

간성뇌증의 치료 가이드라인

대한간학회

The Korean Association for The Study of The Liver

서 론

간성뇌증의 정확한 병인기전은 밝혀져 있지 않으나 장에서 유래한 각종 질소화합물들이 신경독성 물질로 작용하여 뇌 기능을 저하시키기 때문으로 생각되고 있다.¹ 이들 화합물은 심한 간세포 기능장애와 문맥-체순환 단락(portosystemic shunt)에 의해 체순환계로 유입되며 뇌 조직에서 신경전달의 이상을 초래하여 의식 및 행동 장애, 신경학적 증상들을 초래하게 된다.^{2,3} 신경독성 물질로서 가장 중요한 것은 암모니아이며 그밖에도 GABA (gamma-aminobutyric acid), 내인성 benzodiazepine 유사물질 그리고 가성 신경전달물질(false neurotransmitter) 등이 가능성 있는 원인 물질로 제시되고 있다. 아울러 혈뇌장벽(blood brain barrier)의 투과성 변화, 뇌 에너지 대사 이상 등이 병인 기전으로 거론되고 있다.^{4,5}

안정된 간경변 환자에서 간성뇌증의 발생은 명백히 확인할 수 있는 유발인자들에 의한 경우가 많다. 간성뇌증의 임상증상은 매우 다양하여 국소적 신경학적 결손을 포함한 어떠한 신경학적 이상도 나타날 수 있다. 급성 간성뇌증의 경우에는 유발인자의 교정과 간 기능의 개선으로 신경학적 증상이 완전히 소실될 수 있으나, 만성 간성뇌증에서는 이러한 결손이 비가역적이거나 점차 진행하기도 한다. 급성 및 만성 간성뇌증에서는 뇌부종이 나타날 수 있으며, 이는 환자의 임상증상이나 사망률에 영향을 준다.⁶

진 단

간경변 환자에서 간성뇌증은 의식 및 지남력 장애, 각종 신경학적 증상들이 출현할 때 의심할 수 있다. 의식 장애는 건망증이 심한 정도에서부터 착란, 혼미, 혼수에 이르기까지 다양하며 신경학적 증상도 퍼덕이기 진전(asterexis), 경직(rigidity), 과다반사(hyperreflexia), 발바닥 전근반사(extensor plantar signs), 발작

(seizure) 등으로 다양하다. 뇌파검사에서는 높은 전압과 느린 삼상파 소견 등이 나타날 수 있다. 퍼덕이기 진전은 다른 대사성 뇌질환에서도 나타나기 때문에 비특이적이다. 수면 장애와 수면 습관의 변화는 뇌증의 초기에 나타나는 증상이며 성격 및 기분 장애가 나타날 수 있다. 간성뇌증을 확진할 수 있는 검사 방법은 없으며, 가능성 있는 다른 질환을 배제함으로써 진단된다. 뇌증 환자에서는 혈청 암모니아 농도가 증가해 있는 경우가 많아서 진단에 도움이 될 수 있으나 모든 환자에서 혈청 암모니아의 상승이 있는 것이 아니고, 혈청 암모니아가 상승된 경우라도 간성뇌증의 정도와 비례하지는 않기 때문에 검사가 필수적인 것은 아니다. 감별해야 할 질환으로는 급성 알코올중독, 안정제 과다복용, Wernicke 뇌병증, Korsakoff 정신증, 두개내 출혈, 뇌막염, 저혈당을 비롯한 대사성 뇌병증 등이 있으며, 젊은 연령에서는 월슨병도 고려되어야 한다.⁶

간성뇌증의 정도를 임상증상에 따라 단계적으로 구분하는 것이 환자의 경과 관찰이나 치료반응 평가에 도움이 될 수 있으며 West Haven 판정기준이 흔히 사용되고 있다(표 1).⁷ 이 기준은 정신 신경학적 평가를 기반으로 마련되었는데 0 등급은 인격이나 행동에서 인지되는 임상적 변화가 없으며, 1 등급은 인지의 사소한 결여, 주의력 감소, 덧셈과 뺄셈 곤란, 과면증, 불면증, 수면 습관의 변화, 쾌감 혹은 우울증이 나타나며 퍼덕이기 진전이 나타날 수 있다. 2 등급은 무기력 상태 또는 무관심, 지남력 상실, 부적절한 행동, 느린 발음, 뚜렷한 퍼덕이기 진전이 나타난다. 3 등급은 지남력 상실이 심하며 괴상한 행동, 구두 자극에 반응하는 혼미를 보이며 퍼덕이기 진전은 소실된다. 4 등급은 혼수상태로서 구두 자극 또는 독한 냄새 등에 반응을 보이지 않는다. 뇌증의 정도를 평가할 목적으로 혈청 암모니아를 반복 측정하는 것은 필요치 않으며 정신 신경학적 평가를 대치하지 못한다.

Table 1. Grading system for hepatic encephalopathy

Grade	Clinical findings			
	Level of consciousness	Personality and intellect	Neurologic abnormalities	EEG abnormalities
0	Normal	Normal	Normal	Normal
1	Inverted sleep pattern, restless	Forgetful, mild confusion, agitation, irritable	Tremor, apraxia, incoordination, impaired hand writing	Slowing triphasic waves
2	Lethargic, slow responses	Disorientation for time, amnesia, decreased inhibitions, inappropriate behavior	Asterixis, dysarthria, hypoactive reflexes	Slowing triphasic waves
3	Somnolent but can be aroused, confused	Disorientation for place, aggressive	Asterixis, hyperactive reflexes, Babinski's sign, muscle rigidity	Slowing triphasic waves
4	Coma	None	Decerebrate	Slow delta activity

권고 사항

- 간성뇌증을 확진할 수 있는 검사는 없으며 임상적 소견으로 진단된다. 즉 심한 간 질환이나 문맥-체순환 단락이 있는 상태에서 뇌 기능 이상을 시사하는 증상이 있을 때 간성뇌증을 의심하며 유사한 증상을 일

으킬 수 있는 다른 신경학적, 대사성 질환들을 배제함으로써 확진된다. 감별해야 할 질환으로는 급성 알코올중독, 안정제 과다복용, Wernicke 뇌병증, Korsakoff 정신증, 두개내 출혈, 뇌막염, 저혈당을 비롯한 대사성 뇌병증, 윌슨병 등이 있다(III).

