REVIEW ARTICLE

pISSN 1226-6396, eISSN 2234-4942
J of Oriental Neuropsychiatry 2024;35(4):479-491
https://doi.org/10.7231/jon.2024.35.4.479

JON Journal of Oriental Neuropsychiatry

기능적 뇌 자기공명영상을 활용한 인지장애 침 치료의 기전과 효과 연구에 대한 주제범위 문헌고찰

오영주[#], 탁성호[*,#], 강형원[†,‡], 임정태[§,‖,¶]

원광대학교 한의과대학, 한국기초과학지원연구원 바이오이미징중개연구부*, 원광대학교 장흥통합의료병원 대한통합의료연구원[†], 원광대학교 한의과대학 한방신경정신과학교실[‡], 진단학교실[§], 원광대학교 한국 전통의학 연구소[‖], 원광대학교 한방병원 일원통합의학과[¶]

The Mechanisms and Therapeutic Effects of Acupuncture for Cognitive Impairment Assessed Through Functional Magnetic Resonance Imaging (fMRI): Scoping Review

Youngju Oh[#], Sungho Tak[*,#], Hyung Won Kang[†,‡], Jungtae Leem[§,‖,¶]

College of Korean Medicine, Wonkwang University, *Center for Bio-Imaging and Translational Research, Korea Basic Science Institute, [†]Korea Institute of Integrated Medical Research, Wonkwang University Jangheung Integrative Medical Hospital Rare Disease Treatment Research Center, Departments of [‡]Korean Neuropsychiatry, [§]Diagnostics, College of Korean Medicine, Wonkwang University, [‖]Research Center of Traditional Korean Medicine, Wonkwang University, [¶]Department of Integrated Medicine, Wonkwang University Korean Medicine Hospital

Received: November 24, 2024
Revised: December 21, 2024
Accepted: December 23, 2024

Correspondence to
Hyung Won Kang
Department of Neuropsychiatry, College of Korean Medicine, Wonkwang University, 460 Iksandae-ro, Iksan, Korea.
Tel: +82-63-850-6831
Fax: +82-63-390-7234
E-mail: dskhw@wku.ac.kr

Jungtae Leem
Department of Diagnostics, College of Korean Medicine, Wonkwang University, 460 Iksan-daero, Iksan, Korea
Tel: +82-63-850-5114
Fax: +82-63-850-6666
E-mail: julcho@naver.com
[#]The first two authors contributed equally to this study.

Acknowledgement
This research was supported by a grant of the Korea Health Technology R&D Project through the Korea Health Industry Development Institute (KHIDI), funded by the Ministry of Health & Welfare, Republic of Korea (grant number: RS-2020-KH092068). This research was also supported by a grant of the Korea Health Technology Project through the Korea Health Industry Development Institute, funded by the Ministry of Health and Welfare, Republic of Korea (grant no. RS-2023-KH138802).

Objectives: This study presents a scoping review of fMRI research on acupuncture for Alzheimer's disease. It examines commonly used techniques, outcome measures, and identifies research gaps. The review aims to evaluate acupuncture treatment for cognitive impairment through fMRI, highlight methodological issues, and provide recommendations for future research.

Methods: Controlled clinical trials utilizing fMRI in acupuncture treatment for human subjects were selected. A five-stage scoping review framework, based on Arksey and O'Malley's methodology, was employed. Studies were assessed for their general characteristics, acupuncture methods, and compliance with STRICTA (Standards for Reporting Interventions in Clinical Trials of Acupuncture) guidelines. Results were systematically organized into tables for clarity and reproducibility.

Results: Ninety studies were identified, with 12 meeting the inclusion criteria. Participants included patients with Alzheimer's, those with mild cognitive impairment, and healthy controls. Cognitive impairment was assessed using tools such as the MMSE and CDR. Common acupuncture points included LR3 and LI4. Electroacupuncture was utilized in five studies, while manual acupuncture was used in seven. The STRICTA evaluation indicated consistent reporting on acupuncture type and rationale, but limited detail regarding practitioner qualifications.

Conclusions: This review reveals significant limitations in fMRI-based acupuncture studies for Alzheimer's, including insufficient treatment sessions, a lack of disease-specific acupuncture points, few randomized controlled trials, unclear participant selection criteria, and inadequate adherence to STRICTA guidelines. Addressing these gaps with robust study designs is crucial for advancing the field and enabling high-quality reviews.

Key Words: Alzheimer's disease, Acupuncture, Functional magnetic resonance imaging.

Copyright © 2024 by The Korean Society of Oriental Neuropsychiatry. All rights reserved.

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.

I. 서론

치매는 신경퇴행성 질환으로, 기억, 언어, 판단력 등 다양한 인지 기능의 점진적 저하를 초래하며, 일상생활 및 사회적 기능을 방해한다[1]. 이러한 기능적 저하는 병의 초기 단계부터 나타날 수 있으며, 특히 알츠하이머병과 같은 형태의 치매는 일상생활 활동(IADL)의 점진적 감소와 밀접한 관련이 있다[2]. 치매는 개인의 삶의 질을 떨어뜨리는 것뿐만 아니라 사회경제적 부담을 증가시키기도 한다. 치매의 유병률은 65세 이상의 노인 집단에서 5~10%이며 연령의 증가에 따라 발병 위험도는 급속히 높아진다. 특히, 우리나라에서 치매환자 1인당 연간 치매로 인한 사회경제비용을 환산하면 직접비용은 507만원, 간접비용은 291만원으로 1인당 연간 798만원이 사용된 것으로 보고되었다[3]. 이렇듯 치매는 환자의 삶의 질을 저하시키며 사회적 및 경제적 부담을 크게 가중시키는 질환이다.

치매는 다양한 원인에 의해서 발생하지만 그중에서 가장 대표적인 원인 질환은 알츠하이며병(Alzheimer's disease, AD)이다. 알츠하이머병의 경우 아직까지 치료제가 없어 증상을 개선하고, 질병의 진행을 최대한 늦추는 방향으로 치료가 진행된다[4]. 전통적으로 증상 개선을 위해서는 약물치료와 비약물치료가 시행되고 있는데, 먼저 약물치료의 경우 donepezil, rivastigmine과 같은 콜린에스테라아제 억제제와 memantine과 같은 글루타메이트 조절제가 사용된다[5]. 또한 최근 다양한 새로운 치료제들이 개발되고 있다. FDA는 초기 알츠하이며병 환자의 인지 기능 저하를 늦추는 데 효과적인 약물로 레카네맙(Lecanemab)을 승인하였으며, 이는 베타 아밀로이드 축적을 타겟으로 하는 약물이다[6]. 또한 타우 단백질 축적과 관련하여 도나네맙(Donanemab)이 FDA 승인을 받았다[7]. 하지만 지금까지 개발된 약물들은 비용이 너무 비싸거나 오심구토, 설사, 어지럼증 등의 부작용이 나타나거나, 혹은 질병의 치료라기 보다는 증상의 지연에 머무르는 등의 다양한 한계점이 존재한다[8]. 그래서 작업치료, 음악치료, 미술치료 등 다양한 비약물 치료들이 약물 치료들과 함께 사용되고 있다[9].

