와 상관이 높게 나와($r=5.5$, $r=6.1$, 6.0 , $p<0.001$) 복합 집중력과 정신운동 협응력을 측정할 수 있을 것으로 판단이 되지만, peg board test를 대신 할 수 있을 지는 peg board test와 PIT를 직접적으로 비교하는 연구가 추가로 필요할 것으로 판단된다.

간경변 환자들에게 나타나는 신경인지검사의 이상 소견들은 파킨슨씨병 환자들에서 흔히 나타나[25] 최소증상 간성뇌증 환자들이 보이는 소견이 기저핵과 관련된 피질하 신경회로의 이상과 관련된 것으로 생각되었다[26]. 임상적으로 간성뇌증을 보이는 환자들이 flapping tremor나 rigidity등의 추체외로 증상을 보이고 MRI의 T1-weighted image에서 양측 기저핵에 병변을 보인다[27, 28]. 한편 간경변 환자들의 기저핵에서 도파민의 D2 수용체 농도가 감소하고[29], 이들에서 실시한 기능적 뇌영상 연구에서 기저핵의 혈류가 떨어지고 주의 집중과 관련된 anterior cingulate의 포도당 대사가 감소하는 것으로 나타나 간경변 환자들에서 보이는 복합적인 집중력과 시각운동 협조능력 저하라는 신경인지검사의 이상을 잘 설명해 주고 있다[30, 31]. 국

내에서 실시한 연구들에서도 최소증상 간성뇌증 환자의 MRS에서 정상인에 비하여 myoinositol/Cr 비가 감소하고, glutamine-glutamate/Cr비가 기저핵과 두정엽의 백질에서 의미 있게 증가된다고 알려져 기저핵의 이상을 시사한다고 생각된다[32].

이 연구의 중요한 제한점으로는 환자와 대조군의 수가 적다는 것이다. 앞으로 이들의 수 특히 대조군의 수를 충분히 늘려서 각 각의 신경인지검사 항목에 대한 보다 정확한 정상치를 구하고, 교육 수준에 따른 차이를 보다 세밀하게 나누어서 정상치를 제시한다면 최소증상 간성뇌증을 진단에 도움이 될 것으로 생각된다. 한편 본 연구를 통하여 최소증상 간성뇌증으로 진단된 환자들을 추적 관찰하여 실제로 이들에게서 간성뇌증이 발현될지를 관찰하는 것이 신경인지검사를 통한 진단법의 타당성과 이를 이용한 최소증상 간성뇌증의 조기 진단의 유용성을 뒷받침해 줄 수 있을 것으로 생각된다.

결론적으로, 신경인지검사를 이용한 최소증상 간성뇌증의 진단 시에는 복합적인 집중력과 시각운동협조능력, 미세조정능력과 관련된 TMT-A, TMT-B, DST-F, WFT-C, WFT-L, DST, PIS가 유용한 검사법으로 생각이 되고 이 검사들 중 두 가지 이상에서 정상치의 평균 ± 2 표준편차 이상의 차이를 보이는 경우에 최소증상 간성뇌증이라고 진단 할 수 있을 것으로 생각된다.