- ② 전형적인 간성뇌증 환자의 경우 진단을 위해 혈청 암모니아를 반드시 측정할 필요는 없다. 왜냐하면 모든 간성뇌증 환자에서 혈청 암모니아가 상승되어 있는 것이 아니고, 혈청 암모니아가 상승된 경우라도 간성뇌증의 정도와 비례하지는 않기 때문이다. 그러나 간 질환의 존재 여부나 의식저하의 원인이 불확실할 경우에는 혈청 암모니아를 간성뇌증의 진단에 보조적인 도움을 줄 수도 있다(II-2).
- ③ 임상경과 관찰과 치료에 대한 반응을 평가하기 위해 간성뇌증의 정도를 평가할 것을 권장한다. 이를 위해 환자의 의식 정도, 성격 및 지력, 신경학적 장애를 평가하며 뇌파검사가 도움이 될 수 있다(III). 이러한 목적으로 혈청 암모니아를 반복 측정하는 것은 필요치 않으며 정신 신경학적 평가를 대체하지 못한다(II-2).

치 료

1. 지지요법(supportive care)

적절한 지지요법은 간성 뇌증의 모든 단계에서 중요하다. 의식 상태는 갑자기 변화할 수 있으며 지남력 장애로 인해 낙상 등 신체 손상이 발생할 수 있다. 뇌증이 깊어지면 기도 흡인에 대비하여 예방적으로 비위관(nasogastric tube) 삽입과 기관 삽관(tracheal intubation)도 고려할 수 있다.

권고 사항

- ① 모든 단계의 간성뇌증에서 낙상 방지, 기도 흡인 예방 등 최선의 지지요법을 시행한다(III).

2. 유발인자 확인 및 제거

간경변으로 인한 간성뇌증 환자들의 대부분에서는 다음과 같은 악화 요인들이 발견된다. 이런 유발인자들을 교정하는 것만으로도 간성뇌증이 호전될 수 있으므로, 적극적으로 악화 요인들을 찾아내서 제거하는 조치가 가장 먼저 신속히 이루어져야 한다.^{6,8} 유발요인들은 동시에 여러 가지가 존재할 수 있으며 잠재하거나 입증하기 어려운 경우가 있다. 따라서 임상 소견을 고려하여 가능성이 높은 유발인자가 있다면 먼저 조치를 취하고 검사 결과에 따라 조정해 나갈 수 있다. 특히 뇌증으로 인해 의식 저하가 심한 비대상성 간경변 환자의 경우 잠재성 감염이 많기 때문에 감염의 존재가 명백히 입증되지 않았더라도 일단 감염이 있는 것으로 간주하고 혈액배양이나 필요한 기타 체액(특히 복수)에 대한 검사 및 배양 검사를 시행한 후 항생제를 투여할 수 있다. 경정맥 간내 문정맥 단락(transjugular intrahepatic porto-systemic shunt, TIPS)을 시행한 후에 발생한 간성뇌증이라도 유발인자의 확인과 교정을 소홀히 해서는 안 된다.⁹

1) 위장관 출혈

토혈, 흑색변, 혈변, 혈압 저하, 혈색소치 저하 등 위장관 출혈을 시사하는 소견이 있으면 비위관 삽관을 통해 출혈을 확인하여 적절한 지혈술을 시행하고, 위장관으로 유출된 혈액을 신속히 배출시킨다.

2) 감염

자발성 세균성 복막염, 폐렴, 요로감염 등의 존재 여부를 확인하기 위해 가능성이 있는 모든 체액(특히 복수)에 대해 세균 배양 검사를 실시한다.

3) 신 기능 장애, 전해질 불균형

신부전, 대사성 알칼리증, 저칼륨혈증, 탈수, 이뇨제 사용 등의 유무를 확인하여 적절히 교정한다.

4) 항정신성 약제

마약성 진통제, 수면제, 안정제 등의 사용 여부를 확인한다.

5) 변비**6) 단백질 과다 섭취****7) 급성 간 기능 악화**

이러한 유발인자가 전혀 없는 경우에는 비정상적 측부순환(collateral circulation)에 의한 자발성 뇌증(spontaneous encephalopathy)을 의심하여야 한다.^{6,8,10}

권고 사항

- ⑤ 간성뇌증 환자에 대해 유발요인의 유무를 신속히 확인하고, 있으면 적극적으로 교정한다. 확인해야 할 유발 요인으로는 위장관 출혈, 감염, 신 기능 장애 및 전해질 불균형, 항정신성 약제의 사용, 변비, 단백질 과다섭취, 급성 간 기능 악화 등이 있다(II-2).
- ⑥ 유발요인들은 동시에 여러 가지가 존재할 수 있으며 잠재하거나 입증하기 어려운 경우가 있다. 따라서 임상 소견을 고려하여 가능성이 높은 유발인자가 있다면 먼저 조치를 취하고 검사 결과에 따라 조정해 나갈 수 있다(III).
- ⑦ 뇌증으로 인해 의식 저하가 심한 환자의 경우 감염의 존재가 명백히 입증되지 않았더라도 일단 감염이 있는 것으로 간주하고 혈액배양이나 필요한 기타 체액(특히 복수)에 대한 검사 및 배양 검사를 시행한 후 항생제를 투여할 수 있다(III).

3. 암모니아 형성 및 체내 유입 차단**1) 단백질 섭취 제한**

과도한 단백질 섭취는 장내 세균에 의해 대사되어 장내 암모니아 형성을 증가시키므로, 급성 뇌증 환자

에서는 단백질 식이를 엄격히 제한하고 임상 반응에 따라서 점진적으로 증가시키는 것이 치료의 초석으로 여겨져 왔다.^{6,11} 그러나 최근 간성뇌증의 초기에 단백을 엄격히 제한하는 것이 타당한지에 대해서는 논란이 있다.^{12,13} 장기간의 단백질 섭취 제한은 영양불량을 초래하고 예후를 악화시킬 수 있으며,¹⁴ 질소 균형을 양성으로 유지하면 간 재생에 의한 간 기능 호전과 근육에서의 암모니아 처리능 향상에 의해 뇌증에 긍정적인 효과를 가져올 수 있으므로, 환자의 의식이 호전됨에 따라 가능하면 빨리 단백질 섭취 허용치를 늘려나가는 것이 좋다. 즉 급성 뇌증의 초기에는 경구 단백질 섭취를 하루 0.5 g/kg으로 제한하다가 환자의 임상 상태에 따라 증량하여 하루 1-1.5 g/kg까지 늘려나가는 것이다.¹⁵