한편 동아시아 지역에서는 다양한 한의약적 치료가 알츠하이머 치매 관리에 활용되고 있다. 치매 환자에게 한약, 침, 정신 요법 등의 다양한 치료방식이 치매 환자 증상 개선에 도움이 된다고 보고하였다. 체계적 문헌고찰 연구를 통해서, 침치료는 경도 인지장애 환자의 인지기능이나 일상생활 기능 호전에도 도움이 된다고 알려져있다[10-12]. 무작위배정 임상연구 등에서는 침 치료가 알츠하이머 환자의 인지 기능, 일상생활 능력, 그리고 심리 증상 개선에 효과적임이 입증되었다[13]. 침 치료는 해마의 시냅스 가소성을 회복시켜 학습과 기억 기능을 개선하고, 항산화 스트레스를 줄이고 신경 염증을 억제하여 신경 보호 효과를 나타낸다[14]. 그러나, 침 치료가 정확히 어떠한 기전으로 이러한 효과를 이끌어내는지는 명확하게 밝혀지지 않았다. 이 때, 신경영상 기법은 침 치료의 기전을 밝히는 데 유용하게 사용될 수 있다. 그 중에서 functional magnetic resonance imaging (fMRI)은 국소적 신경 활성화를 유도한 후 그 기능의 위치를 MRI 영상으로 표현하는 기법으로 알츠하이머 환자의 뇌기능 평가에 유용하게 사용될 수 있다[15]. fMRI의 통계분석방법으로는 1) 실험을 통해 측정한 fMRI 혈류신호(blood oxygenation level dependent, BOLD)와 이상적인 모델신호를 비교하여 뇌의 국소 활성영역을 추론하는 방법[16], 2) 서로 다른 두 영역에서 측정한 신호의 상관관계를 비교하여 영역 간 상호반응, 즉 기능적 연결성을 추론하는 방법이 있다[17]. fMRI를 활용한 침 연구는 침 치료 후 뇌의 특정 영역이 기능적으로 활성화되거나 억제되는지를 관찰하여, 침 치료가 뇌의 어떤 영역과 관련이 있는지를 밝히고 기전을 추정하는 데 중요한 역할을 하며 파킨슨병, 뇌졸중 후유증 등의 다양한 신경계 질환에 활용되고 있다[18].

알츠하이머 치매에 대한 침치료의 뇌신경 영상을 활용한 연구들은 이전에도 보고된 바 있다[4,19]. 기존 연구들은 주로 resting-state fMRI를 활용하여 알츠하이머 치매 환자에서 침 치료의 기전을 탐구하는 데 초점을 맞추었다. 그러나 이러한 리뷰 연구들은 침 치료의 구성 요소를 상세히 다루지 못했다는 한계가 있다. 또한 fMRI뿐만 아니라 뇌파, Diffusion Tensor Imaging (DTI) 등 뇌 영상 기법의 범위를 넓혀서 연구하였으나 그로 인해 연구방법론에 대한 심도 있는 분석이 이뤄지지 않았다는 한계가 있다[4]. 2023년에 Yin 등[19]이 수행한 다른 문헌연구에서는 침 치료는 치료 용량, 기간, 빈도 등이 효과와 기전에 영향을 미치는 주요 변수로 추정되기 때문에, STRICTA (Standards for Reporting Interventions in Clinical Trials of Acupuncture)[20]를 활용하여 침치료의 구성 요소들을 상세하게 분석하고자 하였다. 그러나, 침 치료 중재 자체에 대해서만 보고하고 연구 전체의

방법론에 대해서는 분석 및 제언이 이루어지지 않은 한계가 존재하며 최근 연구들이 일부 누락되어 있다. 기존 연구의 한계를 극복하고자, 이에 본 연구는 주제범위 문헌고찰(scoping review) 방법을 활용하여 알츠하이머 환자에게 침 치료를 적용한 fMRI 연구를 대상으로 연구대상자, 평가지표, 연구 방법론 등을 체계적으로 분석하고자 한다. 나아가, 침 치료가 알츠하이머 환자의 뇌에 미치는 변화를 규명하고, 기존 연구에서 확인된 방법론 상의 문제점과 연구 공백(research gap)을 제시하여, 향후 인지 장애 환자를 대상으로 한 침 치료 연구에서 신경영상을 활용한 연구 설계를 개발하는 데 기초 자료로 활용하고자 한다.

II. 연구방법

본 연구는 Arksey와 O'Malley[21]의 주제범위 문헌고찰의 프로토콜 5단계에 따라 진행하였다.

1. 연구 질문 도출

본 연구의 질문은 다음과 같다. 1) 현재까지 알츠하이머 환자에게 침 치료를 적용한 fMRI 연구의 연구대상자, 침 치료의 특징, 평가지표를 포함한 연구 디자인은 어떠하고 어떠한 장단점이 있는가? 2) 현재까지 밝혀진 침치료가 알츠하이머 환자에게 뇌의 기능에 어떠한 영향을 미치는가? 3) 현재까지 수행된 연구들의 디자인상의 문제점과, 연구 공백(research gap)은 무엇인가? 그에 따른, 향후 필요한 연구는 무엇인가?

2. 관련 연구 검색

2024년 7월까지 국내 데이터베이스의 경우, Oriental Medicine Advanced Searching Integrated System (OASIS; oasis.kiom.re.kr), Research Information Sharing Service (RISS; www.riss.kr/index.do), Korea Citation Index (KCI; www.kci.go.kr) 3개의 데이터베이스에서 검색하였다. 검색어는 ('알츠하이머' AND '침' AND ('신경영상' OR '뇌영상' OR 'fMRI' OR 'MRI')로 시행하였다.

국외 데이터베이스의 경우 PubMed (www.pubmed.com)와 Cochrane Library (www.cochranelibrary.com), Scopus (www.scopus.com), Science Direct (www.sciencedirect.com) 4개의 데이터베이스에서 검색하였다. 검색은 PubMed에서는 ("Alzheimer's" [Title/Abstract] OR "Alzheimer" [Title/Abstract]) AND ("Acupuncture" [Title/Abstract] OR "acupoints" [Title/Abstract] OR "acupoint" [Title/Abstract]) AND ("neuroimaging" [Title/Abstract] OR "functional MRI" [Title/Abstract] OR "fMRI" [Title/Abstract] OR "functional imaging" [Title/Abstract])를 검색하였고, Cochrane Library에서는 ("Alzheimer" OR "Alzheimer's"):ti,ab,kw AND ("Acupuncture" OR "acupoint" OR "acupoints"):ti,ab,kw AND ("functional MRI" OR "fMRI" OR "functional imaging" OR "neuroimaging"):ti,ab,kw를 검색하였다. Scopus에서는 (TITLE-ABS-KEY ("alzheimer" OR "alzheimer's") AND TITLE-ABS-KEY ("acupuncture" OR "acupoints" OR "acupoint") AND TITLE-ABS-KEY ("neuroimaging" OR "functional MRI" OR "fMRI" OR "functional imaging"))를 검색하였다. ScienceDirect에서는 Title,abstract,keywords: ("alzheimer" OR "alzheimer's") AND ("acupuncture" OR "acupoints" OR "acupoint") AND ("neuroimaging" OR "functional MRI" OR "fMRI" OR "functional imaging")로 검색하였다.

3. 연구 선정

연구의 선정기준은 다음과 같다. 1) 대상환자의 경우에는 알츠하이머 치매 환자 대상의 연구로 경도인지장애군만 포함된 경우에는 제외하였다. 2) 치료 중재의 경우에는 수기침이나 전침치료를 수행한 임상 연구로 한정하였으며 침치료의 횟수에는 제한을 두지 않았다. 3) 대조군 중재의 경우에는 주제범위 문헌고찰의 목적에 맞추어 특별히 제한하지 않았으며, 플라시보 대조군, 일상대조군, 대기 대조군 등을 다 포함하였다. 또한 무작위 배정이 아니고 비무작위 대조군이나 cross-over 연구의 경우에도 배제하지 않았다. 4) 평가지표의 경우에는 제한을 두지 않았다. 다만, fMRI 기법을 활용하여 침 치료의 효과와 기전을 밝히고자 한 실험 논문들을 연구의 대상으로 한정하였으며 fMRI 이외의 EEG, DTI 등의 뇌영상 기법을 활용한 논문들은 연구 대상에서 배제하였다. 5) 문헌의 연구 디자인에 있어서 리뷰 논문이나 연구대상이 사람이 아닌 동물인 경우에도 연구 대상에서 배제하였다. 또한, 관련된 문헌고찰이 검색되면 해당 문헌고찰에

포함된 문헌들을 원문을 확보한 후 검토하여 선정/배제 기준에 맞추어 포함하였다.