참고문헌

- Ong JP, Mullen KD. Hepatic encephalopathy. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2001; 13: 325-34.
- Weissenborn K, Heidenreich S, Ennen J, Ruckert N, Hecker H. Attention deficits in minimal hepatic encephalopathy. *Metab Brain Dis* 2001; 16: 13-9.
- Quero JC, Schalm SW. Subclinical hepatic encephalopathy. *Semin Liver Dis* 1996; 16: 321-8.
- Gitlin N, Lewis DC, Hinkley L. The diagnosis and prevalence of subclinical hepatic encephalopathy in apparently healthy, ambulant, non-shunted patients with cirrhosis. *J Hepatol* 1986; 3: 75-82.
- Marchesini G, Zoli M, Dondi C, Cecchini L, Angiolini A, Bianchi FB, et al. Prevalence of subclinical hepatic encephalopathy in cirrhotics and relationship to plasma amino acid imbalance. *Dig Dis Sci* 1980; 25: 763-8.
- Romero-Gomez M, Boza F, Garcia-Valdecasas MS, Garcia E, Aguilar-Reina J. Subclinical hepatic encephalopathy predicts the development of overt hepatic encephalopathy. *Am J Gastroenterol* 2001; 96: 2718-23.
- Srivastava A, Mehta R, Rothke SP, Rademaker AW, Blei AT. Fitness to drive in patients with cirrhosis and portal-systemic shunting: a pilot study evaluating driving performance. *J Hepatol* 1994; 21: 1023-8.
- Kardel T, Lund Y, Olsen PZ, Mollgaard V, Gammeltoft A. Encephalopathy and portacaval anastomosis. *Scand J Gastroenterol* 1970; 5: 681-5.
- Dhiman RK, Sawhney MS, Chawla YK, Das G, Ram S, Dilawari JB. Efficacy of lactulose in cirrhotic patients with subclinical hepatic encephalopathy. *Dig Dis Sci* 2000; 45: 1549-52.
- Quero JC, Hartmann IJ, Meulstee J, Hop WC, Schalm SW. The diagnosis of subclinical hepatic encephalopathy in patients with cirrhosis using neuropsychological tests and automated electroencephalogram analysis. *Hepatology* 1996; 24: 556-60.
- Saxena N, Bhatia M, Joshi YK, Garg PK, Tandon RK. Auditory P300 event-related potentials and number connection test for evaluation of subclinical hepatic encephalopathy in patients with cirrhosis of the liver: a follow-up study. *J Gastroenterol Hepatol* 2001; 16: 322-7.
- Taylor-Robinson SD, Buckley C, Changani KK, Hodgson HJ, Bell JD. Cerebral proton and phosphorus-31 magnetic resonance spectroscopy in patients with subclinical hepatic encephalopathy. *Liver* 1999; 19: 389-98.
- Ross BD, Jacobson S, Villamil F, Korula J, Kreis R, Ernst T, et al. Subclinical hepatic encephalopathy: proton MR spectroscopic abnormalities. *Radiology* 1994; 193: 457-63.
- McCrea M, Cordoba J, Vessey G, Blei AT, Randolph C. Neuropsychological characterization and detection of subclinical hepatic encephalopathy. *Arch Neurol* 1996; 53: 758-63.
- Kim SY, Jeong BS, Seo DW, Lee JH, Lee C. Correlation of cognitive function and proton magnetic resonance spectroscopic findings in subclinical hepatic encephalopathy. *J Korean Neuropsychiatr Assoc* 1998; 37: 1201-12.
- Ryu N, Gao W, Yan M. Evaluation of brain evoked potentials in the detection of subclinical hepatic encephalopathy in cirrhotics. *No To Shinkei* 1997; 49: 887-92.
- Yen CL, Liaw YF. Somatosensory evoked potentials and number connection test in the detection of subclinical hepatic encephalopathy. *Hepatogastroenterology* 1990; 37: 332-4.
- Hartmann IJ, Groeneweg M, Quero JC, Beijeman SJ, de Man RA, Hop WC, et al. The prognostic significance of subclinical hepatic encephalopathy. *Am J Gastroenterol* 2000; 95: 2029-34.
- Das A, Dhiman RK, Saraswat VA, Verma M, Naik SR. Prevalence and natural history of subclinical hepatic encephalopathy in cirrhosis. *J Gastroenterol Hepatol* 2001; 16: 531-5.
- Rikkers L, Jenko P, Rudman D, Freides D. Subclinical hepatic encephalopathy: detection, prevalence, and relationship to nitrogen metabolism. *Gastroenterology* 1978; 75: 462-9.
- Weissenborn K, Ennen JC, Schomerus H, Ruckert N, Hecker H. Neuropsychological characterization of hepatic encephalopathy. *J Hepatol* 2001; 34: 768-73.
- Ryu SH, Lee SY, Kim JS, Byun KS, Jung IK. Psychiatric characteristics and diagnosis of SHE in patients with liver cirrhosis: cognitive functions and evoked potentials. *J Korean Neuropsychiatr Assoc* 2001; 40: 842-56.
- Blei AT, Cordoba J. Subclinical encephalopathy. *Dig Dis* 1996; 14 (Suppl

- 1): 2-11.
24. Groeneweg M, Moerland W, Quero JC, Hop WC, Krabbe PF, Schalm SW. Screening of subclinical hepatic encephalopathy. *J Hepatol* 2000; 32: 748-53.
25. Downes JJ, Roberts AC, Sahakian BJ, Evenden JL, Morris RG, Robbins TW. Impaired extra-dimensional shift performance in medicated and unmedicated Parkinson's disease: evidence for a specific attentional dysfunction. *Neuropsychologia* 1989; 27: 1329-43.
26. Kono I, Ueda Y, Nakajima K, Araki K, Kagawa K, Kashima K. Subcortical impairment in subclinical hepatic encephalopathy. *J Neurol Sci* 1994; 126: 162-7.
27. Zeneroli ML, Cioni G, Crisi G, Vezzelli C, Ventura E. Globus pallidus alterations and brain atrophy in liver cirrhosis patients with encephalopathy: an MR imaging study. *Magn Reson Imaging* 1991; 9: 295-302.
28. Inoue E, Hori S, Narumi Y, Fujita M, Kuriyama K, Kadota T, et al. Portal-systemic encephalopathy: presence of basal ganglia lesions with high signal intensity on MR images. *Radiology* 1991; 179: 551-5.
29. Mousseau DD, Perney P, Layrargues GP, Butterworth RF. Selective loss of pallidal dopamine D2 receptor density in hepatic encephalopathy. *Neurosci Lett* 1993; 162: 192-6.
30. Lockwood AH, Murphy BW, Donnelly KZ, Mahl TC, Perini S. Positron-emission tomographic localization of abnormalities of brain metabolism in patients with minimal hepatic encephalopathy. *Hepatology* 1993; 18: 1061-8.
31. O'Carroll RE, Hayes PC, Ebmeier KP, Dougall N, Murray C, Best JJ, et al. Regional cerebral blood flow and cognitive function in patients with chronic liver disease. *Lancet* 1991; 337: 1250-3.
32. Nam SW, Kim JI, Park SH, Han NI, Han JY, Ahn BM, et al. A study for clinical correlation of neuropsychological test and brain magnetic resonance spectroscopy in patients with minimal hepatic encephalopathy. *Korean J Gastroenterol* 2003; 42: 50-6.