단백질 섭취 증가를 잘 견디지 못하는 환자들에게는 식물성(vegetable) 단백질이나 유제품이 동물성 단백질보다 선호되는데, 그 이유는 열량 대 질소 비가 더 높고, 식물성 단백질의 경우에는 포함된 비흡수성식이섬유가 장내 세균의 기질로 작용해서 대장 산성화를 유도할 수 있기 때문이다.^{16,17}

경구용 분지쇄 아미노산(branched chain amino acids)은 식이 단백질 섭취를 견디지 못하는 만성 뇌증 환자들에서 유용한 단백질 공급원이 될 수 있다.^{18,19}

권고 사항

- ㉠ 급성 뇌증 발생 초기에는 단백질 섭취를 제한하나 비흡수성 이당류 등 다른 치료를 병행하면서 점차 단백질 섭취를 늘려나간다. 즉 급성 뇌증의 초기에는 경구 단백질 섭취를 하루 0.5 g/kg으로 제한하다가 환자의 임상 상태에 따라 증량하여 하루 1-1.5 g/kg까지 늘려나간다(III).
- ㉡ 간성뇌증 환자에서 가능한 한 장기간의 단백질 섭취 제한은 피한다(III).
- ㉢ 식이 단백질 섭취를 견디지 못하는 만성 뇌증 환자들은 경구용 분지쇄 아미노산을 단백질 공급원으로 복용할 수 있다(II-1).

2) 비흡수성 이당류(Non-absorbable disaccharides)

간성뇌증 환자에서는 암모니아를 형성할 수 있는 장내 물질들을 신속히 배출시키는 것이 중요하다.³ 락툴로스(lactulose, β -galactosidofructose)는 비흡수성 이당류로서 삼투성 하제로 작용하므로 간성뇌증 치료의 근간으로 추천되어 왔다.^{24,25} 락툴로스는 하제 효과뿐만 아니라, 대장내 pH를 떨어뜨리는 추가적인 효과가 있다.²⁶ 즉 락툴로스는 소장에서 장내 이당류 분해효소에 의해 분해되지 않고 대장에 도달하여 장내 세균들에 의해 초산(acetic acid)과 젖산(lactic acid)으로 분해됨으로써, 대장을 산성화시킨다. 대장내 산성도가 증가하면 요소분해효소(urease)를 생산하는 세균들이 서식하기 어려워져 암모니아 형성이 감소하고, 따라서 암모니아의 체내 흡수도 낮아진다. 락티톨(lactitol, β -galactosidosorbitol)은 락툴로스와 유사한 효과를 나타내는 것으로 알려져 있다.^{27,28} 락티톨은 단맛이 덜하고 가스 형성이 적으며, 휴대가 간편한 장점이 있다. 보통 하루에 30-45 g을 투여한다. 유당분해효소 결핍증이 있는 환자에서는 lactose를 하루 100 g 정도 투여하여 락툴로스와 비슷한 효과를 나타낼 수 있다.²⁹

그러나 이런 이론적 배경에 비하여 이 약제들의 사용 근거가 되는 연구결과는 아직 충분하지 못하다. 현재까지 이루어진 여러 전향적 연구들을 메타 분석(meta-analysis)한 최근의 보고에 의하면 간성뇌증의 유발요인을 제거했을 경우 락툴로스를 투여한 군과 위약(placebo)만을 투여한 군 사이에 의미 있는 치료

효과의 차이를 관찰할 수 없었다.³⁰ 하지만, 간성뇌증 치료 효과를 증명하는 연구는 환자들의 간부전의 정도, 유발요인의 종류, 문맥-전신 순환 단락의 정도 등 교란변수가 많아서 적절히 시행되기가 매우 어렵고,³¹ 현재까지 이들 약제를 대체할 만큼 효과가 증명된 약제가 없으므로, 아직까지 비흡수성 이당류는 여전히 추천된다. 강한 단맛과 장내 가스 증가, 복통은 이 약제의 흔한 부작용이다. 장폐쇄와 장마비가 있는 환자에서는 락툴로스를 경구 투여하지 않는다. 일단 설사가 시작되면 약을 끊거나 투여 용량을 줄여야 한다. 지속적인 설사는 탈수와 고나트륨혈증을 초래하여 혈장 삼투압이 증가하게 되고 환자의 의식을 악화시키는 결과를 초래할 수 있다. 의식 저하가 심한 환자에 대해서는 비위관을 통해 락툴로스를 투여하거나 관장요법을 사용할 수 있다.³² 락툴로스 관장은 물 1 L에 300 mL의 락툴로스를 희석하여 사용한다. 전 대장에 관장액이 골고루 퍼지도록 해야 하며 이를 위해서는 우측 대장으로의 전달을 증가시켜야 한다. 한 가지 방법으로 환자에게 Trendelenburg 좌측 와위에서 관장액을 주입하고 우측 와위로 자세를 바꾸었다가 다시 상체가 높아지도록 하는 방법이 있다. 적어도 30분 이상 관장액이 장내에 머물러 있도록 노력한다.

권고 사항

- 급성 뇌증에서는 경구 혹은 비위관을 통해 우선 락툴로스를 30-50 mL 가량 투여하며 설사가 나타날 때까지 1-2시간마다 동량을 투여한다. 이후에는 하루 2-3회의 묽은 변을 볼 수 있도록 용량을 조절하는데 대개 8-12시간마다 15-45 mL를 투여한다. 만성 뇌증에서는 초기에 매시간 경구 투여하는 과정은 필요 없다(II-1).
- 장폐쇄나 장마비가 있거나 의식 저하가 심한 환자에서는 락툴로스 관장(1 L의 물에 300 mL를 희석)을 사용할 수 있다. 이 경우 관장액이 전 대장에 골고루 퍼지도록 해야 하며 30분 이상 관장액이 장내에 머물러 있도록 노력한다(II-1).