4. 자료 작성

자료 작성은 2명의 연구자가 수행하였고, 다른 1명의 연구자가 이를 검토하였다. 각 연구에서는 저자, 출판연도, 연구 대상자 특징, 침 치료의 특징, fMRI 결과 등의 자료를 추출하였다.

5. 결과 분석 및 보고

이에 본 연구는 주제범위 문헌고찰(scoping review) 방법을 활용하여 알츠하이머 환자에게 침 치료를 적용한 fMRI 연구를 대상으로 연구대상자, 평가지표, 연구 방법론 등을 체계적으로 분석하고자 한다. Table 1에서는 포함된 연구의 저자, 연구 대상자, 연령, 인지장애의 중증도, 치료방법에 대해서 제시한다. Table 2에서는 포함된 침치료법에 대해서 치료 혈위, 치료 시간, 사용된 침의 종류, 침치료 횟수, 대조군 여부 등에 대해서 상세히 제시한다. Table 3에서는 STRICTA 가이드라인에 의거하여 침치료 방법의 상세한 내용에 대한 보고가 충실히 이루어졌는지 평가한다. 또한 보조자료를 통해서 fMRI 영상 에서의 침 치료가 알츠하이머 환자의 뇌에 미치는 변화를 기술한다. 이러한 자료를 기반으로 기존 연구에서 확인된 연구 디자인 상의 문제와 연구 공백(research gap)을 제시하여, 향후 인지 장애 환자를 대상으로 한 침 치료 연구에서 신경영상을 활용한 연구 설계를 개발하는 데 기초 자료로 활용하고자 한다.

III. 결과

1. 연구 흐름 및 문헌 선정 배제

국내 DB 2건, 해외 DB 88건의 논문으로 총 90건의 논문이 검색되었으며, 이들 중 중복되는 논문 34개를 제외한 총 56개의 연구를 대상으로 1차적으로 제목 및 초록을 통해 선정 및 배제 과정을 진행하였다. 제목과 초록을 통해서 알츠하이머와 직접적으로 연관이 없는 연구 15건과 임상연구가 아닌 논문 25건이 배제되었다. 그리고 fMRI를 사용하지 않은 연구 2건과 동물 실험 연구 2건이 배제되었다. 1차적으로 선정된 논문 12건을 대상으로 논문 전문을 확인하여 적격성을 평가하였고 총 12건의 연구가 선정되었다(Fig. 1).

2. 연구 대상자 특징

본 연구에서 검토한 여러 연구들은 알츠하이머 환자와 건

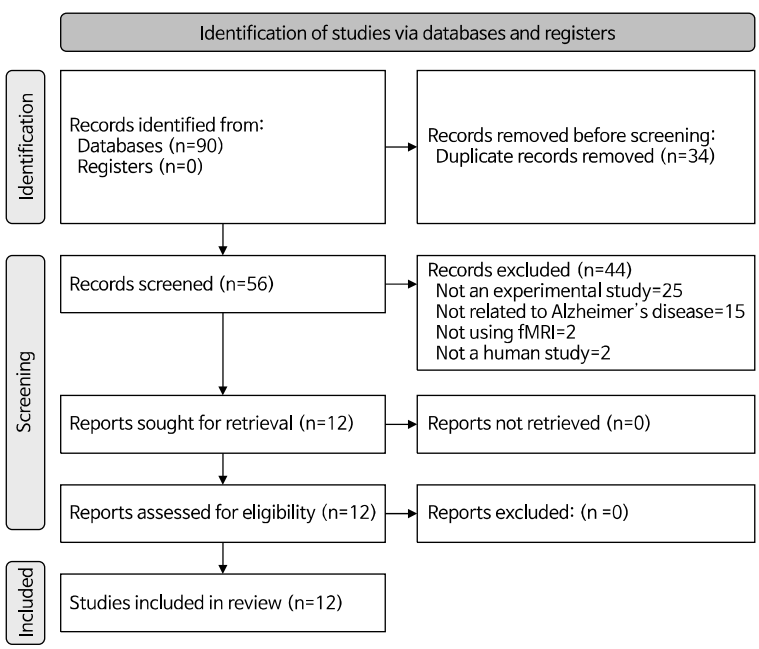


Fig. 1. PRISMA flow diagram.
PRISMA: Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses.

강한 노인을 포함하는 인구 집단을 대상으로 하였다. 일부 연구는 알츠하이머 환자와 경도인지장애 환자와 건강한 노인을 비교하는 연구 또한 시행되었다. 연구에 포함된 알츠하이머 환자군의 연령은 대체로 60대 중반에서 70대 초반이었으며, 대조군 역시 60대 중반에서 70대 초반으로 선정되었다.

인지 장애의 중증도를 판단하기 위한 기준으로는 Mini-Mental State Examination (MMSE), Clinical Dementia Rating (CDR), Auditory Verbal Learning Test (AVLT), Montreal Cognitive Assessment (MoCA), Alzheimer's Disease Assessment Scale-Cognitive Subscale (ADAS-cog)이 사용되었다. 대부분의 경우 실험군이 알츠하이머 환

Table 1. General Characteristics of Included Studies

Author (year)	Group	Age (mean±SD)	Baseline cognitive impairment severity	Intervention
Wang[35] (2014)	A) AD patients (14) B) Healthy controls (14)	A) 66.92±8.91 B) 66.07±5.78	A) MMSE 15.92±4.32, CDR 1～2 AVLT (immediate): 11.35±3.95, AVLT (delayed): 2.64±1.59, AVLT (recognition): 3.35±1.55 B) MMSE 28.00±1.41, CDR 0 AVLT (immediate): 26.86±5.24, AVLT (delayed): 11.07±2.76, AVLT (recognition): 12.71±2.09	A) Acupuncture B) Acupuncture
Liang[30] (2014)	A) AD patients (9) B) Normal controls (11)	A) 65.11±9.84 B) 66.45±5.55	A) MMSE 16.00±4.45, CDR: 1.17±0.47 MoCA 13.22±1.20 AVLT (immediate): 11.44±4.22, AVLT (short time): 2.44±1.34, AVLT (long time): 3.00±1.41 B) MMSE: 27.91±1.44, CDR: 0.00±0.00 MoCA: 26.73±0.63 AVLT (immediate): 25.55±4.05, AVLT (short time): 10.73±2.77, AVLT (long time): 12.82±1.59	A) Acupuncture B) Acupuncture
Wang[29] (2012)	A) MCI patients (8) B) AD patients (14) C) Healthy controls (14)	A) 66.37±10.96 B) 66.92±8.91 C) 66.07±5.78	A) MMSE: 25.37±1.30, CDR: 0.5 AVLT (immediate): 14.13±3.52, AVLT (delayed): 4.37±1.59, AVLT (recognition): 7.38±3.11 B) MMSE: 15.92±4.32, CDR: 1～2 AVLT (immediate): 11.35±3.95, AVLT (delayed): 2.64±1.59, AVLT (recognition): 3.35±1.55 C) MMSE: 28.00±1.41, CDR: 0 AVLT (immediate): 26.86±5.24, AVLT (delayed): 11.07±2.76 AVLT (recognition): 12.71±2.09	A) Acupuncture B) Acupuncture C) Acupuncture
Ji[37] (2021)	A) AD patients (12) B) Healthy controls (12)	A) 67.58±9.05 B) 64.83±6.94	A) CDR: 1.04±0.33 MoCA: 14.83±3.41 AVLT (immediate): 12.17±3.61 AVLT (short time): 2.58±1.56 AVLT (long time): 3.25±1.82 B) CDR: 0.00±0.00 MoCA: 27.75±0.62 AVLT (immediate): 25.50±5.39 AVLT (short time): 10.83±3.01 AVLT (long time): 12.92±1.73	A) Acupuncture B) Acupuncture
Zhan[22] (2022)	A) Treatment group (AD) (20) B) Control group (AD) (20) C) Healthy subject group (20)	A) 61.82±6.118 B) 60.52±7.420 C) 60.97±7.274	A) MMSE (median [IQR]): 17 [5], ADAS-cog: 19.32±1.89 B) MMSE (median [IQR]): 18 [6], ADAS-cog: 19.98±1.59 C) MMSE (median [IQR]): 27 [4], ADAS-cog Week 0: none	A) Acupuncture+ electroacupuncture+ Donepezil B) Donepezil C) None
Zheng[38] (2018)	A) AD patients (14) B) Healthy control (14)	A) 66.92±8.91 B) 66.07±5.78	A) MMSE: 16.29±4.88, MoCA: 13.29±4.86, AVLT (immediate): 11.21±4.07, AVLT (delayed): 2.29±1.58, AVLT (recognition): 2.93±1.83, CDR: 1～2 B) MMSE: 28.14±1.30, MoCA: 27.36±1.87, AVLT (immediate): 25.71±5.03, AVLT (delayed): 10.57±2.77, AVLT (recognition): 12.57±1.99, CDR: 0	A) Acupuncture B) None