3) 항생제

요소분해효소를 생산하는 장내 세균에 대한 항생제는 장내 암모니아 형성을 줄이므로, 간경변의 급성 혹은 만성 뇌증에서 비흡수성 이당류의 대체요법으로 사용할 수 있다.^{25,33} 이 용도로 가장 널리 사용되는 네오마이신(neomycin)은 대장 내 세균을 억제함으로써 효과를 나타낸다.^{25,33,34} 그러나, 네오마이신은 소장 점막의 glutaminase 활성을 억제함으로써 소장에도 작용할 수 있다. 메트로니다졸(Metronidazole)은 네오마이신과는 다른 계열의 세균들을 억제함으로써 역시 뇌증을 호전시킬 수 있다.³⁵ 그러나, 이들 항생제들은 부작용으로 인해 장기 사용이 어려운 경우가 많다. 네오마이신은 장내 흡수율이 매우 낮음에도 불구하고, 약 3%가 체내로 흡수된다. 특히 장기간 사용하면 다른 아미노배당체(aminoglycoside) 항생제들처럼 청력 저하나 신부전을 유발할 수 있으므로, 정기적인 신 기능 평가와 매년 청력 검사를 시행하여야 한다.³⁶ 네오마이신은 장 흡수가 낮아서 설사를 유발할 수도 있고, 포도상구균(Staphylococcus) 중복감염이 발생할 수 있다. 간경변 환자들에서는 약제 청소율(clearance)이 저하되어 메트로니다졸 신경독성이 심하게 나타날 수 있다.³⁷ Rifaximin은 rifamycin의 비흡수성 유도체로서 역시 간성뇌증에 효과가 있는 것으로 알려져 있다.³⁸ Helicobacter pylori는 요소분해효소를 갖고 있어 암모니아를 생성할 수 있으므로 뇌증의 한 원인으

로 제시된 바 있다. 그러나 간성뇌증 환자에서 이 균을 박멸하더라도 의식 상태나 혈중 암모니아 농도에 변화가 없어서 현재 간성뇌증의 치료를 위한 *Helicobacter pylori* 제균은 추천되지 않는다.³⁹

항생제는 비흡수성 이당류의 투여에 잘 반응하지 않는 급성 뇌증 환자들에서 단기간 사용할 수 있다. 네오마이신 0.5-1 g을 매 6시간마다 경구투여하거나, 메트로니다졸 250 mg을 1일 3회 경구투여하며 1-2주 사용한다. 만성뇌증의 경우에는 다른 치료에 반응이 없을 때 하루 1-2 g의 네오마이신을 장기간 경구 투여할 수 있지만 6개월 이상 동일 항생제를 투여하는 것은 피하는 게 좋다.

권고 사항

- ㉞ 항생제는 비흡수성 이당류의 투여에 잘 반응하지 않는 급성 뇌증 환자들에서 단기간 사용할 수 있다. 네오마이신 0.5-1 g을 매 6시간마다 경구투여하거나, 메트로니다졸 250 mg을 1일 3회 경구투여하며 1-2주 사용한다(II-1).
- ㉟ 다른 치료에 반응이 없는 만성 뇌증에 하루 1-2 g의 네오마이신을 장기간 경구 투여할 수 있다. 이 경우, 정기적인 신 기능 평가와 매년 청력 평가가 필요하다(II-1). 동일 항생제를 6개월 이상 투여하는 것은 가급적 피하도록 한다(III).
- ㊱ 메트로니다졸의 장기적 사용은 부작용 때문에 권장되지 않는다(III).

4) 기타 치료법

간에서 신경독성물질들을 처리하는 능력을 증가시키는 방안으로서 요소회로(urea cycle)를 활성화시키는 방법이 있다. L-ornithine-L-aspartate는 암모니아를 요소(urea)와 글루타민으로 대사하는 데 중요한 기질로 작용한다. 이 약제는 급성 및 만성 뇌증에 대한 예비연구에서 고무적인 결과를 나타냈으며,^{40,41} 경구 및 정주용 모두 가능하다. 경구로는 9 g을 하루 3회 2주간 투여하며, 정주로는 하루 20 g을 5% 글루코스 용액 250 mL에 섞어 4시간 동안 정주하되 1주일간 투여한다.

아연(Zn)은 요소회로 효소들의 보조인자로 작용하는데, 간경변 환자들에서 특히 결핍되기 쉽다.²⁰ 간성 뇌증 환자에서 아연 보충의 효과에 대해 아직 명확한 결론이 나지는 않았으나²¹⁻²³ 아연 결핍이 확인된 환자들에게는 경구 아연제제를 투여할 것이 권장된다. 아연은 zinc sulfate로 하루 600 mg씩, 혹은 zinc acetate로 220 mg을 하루에 두 번씩, 3개월간 투여한다.

권고 사항

- ㉞ 다른 치료에 잘 반응하지 않는 급성 또는 만성 간성뇌증 환자에게 추가적으로 L-ornithine-L-aspartate 나 아연 투여를 고려할 수 있다(II-1).
- ㉟ L-ornithine-L-aspartate는 경구로는 9 g을 하루 3회 2주간 투여하며, 정주로는 하루 20 g을 5% 글루코스 용액 250 mL에 섞어 4시간 동안 정주하되 1주일간 투여한다(I).
- ㊱ 혈청 아연을 측정하여 아연 결핍이 확인된 환자들에게는 경구 아연제제를 투여해 볼 수 있으며, 아연은 zinc sulfate로 하루 600 mg씩, 혹은 zinc acetate로 220 mg을 하루에 두 번씩, 3개월간 투여한다(II-1).

4. 신경전달 관련 약제

1) Gamma-Aminobutyric acid (GABA)-Benzodiazepine 수용체 억제제

뇌증의 발생에서 GABA 신호 향진이 기여하는 것으로 추정되고 있는데, 간성 뇌증 환자들에서는 정상 뇌에 존재하지 않는 benzodiazepine 유사 물질들(“내인성 benzodiazepine”)이 존재하며 GABA 수용체와 결합하여 신경억제 효과를 나타낸다는 가설이 제시되고 있다.^{42,43} 따라서, 심한 의식 변화가 있는 급성 뇌증 환자에서 GABA 길항제인 flumazenil의 효과에 대한 연구가 이루어진 바 있다.⁴⁴ 560명의 환자들을 대상으로 한 대규모 임상 시험에서 정주 flumazenil을 투여 받은 환자들은 약 15%에서 의식이 호전되었는데 위약을 투여 받은 대조군에서는 단 3%에서만 호전되었다. Flumazenil은 2/3 정도의 환자에서 임상적인 호전을 가져오지만 효과가 일시적이며 효과도 의식 상태를 한 단계 개선하는 정도이기 때문에 간성뇌증의 표준 치료로 권고되지는 않는다. 다만 benzodiazepine 약제를 복용한 것으로 의심되는 간성뇌증 환자들에게는 flumazenil을 투여할 수 있다. 또한 깊은 혼수에 빠진 환자에게 의식 상태를 약간이라도 호전시키는 것이 임상적으로 도움이 될 경우(가령 기도 삽관을 회피하거나 기도 흡인을 방지할 목적) 사용을 고려할 수 있다. Flumazenil은 0.4-2 mg을 정맥주사 하되, 치료에 반응이 있으면 추가 용량을 반복적으로 투여할 수 있다. 그러나 간경변 환자에서는 건강인(45분)에 비해 약물대사 반감기가 2배까지 길어질 수 있고 과용량의 flumazenil은 발작을 유발할 수 있기 때문에 사용에 주의를 요한다.

간경변 환자들에서 뇌 기저핵에 망간(manganese)이 침착됨^{45,46}이 최근에 밝혀지면서 도파민 신경전달 이상이 다시 주목받고 있으며, 도파민 신경전달 활성의 감소가 간성뇌증의 발생에 기여할 것으로 제시된 바 있다. 이런 변화는 간 질환 환자들에서 추체외로 증상(extrapyramidal symptom)이 흔히 발생하는 근거로 제시된다. 그러나 levodopa나 bromocryptine의 효과는 임상적으로 입증되지 않았다.^{47,48}

권고 사항

- 간성뇌증 환자에게 flumazenil이나 bromocryptine의 투여는 일반적으로 권고되지 않는다. 다만 benzodiazepine에 의해 유발되었거나 깊은 혼수에 빠진 간성뇌증 환자에게는 flumazenil의 사용을 고려할 수 있다(II-1). Flumazenil은 0.4-2 mg을 정맥주사 하되, 치료에 반응이 있으면 추가 용량을 반복적으로 투여할 수 있다. 그러나 과용량의 flumazenil은 발작을 유발할 수 있고 간경변 환자에서는 약물 반감기가 길어질 수 있기 때문에 사용에 주의를 요한다(II-1).

2) 분지쇄 아미노산(Branched chain amino acids)

“가성 신경전달물질(false neurotransmitter)”가설의^{49,50} 요점은 방향족(aromatic) 아미노산과 분지쇄 아미노산의 불균형으로 인해 가상 신경전달물질의 전구물질인 방향족 아미노산이 뇌로 더 쉽게 전달되어 뇌증을 유발한다는 것이다. 그러나 이후의 연구들에서 간성 뇌증에서 분지쇄 아미노산의 투여가 효과적이지 않았다고 보고되면서 이 이론이 의문시되고 있다.^{51,52} 따라서 간성뇌증의 치료로서 분지쇄 아미노산의 투여를 일반적으로 추천할 수는 없다. 그러나 분지쇄 아미노산제제는 간성뇌증을 유발하지 않으면서 충분한 단백을 공급할 수 있게 하므로, 일반적인 단백질 섭취를 잘 견디지 못하는 간경변 환자에서 영양 상태

를 개선할 목적으로는 추천될 수 있다.¹⁹

권고 사항

- ㉑ 간성뇌증의 예방 및 치료 목적으로 분지사 아미노산을 투여하는 것은 추천되지 않는다. 다만, 간성뇌증을 악화시키지 않으면서 질소균형을 양성으로 유지할 목적으로는 사용할 수 있다(I).

5. 내장 순환(splanchnic circulation)의 조절

“자발성(유발요인이 없는 경우) 뇌증”의 발생은 비신(splenorenal) 혹은 위신(gastrorenal) 단락이 크게 형성되어 있는 경우에 발생할 수 있다.¹⁹ 유발요인이 없음에도 불구하고 치료에 잘 반응하지 않는 뇌증이 반복적으로 발생하는 환자들에서는 대량의 자발성(spontaneous) 문맥-전신 순환 단락의 존재를 의심해 보아야 한다. 측부순환의 존재는 도플러 초음파나 CT, 장 혈관조영술로 확인할 수 있으며, 중재적 시술로 코일 등을 삽입하여 막을 수 있다.⁵³

권고 사항

- ㉒ 간성뇌증 환자에서 다른 모든 내과적 치료가 실패하고 단락이 확인된 경우 중재적 시술에 의한 문맥-전신 측부순환 차단을 고려할 수 있다(II-3).

6. 예방적 조치 및 장기 대책

간경변 환자는 간성뇌증이 발생할 수 있으므로 위험 요인을 평가하고 고위험자에 대해서는 예방적 조치를 시행하며 장기적인 대책을 마련해야 한다.

1) 간성뇌증 발생 위험 평가

간경변 환자에서 간성뇌증 발생 위험도를 평가하여 고위험 환자에 대해서는 간성뇌증 예방을 위한 환자 관리에 유의해야 한다. 일반적으로 유발요인이 뚜렷하지 않은 간성뇌증, 간 기능 불량자(Child B 또는 C)에서 발생한 간성뇌증은 재발 위험이 높다.

2) 유발인자 제거

간성뇌증 발생 위험이 높은 간경변 환자에 대해 변비 예방, 과도한 단백질 섭취 제한, 식도 및 위정맥류 출혈의 예방, 자발성 세균성 복막염 발생 예방, 이뇨제의 신중한 사용, 항정신성 약제 회피 등의 조치를 시행한다.

3) 간 이식

간성뇌증은 대부분 진행된 간경변 환자에게서 발생하고 다른 합병증들도 동반하는 경우가 많아서 1년

생존율이 40%에 불과할 정도로 예후가 나쁘다.⁵⁴ 따라서, 간성뇌증의 빈도와 정도에 따라 간이식의 적용을 고려할 수 있다. 경직성 하지마비로 발현하는 간성 척수병증(hepatic myelopathy),⁵⁵⁻⁵⁷ 소뇌 변성(cerebellar degeneration), 추체외로 이상(extrapyramidal disorders) 등의 드문 병증에서는 이런 증상들이 간경변의 유일한 합병증이라 하더라도 간이식술의 적응증이 된다.

권고 사항

- ㉓ 모든 간경변 환자에서 간성뇌증 발생 위험도를 평가할 것을 권장한다. 유발요인을 갖고 있지 않은 간성뇌증, 간 기능 불량자(Child B 또는 C)에서 발생한 간성뇌증, 잦은 재발을 보이는 간성뇌증 환자들은 고위험 환자이다(III).
- ㉔ 간경변 환자 중 간성뇌증 발생의 고위험자에 대해서는 뇌증 유발인자의 유무를 주의 깊게 확인하고 적절한 예방 조치를 시행한다. 이를 위해 변비 예방, 과도한 단백질 섭취 제한, 식도 및 위정맥류 출혈의 예방, 자발성 세균성 복막염 발생 예방, 이뇨제의 신중한 사용, 항정신성 약제 회피 등의 조치를 시행한다(II-1).
- ㉕ 현증 간성뇌증이 발생한 환자들은 뇌증의 빈도와 정도에 따라 간이식의 적용을 고려한다(I).