Table 1. Continued 1

Author (year)	Group	Age (mean±SD)	Baseline cognitive impairment severity	Intervention
Shan[28] (2018)	A) AD with real acu (14) B) AD with sham acu (7) C) MCI with real acu (8) D) MCI with sham acu (6) E) Healthy control group (14)	A) 66.93±8.91 B) 71.29±4.75 C) 66.38±10.97 D) 67.83±6.01 E) 66.07±5.78	A) MMSE: 15.92±4.12, CDR: 1～2 AVLT (immediate): 11.36±3.95, AVLT (delayed): 2.64±1.60, AVLT (recognition): 3.36±1.55 B) MMSE: 11.71±7.20, CDR: 1～2 AVLT (immediate): 7.00±5.69, AVLT (delayed): 1.57±1.62, AVLT (recognition): 4.14±3.34 C) MMSE: 25.38±1.30, CDR: 0.5 AVLT (immediate): 14.13±3.52, AVLT (delayed): 4.38±1.60, AVLT (recognition): 7.38±3.11 D) MMSE: 25.67±2.34, CDR: 0.5 AVLT (immediate): 22.50±3.02, AVLT (delayed): 7.83±3.92, AVLT (recognition): 9.17±3.19 E) MMSE: 28.00±1.41, CDR: 0 AVLT (immediate): 26.86±5.25, AVLT (delayed): 11.07±2.76, AVLT (recognition): 12.71±2.09	A) Acupuncture B) Sham C) Acupuncture D) Sham E) Acupuncture
Fu[24] (2005)	AD patients(14)	Not reported	Not reported	A) Electroacupuncture
Zhou[25] (2008)	A) Mild to moderate AD (26)	A) 71.6	A) None	A) Electroacupuncture
Wei[27] (2023)	A) AD with acu (27) B) AD w/o acu (28)	A) 71.4±7.7 B) 69.2±8.3	A) MMSE: 16.56±2.39, ADAS-Cog: 45.56±6.94 B) MMSE: 16.93±2.98, ADAS-Cog: 45.50±7.30	A) Acupuncture+ Donepezil B) Donepezil
Fu[26] (2005)	A) AD patients (6) B) Control group (6)	A) 65～80 B) 60～75	None	A) Electroacupuncture B) Electroacupuncture
Zhou[23] (2008)	A) AD with acu (13) B) AD w/o acu (13)	A) 71.6±8.1 B) 74.4±8.6	A) MMSE: 11.7±2.39, ADAS-Cog: 36.2±7.0 B) MMSE: 10.6±2.2, ADAS-Cog: 37.7±6.6	A) Electroacupuncture B) Sham

Acu: acupuncture group, AD: Alzheimer's disease, ADAS-cog: Alzheimer's Disease Assessment Scale-Cognitive Subscale, AVLT: Auditory Verbal Learning Test, CDR: Clinical Dementia Rating, MCI: mild cognitive impairment, MMSE: Mini-Mental State Examination, MoCA: Montreal Cognitive Assessment.

자임을 확인하기 위한 지표로 인지 장애 중증도 평가를 사용하였으나, 여러 세션으로 진행된 연구의 경우 초기의 인지 장애 중증도와 치료 후 인지 장애 중증도를 비교하기 위해 2번 실시하였다(Table 1).

3. 침 치료의 특징

사용된 혈위는 태충(LR3), 합곡(LI4)이 6개의 연구에서 사용되었으며, 신문(HT7)은 3개, 백회(GV20), 족삼리(ST36), 내관(PC6), 풍륭(ST40)이 2개 논문에서 사용되었다. 신정(GV24), 인당(EX-HN3), 태계(KI3), 사신총(EX-HN1), 삼음교(SP6), 현종(GB39)은 1개의 논문에서 사용되었다.

전침을 사용한 연구는 5개였으며[22-26], 7개의 연구는 일반 수기 침(manual acupuncture)을 사용하였다. 대부분의 경우 침술 이외의 다른 치료를 시행하지 않았으나, Donepezil과 침술을 병행한 연구가 2건 보고되었다. 2건 중 1건은 일반 침을 사용하였고, 1건은 전침을 사용하였다.

자극 시간의 경우 3분을 사용한 연구가 총 6건으로 가장 많았고, 30분을 사용한 연구가 2건, 30초씩 6번 자극을 준 연구가 2건, 30초씩 2번 자극을 준 연구가 1건, 1분씩 3번 자극을 준 연구가 1건으로 나타났다.

침 치료의 경우 1회성으로 진행된 연구가 9건이었으며, Zhan 등[22]의 연구에서는 1주일에 3번 침치료를 시행하였고 총 36번의 침 치료를 진행하여 12주 동안 연구가 진행되었다. Zhou 등[23]의 연구에서는 1달에 1번 침 치료를 시행하였고 총 6번 침 치료를 시행하여 6개월 동안 연구가 진행되었다. Wei 등[27]의 연구에서는 1주일에 6번의 침 치료를 6주간 시행하여 총 36번의 침 치료가 시행되었다.

거짓 침을 사용하여 플라시보를 활용한 연구는 총 2건으로 Shan 등[28]의 연구에서는 실제 경혈 위치에 비해 10 mm 앞쪽에 거짓 침 치료를 시행하였으며, Zhou 등[23]의 연구에서는 동일한 경혈 위치를 취혈했으나 침을 자입하지 않는 방식으로 거짓 침 치료가 시행되었다(Table 2).

Table 2. Information of Detailed Acupuncture Intervention

Author (year)	Acupoints	Duration*	Needle size (diameter×length)	Session	Placebo
Wang[35] (2014)	Taichong (LR3), Hegu (LI4)	3 min	0.30×25	Single session	None
Liang[30] (2014)	Taichong (LR3), Hegu (LI4)	3 min	0.30×25	Single session	None
Wang[29] (2012)	Taichong (LR3), Hegu (LI4)	3 min	0.30×25	Single session	None
Ji[37] (2021)	Taichong (LR3), Hegu (LI4)	3 min	0.30×25	Single session	None
Zhan[22] (2022)	Baihui (GV20), Shenting (GV24), Yintang (EX-HN3), Sishencong (EX-HN1), Wangu (GB12), Shenmen (HT7), Zhaohai (KI6), Xuanzhong (GB39)	Unknown/EA Disperse-dense wave of 2/50 Hz, 0.5 mA	0.25×25	36 sessions, 30-min/sessions over 12 weeks	None
Zheng[38] (2018)	Taichong (LR3), Hegu (LI4)	3 min	0.30×25	Single session	None
Shan[28] (2018)	Taichong (LR3), Hegu (LI4)	3 min	0.30×25	Single session	Located 10 mm anterior to the real acupuncture point
Fu[24] (2005)	Shenmen (HT7)	1 min×3/EA continuous pulse wave of 1 Hz, 10～30 mA	0.30×25	Single session	None
Zhou[25] (2008)	Shenmen (HT7), Fenglong (ST40), Taixi (KI3), Zusanli (ST36)	30 sec×6/EA continuous pulse wave of 1 Hz, 10～30 mA	0.30×50	Single session	None
Wei[27] (2023)	Baihui (GV20), Sishencong (EX-HN1), Shenmen (HT7), Neiguan (PC6), Zusanli (ST36), Sanyinjiao (SP6), Xuanzhong (GB39)	30 min	0.30×25 (HT7, PC6, GB39, GV20, EX-HN1)/ 0.30×40 (ST36, SP6)	36 sessions (6 sessions/week)	None
Fu[26] (2005)	Neiguan (PC6)	1 min×3/EA continuous pulse wave of 1 Hz	0.30×25	Single session	None
Zhou[23] (2008)	Shenmen (HT7), Fenglong (ST40), Taixi (KI3), Zusanli (ST36)	30 sec×6/EA impulse wave of 2.7 Hz, 1 mA	Not mentioned	6 sessions (1 session/month)	Same acupuncture point but needle was not inserted