만성 간성뇌증

만성 간성뇌증 환자들은 영양 결핍이 심한 경우가 많다. 따라서 단백질이 섭취 제한이 장기화되면 영양 상태를 악화시킨다. 식사를 하루 5-6회 정도로 나누어 섭취하는 것이 도움이 될 수 있으며 저녁에 간식을 들 것을 권장하며 아침식사를 거르지 않도록 한다. 단백질 섭취량은 대개 하루 1-1.5 g/kg 정도이지만 개개인의 상태에 따라 맞추어 조절하며 견딜 수 있는 한 점차적으로 단백질 섭취량을 늘려 나간다. 유제품이나 식물성 단백질이 단백질이 섭취를 늘리는 데 도움이 될 수 있다. 단백질 섭취를 견디지 못하는 환자에게는 분지쇄 아미노산을 투여할 수 있으며 투여 용량은 하루 15 g 정도이다.

환자에게 비흡수성 이당류를 처방해야 하며 하루 2-3회의 묽은 변을 볼 수 있을 정도로 용량을 조절한다. 대개 하루에 락툴로스는 30-60 mL, 락티톨은 30-45 g 정도를 투약한다. 지나친 설사와 이로 인한 탈수는 뇌증을 악화시킬 수 있으므로 주의한다. 비흡수성 이당류를 견디지 못하거나 투약에도 불구하고 증상 호전이 없을 경우 네오마이신 등 경구용 항생제를 처방할 수 있다. 네오마이신을 쓸 경우는 하루 1-2 g 정도 투여하는데 주기적으로 부작용 발생 여부를 점검해야 하며 같은 항생제를 6개월 이상 장기 처방하는 것은 피하도록 한다.

아울러 간경변에 수반된 다른 합병증들을 잘 관리해야 한다. 복수는 이뇨제보다는 간헐적 복수천자로 치료하는 것이 좋지만 저용량의 이뇨제를 처방할 수도 있다. 복수를 치료할 때 체중 변화를 잘 관찰하는 것이 필요하다. 환자에게 약간의 수분 저류가 있는 것은 해롭지 않으며 오히려 탈수로 인해 간성뇌증 위험이 증가하는 것보다는 약간의 부종이 있는 것이 낫다는 점을 주지시킨다. 정맥류 치료를 예방하는 치료법 중에서 약물이나 내시경적 치료가 TIPS나 외과적 단락형성술에 비해 간성뇌증을 유발할 위험이 적다.

권고 사항

- ㉔ 영양 상태가 나빠지지 않도록 유의하며 뇌증 발생을 악화시키지 않는 한도 내에서 적극적으로 단백질 섭취를 권장한다. 단백질 섭취량은 대개 하루 1-1.5 g/kg 정도이지만 개개인의 상태에 따라 맞추어 조절한다. 유제품이나 식물성 단백질이 단백질이 섭취를 늘리는 데 도움이 될 수 있다(III).
- ㉕ 단백질 섭취를 견디지 못하는 환자에게는 경구로 분지사해 아미노산을 투여할 수 있다. 투여 용량은 하루 15 g 정도이다(II-1).
- ㉖ 환자에게 비흡수성 이당류를 처방하되 하루 2-3회의 묽은 변을 볼 수 있을 정도로 용량을 조절한다. 대개 하루에 락툴로스는 30-60 mL, 락티톨은 30-45 g 정도를 투약한다(II-1).
- ㉗ 비흡수성 이당류를 견디지 못하거나 투약에도 불구하고 증상 호전이 없을 경우 경구용 항생제를 처방할 수 있다. 하루 1-2 g의 네오마이신을 장기간 경구 투여할 수 있지만 부작용 발생에 대한 감시가 요구되며 특히 정기적인 신 기능 평가와 연1회의 청력 평가가 필요하다. 같은 항생제를 6개월 이상 장기 처방하는 것은 피하는 것이 좋다(II-1).
- ㉘ 복수 조절을 위해 저 용량의 이뇨제를 사용할 수 있으며 장기적인 고용량의 이뇨제 사용은 피한다. 간헐적 복수 천자를 시행할 수도 있다. 이뇨제 과다 사용에 의한 탈수로 인해 뇌증 위험을 증가시키기보다 약간 부종이 있는 편이 낫다(II-1).
- ㉙ 정맥류 출혈의 위험이 크면 예방 조치를 시행한다. 이때 TIPS나 외과적 문맥압 감압술보다는 약물이나 내시경적 치료를 권장한다(III).

미세 뇌증(minimal encephalopathy)

미세 뇌증의 가장 특징적인 신경정신학적 이상은 운동 및 집중 능력 저하로 나타난다.⁵⁸ 비록 이런 문제들이 일상생활을 수행하는 데 다소 지장을 줄 수 있으나 환자들은 대개 잘 적응하며 지낼 수 있다. 최근의 연구는 이런 이상들이 환자의 삶의 질(특히 수면장애를 포함하여)에 작지만 영향을 미침을 보고하였다.^{59,60} 미세 뇌증 환자들을 치료해야 하는지에 대해서는 논란이 있다.⁶¹ 그러나, 유의한 증상이 있거나, 운전을 하거나 정밀한 기계를 다루는 환자들에서는 식이 조절과 비흡수성 이당류에 근거한 치료를 시도할 수 있다.^{62,63} 미세 뇌증에 대해서는 많은 연구결과들이 보고되었고 잠정적인 권고안도 하나 나와 있기는 하나⁶³ 선별검사 시행 대상, 선별검사 방법, 진단기준 및 방법, 치료 방법 및 효과 평가 등에 대해 명확한 지침을 제시할 수 있을 정도로 구체적인 합의가 이루어진 상태가 아니다. 따라서 현재로서는 간경변 환자가 미세 뇌증으로 인해 일상생활에 불편을 호소하거나 상당한 위험이 초래될 수 있는 상황일 때(가령 운전, 위험한 작업) 현증 만성 간성 뇌증에 대한 치료법들을 일부 적용해 볼 수 있겠다.