*For electroacupuncture, the stimulation frequency (Hz) was also noted in the duration column.
EA: electroacupuncture, Min: minutes, Sec: seconds.

4. 재현 가능한 시술을 위한 침 치료 보고에 대한 STRICTA 기반 평가

또한 본 연구에서는 각각의 논문들이 STRICTA 기준[20]에 따라 보고되었는지 분석하였다. 대부분의 논문에서 침의 종류(1a)와 경혈 선택의 이론적 근거(1b)는 명확하게 보고되었다. 예를 들어, Wang[29]과 Liang[30]의 논문에서는 전통 중국 의학에 기반한 침술 스타일을 사용하였고, 경혈 선택에 대한 이론적 근거도 상세하게 설명되었다. 그러나 치료에 변화를 허용한 정도(1c)는 대부분의 논문에서 서술되어 있지 않았으며, 치료 방법이나 경혈 선택의 변형 여부에 대한 구체적인 언급이 거의 없었다.

환자당 자침 수(2a), 사용한 경혈 이름(2b)은 거의 모든 논문에서 명확하게 보고되었으나, 자침 깊이(2c)는 일부 논문에서만 명확하게 보고되었다. 득기와 같이 유발한 반응(2d)에 대해서는 일부 논문에서만 제한적으로 언급되었으며, 침 자극의 형태(2e)는 대부분의 논문에서 전기 자극 또는 수기 자극과 같은 방법으로 명확하게 보고되었다. 유침 시간(2f)과 침의 형태(2g)는 비교적 잘 보고되었으나, 침의 생산회사는 거의 명시되지 않았다.

치료 세션 수(3a)와 세션 빈도 및 시간(3b)은 대부분의 논문에서 명확히 보고되었다. 그러나, 침 군에 시행된 다른 중재의 세부 내용(4a)이나 시술자에 대한 지침과 환자에 대한 정보 및 설명을 포함하는 치료 환경과 상황(4b)에 대한 설명은 거의 없었으며, 침술 이외에 병행된 다른 치료법이나 치료 환경에 대한 정보는 매우 제한적이었다. 시술자의 배경

Table 3. Overall Assessment of Acupuncture Procedure Reporting Status using STRICTA Guidelines

Author (year)	1. Acupuncture rationale			2. Details of needling							3. Treatment regimen		4. Other components of treatment		5. Practitioner background
	1a	1b	1c	2a	2b	2c	2d	2e	2f	2g	3a	3b	4a	4b	
Wang[35] (2014)	○	○	×	○	○	×	×	○	○	○	○	○	×	×	×
Liang[30] (2014)	○	○	×	○	○	×	×	○	○	○	○	○	×	×	×
Wang[29] (2012)	○	×	×	○	○	×	×	○	○	○	○	○	×	×	×
Ji[37] (2021)	○	○	×	○	○	○	○	○	○	○	○	○	×	×	×
Zhan[22] (2022)	○	×	×	×	○	×	×	○	×	○	○	○	○	×	×
Zheng[38] (2018)	○	○	×	○	○	×	×	○	○	○	○	○	×	×	×
Shan[28] (2018)	○	○	×	○	○	○	×	○	○	○	○	○	×	×	×
Fu[24] (2005)	○	×	×	○	○	○	×	○	○	○	○	○	×	×	×
Zhou[25] (2008)	○	○	×	○	○	○	○	○	○	○	○	○	×	×	×
Wei[27] (2023)	○	○	×	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	×	×
Fu[26] (2005)	○	×	×	○	○	○	○	○	○	○	○	○	×	×	×
Zhou[23] (2008)	○	○	×	×	○	○	○	○	○	○	○	○	×	×	×

1a) Style of acupuncture; 1b) Reasoning for treatment provided, based on historical context, literature sources, and/or consensus methods, with references where appropriate; 1c) Extent to which treatment was varied; 2a) Number of needle insertions per subject per session (mean and range where relevant); 2b) Names (or location if no standard name) of points used (uni/bilateral); 2c) Depth of insertion, based on a specified unit of measurement, or on a particular tissue level; 2d) Response sought (e.g. de qi or muscle twitch response); 2e) Needle stimulation (e.g. manual, electrical); 2f) Needle retention time; 2g) Needle type (diameter, length, and manufacturer or material); 3a) Number of treatment sessions; 3b) Frequency and duration of treatment sessions; 4a) Details of other interventions administered to the acupuncture group (e.g. moxibustion, cupping, herbs, exercises, lifestyle advice); 4b) Setting and context of treatment, including instructions to practitioners, and information and explanations to patients; 5) Description of participating acupuncturists (qualification or professional affiliation, years in acupuncture practice, other relevant experience).

에 대한 정보(5)는 대부분의 논문에서 보고되지 않았으며, 시술자의 자격이나 경력, 경험 등에 대한 언급 또한 찾기 어려웠다(Table 3).

5. fMRI 결과 특징

분석 결과, fMRI 결과에서는 일관된 방향성을 찾기 어려웠다. 포함된 연구를 분석하여 알츠하이머 환자군에서의 전두엽 및 해마의 활성화, DMN (Default Mode Network) 변화, 특정 뇌 영역의 연결성 변화 등에 대해서 Supplementary Table 1에 제시하였다.

IV. 고찰

본 연구는 알츠하이머 환자에게 침 치료를 적용한 fMRI 연구들을 주제범위 문헌 고찰 방법론을 활용하여 조사하고 요약함으로써, 선행 연구들의 현황과 연구 간의 공백을 확인하고 향후 인지 장애 침 치료에 있어서 뇌기능 영상을 활용한 연구를 디자인할 때 고려할 사항과 향후 연구의 방향성을 제시하고자 하였다. 국내뿐만 아니라 해외에서도 알츠하이머를 포함한 치매에 침 치료 RCT가 시행되고 있으나[31] fMRI를 활용한 연구는 매우 제한적이었으며, 특히 국내에서는 fMRI 기법을 활용하여 알츠하이머 환자에게 침 치료를 시행한 임상 연구는 찾아볼 수 없었다. 국내 연구 중 침 치료에 fMRI 기법을 활용한 연구는 대부분 질환이 없는 일반인에게 특정 혈자리의 전침자극이 fMRI상 뇌활성변화에 미치는 영향이 어떠한지 분석하는 방향으로 수행되었다[32]. 따라서, 앞으로는 특정 질환 환자를 대상으로 fMRI를 활용하여 침 치료의 효과를 분석하는 연구가 필요하다. 본 연구는 알

츠하이머 환자에 대한 fMRI 기반 침 치료 연구의 방법론적 한계와 이를 보완하기 위한 고려 사항을 제안하며, 향후 연구 설계에 유용한 기초 자료를 제공하고자 한다.