권고 사항

- ㉚ 간경변 환자가 인지 능력이나 작업 능력 감소에 의한 불편을 호소하거나 정밀한 작업 또는 위험한 작업에 종사할 때 미세 뇌증의 유무를 확인하기 위해 신경심리학적 또는 신경생리학적 검사들을 시행할 수

있다(III).

- ⑫ 미세 뇌증이 확인되거나 의심되는 환자에 대해 식이 조절과 비흡수성 이당류에 근거한 치료를 시도할 수 있다. 구체적인 치료 방법은 만성 간성뇌증의 치료에 준한다(II-1).

참고문헌

1. Blei AT. Diagnosis and treatment of hepatic encephalopathy. Baillieres Best Pract Res Clin Gastroenterol 2000;14: 959-974.
2. Norenberg MD. Astrocytic-ammonia interactions in hepatic encephalopathy. Semin Liver Dis 1996;16:245-253.
3. Butterworth RF. The neurobiology of hepatic encephalopathy. Semin Liver Dis 1996;16:235-244.
4. Zieve L, Doizaki WM, Zieve J. Synergism between mercaptans and ammonia or fatty acids in the production of coma: a possible role for mercaptans in the pathogenesis of hepatic coma. J Lab Clin Med 1974;83:16-28.
5. Lockwood AH, Yap EW, Wong WH. Cerebral ammonia metabolism in patients with severe liver disease and minimal hepatic encephalopathy. J Cereb Blood Flow Metab 1991;11:337-341.
6. Riordan SM, Williams R. Treatment of hepatic encephalopathy. N Engl J Med 1997;337:473-479.
7. Atterbury CE, Maddrey WC, Conn HO. Neomycin-sorbitol and lactulose in the treatment of acute portal-systemic encephalopathy. A controlled, double-blind clinical trial. Am J Dig Dis 1978;23:398-406.
8. Jalan R, Hayes PC. Hepatic encephalopathy and ascites. Lancet 1997;350:1309-1315.
9. Blei AT. Hepatic encephalopathy in the age of TIPS. Hepatology 1994;20:249-252.
10. Takashi M, Igarashi M, Hino S, et al. Portal hemodynamics in chronic portal-systemic encephalopathy. Angiographic study in seven cases. J Hepatol 1985;1:467-476.
11. Mullen KD, Weber FL, Jr. Role of nutrition in hepatic encephalopathy. Semin Liver Dis 1991;11:292-304.
12. Cordoba J, Lopez-Hellin J, Planas M, et al. Normal protein diet for episodic hepatic encephalopathy: results of a randomized study. J Hepatol 2004;41:38-43.
13. Shawcross D, Jalan R. Dispelling myths in the treatment of hepatic encephalopathy. Lancet 2005;365:431-433.
14. Merli M, Riggio O, Dally L. Does malnutrition affect survival in cirrhosis? PINC (Policentrica Italiana Nutrizione Cirrosi). Hepatology 1996;23:1041-1046.
15. Plauth M, Merli M, Kondrup J, et al. ESPEN guidelines for nutrition in liver disease and transplantation. Clin Nutr 1997;16:43-55.
16. Bianchi GP, Marchesini G, Fabbri A, et al. Vegetable versus animal protein diet in cirrhotic patients with chronic encephalopathy. A randomized cross-over comparison. J Intern Med 1993;233:385-392.
17. Weber FL, Jr., Minco D, Fresard KM, Banwell JG. Effects of vegetable diets on nitrogen metabolism in cirrhotic subjects. Gastroenterology 1985;89:538-544.
18. Horst D, Grace ND, Conn HO, et al. Comparison of dietary protein with an oral, branched chain-enriched amino acid supplement in chronic portal-systemic encephalopathy: a randomized controlled trial. Hepatology 1984;4: 279-287.
19. Marchesini G, Bianchi G, Merli M, et al. Nutritional supplementation with branched-chain amino acids in advanced cirrhosis: a double-blind, randomized trial. Gastroenterology 2003;124:1792-1801.
20. Van der Rijt CC, Schalm SW, Schat H, Foeken K, De Jong G. Overt hepatic encephalopathy precipitated by zinc deficiency. Gastroenterology 1991;100:1114-1118.
21. Marchesini G, Fabbri A, Bianchi G, Brizi M, Zoli M. Zinc supplementation and amino acid-nitrogen metabolism in patients with advanced cirrhosis. Hepatology 1996;23:1084-1092.
22. Bresci G, Parisi G, Banti S. Management of hepatic encephalopathy with oral zinc supplementation: a long-term treatment. Eur J Med 1993;2:414-416.