1. 포함된 연구들의 방법론상의 한계

포함된 12건의 연구를 분석하였을 때 대부분의 논문이 침술 기법과 경혈 선택, 자침 방법에 대한 정보는 충실하게 보고하고 있었으나, 시술자의 배경, 치료 변형, 부작용, 비교 개입에 대한 정보는 부족한 경우가 많았다. 이는 연구의 투명성과 재현성을 높이기 위해 개선이 필요한 부분이다. 또한, 대부분 연구가 1회의 침치료로 진행되어 침치료 용량이 너무 적으며, 알츠하이머와 관련된 임상적 평가지표를 사용한 연구가 적고, 포함된 환자들의 약물 복용 현황에 대한 보고가 없었다. 또한, 정상인 대조군 혹은 가짜침 대조군을 적용하지 않은 연구가 많으며, task based-fMRI는 없었다. 또한, 상관관계(correlation coefficient)를 기반으로 한 뇌 영역의 1차적인 연결성만을 분석하였고, 자극에 따른 뇌 영역간 신경전달의 흐름을 알 수 있는 인과적(causality) 연결성 분석은 없었다. 이러한 방법론적의 결함으로 인해 알츠하이머 환자에 대한 침치료의 기전과 효과를 뇌기능영상을 활용하여 밝혀내기에 기존 연구들에는 근본적 한계가 존재하며 후속 연구에서는 이를 보완한 침 연구 디자인이 필요하다. 개별 혈위의 기전을 탐색하고자 하는지, 복합 혈위의 임상적 효과와 연계된 종합적인 뇌 기능영상의 평가가 목적인지에 따라서도 연구 방법론을 구분해 줘야 하는데 이에 대한 기술도 기존 논문에는 부족하였다.

연구 대상자들의 특성을 살펴보면, 대부분의 논문에서 알츠하이머 환자와 건강한 노인을 대상으로 하였고, 일부 연구에서는 경도인지장애 환자를 포함하기도 하였다. 대상자들의 연령은 대부분 60대 중반에서 70대 초반으로 나타났다. 인지 장애 중증도 평가는 MMSE, CDR, AVLT, ADAS-cog 등의 도구를 사용하여 이루어졌으며, 이를 통해 대상자들이 알츠하이머 환자임을 확인하거나, 치료 전후의 인지 기능 변화를 비교하였다. 그러나 대부분의 연구들이 약물치료와 침치료를 병용하지 않고 단회성의 침치료만 시행하였기 때문에 침 치료가 실제로 알츠하이머 증상의 개선에 미친 영향을 명확하게 평가하기 어렵다. 또한, 실험군 설정 시 인지장애의 중증도 평가만을 기준으로 하였기 때문에, 연령이나 유병기간에 따른 차이를 충분히 통제하지 못했다는 한계가 있다. 이러한 요소들은 연구 결과의 일반화 가능성을 제한할 수 있으며, 향후 연구에서는 장기적인 중재와 유병 기간을 고려한 분석 계획의 수립이 필요하다.

본 연구에서 분석한 논문들에서 혈위는 태충(LR3), 합곡(LI4), 백회(GV20)가 가장 많이 사용되었다. Shan 등[28]은 태충(LR3)과 합곡(LI4)은 사관혈로 과거부터 인지 기능에 영향을 미치는 주요 신경 경로에 작용하는 혈자리로 사용되었기 때문에 해당 경혈을 사용하였다고 보고하였다. fMRI를 활용하지 않은 경도인지장애 침치료의 인지기능효과에 대해 문헌고찰[33]을 한 결과에서는, 태충(LR3)과 합곡(LI4)보다는 백회(GV20)와 사신총(EX-HN1)이 가장 많이 사용되었는데 이는 백회와 사신총 역시 인지개선에 효과가 있는 혈자리로 알려져 있기 때문이다. 태충, 합곡은 알츠하이머에만 특이적인 혈위가 아니며 추후 연구에서는 인지장애에 특이적인 혈위를 연구에 적용하는 것도 고려해야 한다. 예를 들어, 파킨슨병의 신경영상 기법을 이용한 침 치료 임상 연구 논문을 분석한 결과에서는 양릉천(GB34)이 가장 많이 사용되었다[34]. 이는 파킨슨병의 경우 운동장애를 주로 호소하기 때문에 운동장애를 개선하기 위한 혈자리로 과거부터 양릉천(GB34)이 활용되었기 때문에 질환 특이적인 혈위를 선정한 것으로 추정된다. STRICTA를 분석한 결과에서도 왜 해당 혈위를 사용하였는지 기술되어 있지 않기 때문에, 향후 연구에서는 임상적, 실험적, 문헌적 근거를 고려하여 질환 특이적인 혈위를 선정하는 것이 필요하다.

2. 질환에 따른 동일 혈위에서의 뇌의 반응 차이

알츠하이머 환자를 대상으로 본 연구에 포함된 동일한 경혈에 대한 fMRI 연구에서도 뇌의 반응 차이가 나타난다(Supplementary Table 1). 주요한 이유는 실험 설계와 baseline에서의 차이에서 기인한다. 예를 들어, 동일한 태충(LR3)과 합곡(LI4) 경혈을 사용했음에도, Wang[35]의 연구에서는 전두엽과 해마 간의 연결성이 증가한 반면, Liang[30]의 연구에서는 baseline에서의 연결성이 감소한 후 자극에 의해 약간의 연결성 증가가 관찰되었다. 이러한 차이는 연구마다 region of interest가 다르거나 혹은 baseline에서의 뇌 활동이 다르게 나타난 데서 기인할 수 있으며 이는 환자의 인지장애 중증도나 유병기간, 개별적인 뇌 구조적 차이 등의 요인이 영향을 미쳤을 가능성이 있다. 다만, 본 연구를 통해 그 이유를 확인하기는 어려우며 추가적 연구가 필요하다. 특

히 대부분의 연구가 단회성의 침 치료 후의 변화를 평가하였기 때문에 장기적인 침치료의 영향을 확인하기에 제한적이었다. 또한 연구마다 침 자극 시간, 침의 크기, 자침 깊이가 다르게 설정되어 있어 결과를 비교하기 어렵고 동일 혈위에서도 다른 결과가 나온 것으로 추정된다.

과거의 침 치료 fMRI 연구들에서는 일반적인 fMRI 연구에서 요구되는 방법론적 기준을 충분히 충족하지 못하는 경우가 존재한다고 보고된 바 있다[36]. 그러나, 최근의 연구에서는 좀 더 발전된 연구 방법론을 적용하여 fMRI 연구들을 수행하고 있다[19]. 하지만, 여전히 포함된 많은 연구에서는 실험 대상자에게 baseline 상태에서 요구되는 조건을 명확히 제시하지 않았으며, 이에 대한 구체적인 기술 또한 부족하였다. 뇌는 휴식 상태에서도 다양한 네트워크를 통해 지속적으로 활동하기 때문에, baseline 상태에서의 요구사항을 명확히 설정하는 것은 매우 중요한 요소이다. 베이스라인의 선택은 침 치료의 효과를 평가하는 데 중요한 변수로 작용할 수 있으며, 이를 적절히 통제하지 않은 연구는 그 결과의 신뢰성에 한계를 가질 수밖에 없다. 동일한 경혈 자극에 대한 연구에서 나타나는 차이는 실험 설계와 baseline 차이에서 기인할 수 있기 때문에, 향후 연구에서는 이러한 변수를 보다 정밀하게 통제하는 것이 필요하다.

3. 포함된 연구들의 방법론적 한계에 기반한 후속연구 제언

포함된 연구들에는 여러 가지 방법론적 한계가 존재한다. 첫째, 12건의 연구 중 9건의 연구가 단회성 침 치료만을 시행하였다[24-26,28-30,35,37,38].이러한 단회성 중재 연구도 필요하지만, 이런 설계는 침 치료의 장기적, 누적적 효과를 평가하는 데 한계가 있다. 실제 임상에서는 반복적이고 지속적인 치료가 이루어지기 때문에, 이러한 연구 설계는 임상적 효과를 충분히 반영하지 못할 수 있으므로 좀 더 장기간의 침치료를 적용한 연구설계도 필요하다. 둘째, 자극 시간이 임상적 표준에 비해 짧게 설정된 경우가 많다. 12건의 연구 중 10건의 연구에서 침 자극 시간이 3분으로 제한되었으며, 이는 충분한 치료 반응을 유도하기에 부족할 수 있다[23-26,28-30,35,37,38]. 침 치료의 지속적 효과를 평가하기 위해서는 더 긴 자극 시간이 요구된다. 셋째, 자극에 따른 뇌 기능의 변화를 보기 위해서는 다양한 분석방법의 적용이 필요하다. 예를 들어, 자극시점과 baseline 상태의 뇌 영역 간 인과적인 연결성의 변화 비교(영역 간 신경전달의 방향을 시각화), 전체 실험데이터의 평균값이 아닌 시점에 따른(dynamic) 뇌의 네트워크 변화와 같은 분석이 효과적일 것이라 생각된다. 넷째, 연구들은 모두 대조군은 있으나 무작위 대조 시험이 아니다. 연구 결과의 신뢰성과 타당성을 위해 무작위 대조 임상시험 디자인을 적용하는 것도 필요하다. 다섯째, 환자 특성을 상세하게 보고하고, 선정 제외기준을 좀 더 명확하게 하는 것이 필요하다. 12건 중 9건의 연구에서 알츠하이머 환자의 유병 기간, 약물 복용 상태 등 주요 임상적 정보가 충분히 보고되지 않았다[22,23,25,28-30,35,37,38]. 후속 연구에서는 대상자의 임상적 특성을 보다 세부적으로 보고하고, 이를 고려한 선정/제외 기준을 설정한 연구를 수행해야 한다. 마지막으로 STRICTA 보고 기준에 따라 상세히 치료법을 보고하지 않았다. 대부분의 연구에서 침 치료의 경혈 선택 이유나 자극의 세부 사항을 명확히 보고하지 않았으며 2건의 연구에서는 대조군의 설정 등 중요한 요소들이 제대로 기술되지 않았다[24,25]. 이러한 보고의 불충분함은 연구 결과의 재현성과 신뢰성을 저해하는 요인으로 작용할 수 있다. 이러한 방법론적 한계들은 알츠하이머 환자를 대상으로 한 침 치료 연구의 신뢰성을 제한할 수 있다. 따라서, 향후 연구에서는 STRICTA에 기반하여 침치료 방법을 좀 더 상세하게 보고하는 것이 필요하다.

4. 본 연구의 강점과 한계점

본 연구는 fMRI를 활용한 알츠하이머 환자 대상 침 치료 연구를 주제범위 문헌고찰 방식으로 분석한 연구로, 다음과 같은 강점이 존재한다. 먼저 본 연구는 다양한 fMRI 연구를 체계적으로 검토하여 알츠하이머 환자에게 적용된 침 치료의 현황을 종합적으로 분석하였다. 이를 통해 해당 분야의 연구가 가지는 전반적인 흐름과 현존하는 연구의 한계점을 분석하고 후속 연구의 방향성을 제안하고자 하였다. 또한, STRICTA 기준을 활용하여 침 치료 연구의 구성 요소들에 대한 보고를 분석하여 후속 연구의 재현성을 높이는 데 기여하고자 하였다. 또한 알츠하이머 환자에게 적용된 연구의 방법론적 측면을 검토하여 실제 임상 현장을 반영할 수 있는 연구디자인을 개발하는 데 고려해야 할 사항들을 제시하였다. 그러나 본 연구에는 여러 한계점도 존재한다. 본 연구에서 다룬 연구의 수가 비교적 제한적이었기 때문에, 연구 결과의 일반화에 한계가 있을 수 있다. 그리고 연구의 질 평가

는 수행하지 않았으며, 질평가 도구 활용 이전에 포함된 연구들의 방법론 자체에 한계점이 많아서 연구디자인의 개선이 우선적으로 필요하다고 판단된다. 또한 침 치료가 알츠하이머 환자에게 미치는 뇌 기능적 영향을 종합적으로 요약하고자 하였으나, 포함된 연구들마다 결과가 달라서 정성적/정량적 합성이 어려웠고, 기전을 명확히 규명하기 어려웠다. 후속 연구에서는 이러한 부분에 대한 보완이 필요하다.

V. 결론

본 연구는 주제범위 문헌고찰 방법을 활용하여 fMRI를 기반으로 알츠하이머 환자를 대상으로 한 침 치료 연구를 체계적으로 검토하였다. 포함된 연구들의 방법론을 분석한 결과, 대부분 단회성 중재에 그쳐 침 치료의 장기적 효과를 평가하기 어려웠으며, 질환에 특화된 경혈이 적용되지 않는 경우가 많았다. 또한, 무작위 대조군 연구가 부족하고, 연구 대상자의 선정 및 제외 기준이 구체적이지 않으며, STRICTA 보고 기준을 준수하지 않은 연구가 다수 확인되었다. 향후 연구에서는 이러한 한계를 보완한 연구 설계가 필요하며, 특히 장기적 효과를 평가할 수 있는 중재 설계, 질환 특이적 경혈 적용, 엄격한 무작위 대조군 설계, 그리고 STRICTA 기준 준수가 요구된다. 아울러, 방법론적 문제가 개선된 이후에는 연구의 질 평가를 포함하는 체계적 문헌고찰이 진행될 필요가 있다.

SUPPLEMENTARY MATERIALS

Supplementary materials can be found via https://doi.org/10.7231/jon.2024.35.4.479

REFERENCES

1. Dubbelman MA, Jutten RJ, Tomaszewski Farias SE, Amariglio RE, Buckley RF, Visser PJ, Rentz DM, Johnson KA, Properzi MJ, Schultz A, Donovan N, Gatchell JR, Teunissen CE, Van Berckel BNM, Van der Flier WM, Sperling RA, Papp KV, Scheltens P, Marshall GA, Sikkes SAM. Decline in cognitively complex everyday activities accelerates along the Alzheimer's disease continuum. Alzheimer's Research & Therapy. 2020;12:138. https://doi.org/10.1186/s13195-020-00706-2
2. Jutten RJ, Dicks E, Vermaat L, Barkhof F, Scheltens P, Tijms BM, Sikkes SAM. Impairment in complex activities of daily living is related to neurodegeneration in Alzheimer's disease-specific regions. Neurobiology of Aging. 2019;75:109-116. https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2018.11.018
3. Ku BD, Kim SG, Lee JY, Park KH, Shin JH, Kim KK, Youn YC, Lee YM, Hong CH, Seo SW, Na DL, Kim SY, Cheong HK, Kim DK, Lee JH, Kim SY, Yeon BK, Kim SY, Han SH. Clinical practice guideline for dementia by Clinical Research Center for Dementia of South Korea. Journal of Korean Medical Association. 2011;54(11):861-875.
4. Lee DH, Kim JH, Kwon BI. Clinical studies of acupuncture treatment for Alzheimer's disease using neuroimaging method: A review of literature. Journal of Physiology & Pathology in Korean Medicine. 2020;34(5):222-228. https://doi.org/10.15188/kjopp.2020.10.34.5.222
5. Park S, Chang H, Sohn HS, Shim MK. Systemic literature review study on the efficacy and safety of novel Alzheimer's disease treatments. Korean Journal of Clinical Pharmacy. 2023;33(4):290-304. https://doi.org/10.24304/kjcp.2023.33.4.290
6. van Dyck CH, Swanson CJ, Aisen P, Bateman RJ, Chen C, Gee M, Kanekiyo M, Li D, Reyderman L, Cohen S, Froelich L, Katayama S, Sabbagh M, Vellas B, Watson D, Dhadda S, Irizarry M, Kramer LD, Iwatsubo T. Lecanemab in early Alzheimer's disease. New England Journal of Medicine. 2023;388(1):9-21. https://doi.org/10.1056/NEJMoa2212948
7. Mintun MA, Lo AC, Evans CD, Wessels AM, Ardayfio PA, Andersen SW, Shcherbinin S, Sparks JD, Sims JR, Brys M, Apostolova LG, Salloway SP, Skovronsky DM. Donanemab in early Alzheimer's disease. New England Journal of Medicine. 2021;384(18):1691-1704. https://doi.org/10.1056/NEJMoa2100708
8. Mimica N, Presečki P. Side effects of approved antidementives. Psychiatria Danubina. 2009;21(1):108-113.
9. Ham MJ, Hwang HS, Lim YM. Methodological quality assessment of meta-analysis studies in the field of non-pharmacological intervention for dementia in Korea. Journal of Korean Society of Community Based Occupational Therapy. 2021;11(1):13-24.
10. Zhang Z, Zhu Y, Zhu C, Li S, Zhao Y, Yang J, Qin Y, Hou J, Zhang J, Han C. Effects of Dihuang Yinzi decoction on Alzheimer's disease: A systematic review and meta-analysis. Complementary Medicine Research. 2023;30(5):440-452. https://doi.org/10.1159/000531931
11. Quintana-Hernández DJ, Miró-Barrachina MT, Ibanez-Fernández IJ, Santana-del Pino A, Quintana-Montesdeoca MP, Rodríguez-de Vera B, Morales-Casanova D, Pérez-Vieitez MC, Rodríguez-García J, Bravo-Caraduje N. Mindfulness in the maintenance of cognitive capacities in Alzheimer's disease: A randomized clinical trial. Journal of Alzheimer's Disease. 2016;50(1):217-232. https://doi.org/10.3233/jad-143009