23. Reding P, Duchateau J, Bataille C. Oral zinc supplementation improves hepatic encephalopathy. Results of a randomised controlled trial. *Lancet* 1984;2:493-495.
24. Bircher J, Muller J, Guggenheim P, Haemmerli UP. Treatment of chronic portal-systemic encephalopathy with lactulose. *Lancet* 1966;1:890-892.
25. Conn HO, Leevy CM, Vlahcevic ZR, et al. Comparison of lactulose and neomycin in the treatment of chronic portal-systemic encephalopathy. A double blind controlled trial. *Gastroenterology* 1977;72:573-583.
26. Clausen MR, Mortensen PB. Lactulose, disaccharides and colonic flora. Clinical consequences. *Drugs* 1997;53:930-942.
27. Blanc P, Daures JP, Rouillon JM, et al. Lactitol or lactulose in the treatment of chronic hepatic encephalopathy: results of a meta-analysis. *Hepatology* 1992;15:222-228.
28. Camma C, Fiorello F, Tine F, Marchesini G, Fabbri A, Pagliaro L. Lactitol in treatment of chronic hepatic encephalopathy. A meta-analysis. *Dig Dis Sci* 1993;38:916-922.
29. Uribe M, Marquez MA, Garcia-Ramos G, et al. Treatment of chronic portal-systemic encephalopathy with lactose in lactase-deficient patients. *Dig Dis Sci* 1980;25:924-928.
30. Als-Nielsen B, Gluud LL, Gluud C. Non-absorbable disaccharides for hepatic encephalopathy: systematic review of randomised trials. *Bmj* 2004;328:1046.
31. Sanaka MR, Ong JP, Mullen KD. Challenges of designing hepatic encephalopathy treatment trials. *Hepatology* 2003;38:527-528.
32. Uribe M, Campollo O, Vargas F, et al. Acidifying enemas (lactitol and lactose) vs. nonacidifying enemas (tap water) to treat acute portal-systemic encephalopathy: a double-blind, randomized clinical trial. *Hepatology* 1987;7:639-643.
33. Hawkins RA, Jessy J, Mans AM, Chedid A, DeJoseph MR. Neomycin reduces the intestinal production of ammonia from glutamine. *Adv Exp Med Biol* 1994;368:125-134.
34. Weber FL, Jr., Fresard KM, Lally BR. Effects of lactulose and neomycin on urea metabolism in cirrhotic subjects. *Gastroenterology* 1982;82:213-217.
35. Morgan MH, Read AE, Speller DC. Treatment of hepatic encephalopathy with metronidazole. *Gut* 1982; 23:1-7.
36. Berk DP, Chalmers T. Deafness complicating antibiotic therapy of hepatic encephalopathy. *Ann Intern Med* 1970;73:393-396.
37. Loft S, Sonne J, Dossing M, Andreasen PB. Metronidazole pharmacokinetics in patients with hepatic encephalopathy. *Scand J Gastroenterol* 1987;22:117-123.
38. Mas A, Rodes J, Sunyer L, et al. Comparison of rifaximin and lactitol in the treatment of acute hepatic encephalopathy: results of a randomized, double-blind, double-dummy, controlled clinical trial. *J Hepatol* 2003;38:51-58.
39. Vasconez C, Elizalde JI, Llach J, et al. *Helicobacter pylori*, hyperammonemia and subclinical portosystemic encephalopathy: effects of eradication. *J Hepatol* 1999;30:260-264.
40. Kircheis G, Nilius R, Held C, et al. Therapeutic efficacy of L-ornithine-L-aspartate infusions in patients with cirrhosis and hepatic encephalopathy: results of a placebo-controlled, double-blind study. *Hepatology* 1997;25:1351-1360.
41. Stauch S, Kircheis G, Adler G, et al. Oral L-ornithine-L-aspartate therapy of chronic hepatic encephalopathy: results of a placebo-controlled double-blind study. *J Hepatol* 1998;28:856-864.
42. Schafer DF, Jones EA. Hepatic encephalopathy and the gamma-aminobutyric-acid neurotransmitter system. *Lancet* 1982;1:18-20.
43. Mullen KD, Szauter KM, Kaminsky-Russ K. "Endogenous" benzodiazepine activity in body fluids of patients with hepatic encephalopathy. *Lancet* 1990;336:81-83.
44. Barbaro G, Di Lorenzo G, Soldini M, et al. Flumazenil for hepatic encephalopathy grade III and IVa in patients with cirrhosis: an Italian multicenter double-blind, placebo-controlled, cross-over study. *Hepatology* 1998;28:374-378.
45. Krieger D, Krieger S, Jansen O, Gass P, Theilmann L, Lichtnecker H. Manganese and chronic hepatic

- encephalopathy. *Lancet* 1995;346:270-274.
46. Layrargues GP, Rose C, Spahr L, Zayed J, Normandin L, Butterworth RF. Role of manganese in the pathogenesis of portal-systemic encephalopathy. *Metab Brain Dis* 1998;13:311-317.
47. Michel H, Solere M, Granier P, et al. Treatment of cirrhotic hepatic encephalopathy with L-dopa. A controlled trial. *Gastroenterology* 1980;79:207-211.
48. Uribe M, Farca A, Marquez MA, Garcia-Ramos G, Guevara L. Treatment of chronic portal systemic encephalopathy with bromocriptine: a double-blind controlled trial. *Gastroenterology* 1979;76:1347-1351.
49. James JH, Ziparo V, Jeppsson B, Fischer JE. Hyperammonaemia, plasma aminoacid imbalance, and blood-brain aminoacid transport: a unified theory of portal-systemic encephalopathy. *Lancet* 1979;2:772-775.
50. Fischer JE, Baldessarini RJ. False neurotransmitters and hepatic failure. *Lancet* 1971;2:75-80.
51. Fabbri A, Magrini N, Bianchi G, Zoli M, Marchesini G. Overview of randomized clinical trials of oral branched-chain amino acid treatment in chronic hepatic encephalopathy. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 1996;20:159-164.
52. Charlton MR. Branched chains revisited. *Gastroenterology* 1996;111:252-255.
53. Sakurabayashi S, Sezai S, Yamamoto Y, Hirano M, Oka H. Embolization of portal-systemic shunts in cirrhotic patients with chronic recurrent hepatic encephalopathy. *Cardiovasc Intervent Radiol* 1997;20:120-124.
54. Bustamante J, Rimola A, Ventura PJ, et al. Prognostic significance of hepatic encephalopathy in patients with cirrhosis. *J Hepatol* 1999;30:890-895.
55. Sobukawa E, Sakimura K, Hoshino S, Hoshino M, Miyoshi K. Hepatic myelopathy: an unusual neurological complication of advanced hepatic disease. *Intern Med* 1994;33:718-722.
56. Troisi R, Debruyne J, de Hemptinne B. Improvement of hepatic myelopathy after liver transplantation. *N Engl J Med* 1999;340:151.
57. Weissenborn K, Tietge UJ, Bokemeyer M, et al. Liver transplantation improves hepatic myelopathy: evidence by three cases. *Gastroenterology* 2003;124:346-351.
58. McCreagh M, Cordoba J, Vessey G, Blei AT, Randolph C. Neuropsychological characterization and detection of subclinical hepatic encephalopathy. *Arch Neurol* 1996;53:758-763.
59. Groeneweg M, Quero JC, De Bruijn I, et al. Subclinical hepatic encephalopathy impairs daily functioning. *Hepatology* 1998;28:45-49.
60. Cordoba J, Cabrera J, Lataif L, Penev P, Zee P, Blei AT. High prevalence of sleep disturbance in cirrhosis. *Hepatology* 1998;27:339-345.
61. Dhiman RK, Chawla YK. Minimal hepatic encephalopathy: should we start treating it? *Gastroenterology* 2004;127:1855-1857.
62. Wein C, Koch H, Popp B, Oehler G, Schauder P. Minimal hepatic encephalopathy impairs fitness to drive. *Hepatology* 2004;39:739-745.
63. Ortiz M, Jacas C, Cordoba J. Minimal hepatic encephalopathy: diagnosis, clinical significance and recommendations. *J Hepatol* 2005;42 Suppl:S45-53.