12. Lin CJ, Yeh ML, Wu SF, Chung YC, Lee JCH. Acupuncture-related treatments improve cognitive and physical functions in Alzheimer's disease: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. Clinical Rehabilitation. 2022;36(5):609-635. https://doi.org/10.1177/02692155221079117
13. Yin Z, Li Y, Jiang C, Xia M, Chen Z, Zhang X, Zhao L, Liang F. Acupuncture for mild cognitive impairment: A systematic review with meta-analysis and trial sequential analysis. Frontiers in Neurology. 2022;13:1091125. https://doi.org/10.3389/fneur.2022.1091125
14. Wu L, Dong Y, Zhu C, Chen Y. Effect and mechanism of acupuncture on Alzheimer's disease: A review. Frontiers in Aging Neuroscience. 2023;15:1035376. https://doi.org/10.3389/fnagi.2023.1035376
15. Gang MY, Song BK, Seok HM. Research trend and application for dementia using functional magnetic resonance imaging. Journal of the Korean Magnetic Resonance Society. 2022;32(4):206-211.
16. Worsley KJ, Friston KJ. Analysis of fMRI time-series revisited-again. NeuroImage. 1995;2(3):173-181. https://doi.org/10.1006/nimg.1995.1023
17. Friston KJ. Functional and effective connectivity: A review. Brain Connectivity. 2011;1(1):13-36. https://doi.org/10.1089/brain.2011.0008
18. Yan Y, Sheng RY, Wang Y, Zhang CH. Acupuncture mechanism studies employing task-based fMRI: A scoping review protocol. Systematic Reviews. 2022;11(1):128. https://doi.org/10.1186/s13643-022-02007-1
19. Yin Z, Wang Z, Li Y, Zhou J, Chen Z, Xia M, Zhang X, Wu J, Zhao L, Liang F. Neuroimaging studies of acupuncture on Alzheimer's disease: A systematic review. BMC Complementary Medicine and Therapies. 2023;23(1):63. http://dx.doi.org/10.1186/s12906-023-03888-y
20. MacPherson H, Altman DG, Hammerschlag R, Li Y, Wu T, White A, Moher D. Revised standards for reporting interventions in clinical trials of acupuncture (STRICTA): Extending the CONSORT statement. Acupuncture in Medicine. 2010;28(2):83-93. https://doi.org/10.1136/aim.2009.001370
21. Arksey H, O'Malley L. Scoping studies: Towards a methodological framework. International Journal of Social Research Methodology. 2005;8(1):19-32. https://doi.org/10.1080/1364557032000119616
22. Zhan Y, Fu Q, Pei J, Fan M, Yu Q, Guo M, Zhou H, Wang T, Wang L, Chen Y. Modulation of brain activity and functional connectivity by acupuncture combined with donepezil on mild-to-moderate Alzheimer's disease: A neuroimaging pilot study. Frontiers in Neurology. 2022;13:912923. https://doi.org/10.3389/fneur.2022.912923
23. Zhou YL, Han HY, Jia JP. Correlation analysis on changes between cognitive ability and brain fMRI after acupoint thread embedding in Alzheimer's disease patients. Zhongguo Zhong Xi Yi Jie He Za Zhi. 2008;28(8):689-693.
24. Fu P, Jia JP, Wang M. Acupuncture at shenmen acupoint for brain functional MRI of patients with Alzheimer disease. Chinese Journal of Clinical Rehabilitation. 2005;9(2):120-121.
25. Zhou Y, Jin J. Effect of acupuncture given at the HT 7, ST 36, ST 40 and KI 3 acupoints on various parts of the brains of Alzheimer's disease patients. Acupuncture & Electro-Therapeutics Research. 2008;33(1-2):9-17. https://doi.org/10.3727/036012908803861186
26. Fu P, Jia JP, Zhu J, Huang JJ. Effects of acupuncture at Neiguan (PC 6) on human brain functional imaging in different functional states. Zhongguo Zhen Jiu. 2005;25(11):784-786.
27. Wei YT, Su ML, Zhu TT, Ren DL, Yan XK. Effect of acupuncture at the acupoints for Yizhi Tiaoshen on the functional connectivity between the hippocampus and the brain in the patients with Alzheimer's disease. Zhongguo Zhen Jiu. 2023;43(12):1351-1357.
28. Shan Y, Wang JJ, Wang ZQ, Zhao ZL, Zhang M, Xu JY, Han Y, Li KC, Lu J. Neuronal specificity of acupuncture in Alzheimer's disease and mild cognitive impairment patients: A functional MRI study. Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine. 2018;2018:7619197. https://doi.org/10.1155/2018/7619197
29. Wang Z, Nie B, Li D, Zhao Z, Han Y, Song H, Xu J, Shan B, Lu J, Li K. Effect of acupuncture in mild cognitive impairment and Alzheimer disease: A functional MRI study. PLoS One. 2012;7(8):e42730. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0042730
30. Liang P, Wang Z, Qian T, Li K. Acupuncture stimulation of Taichong (Liv3) and Hegu (LI4) modulates the default mode network activity in Alzheimer's disease. American Journal of Alzheimer's Disease & Other Dementias. 2014;29(8):739-748. https://doi.org/10.1177/1533317514536600
31. Kim E, Choi K, Chu H, Kwon O, Park J, Kim S. Recent RCT research on the effects of acupuncture on dementia: Based on a PubMed search of literature published from 2000 to 2018. Journal of Korean Oriental Internal Medicine. 2018;39(3):338-349. https://doi.org/10.22246/jikm.2018.39.3.338
32. Hong K, Ryul LB, Hyun L, Yim YK, Kim YJ. fMRI study on the cerebral activity induced by electro-acupuncture on Sanyinjiao (Sp6). Journal of Acupuncture Research. 2003;20(1):9-16.
33. Kim WS. Cognitive function effects of acupuncture treatment for mild cognitive impairment: Systematic literature review and meta-analysis. Society of Preventive Korean Medicine. 2024;28(2):151-164.
34. Hyuk LD. Review of studies on clinical trials of acupuncture treatment for Parkinson's disease using neuroimaging methods. Journal of Korean Oriental Internal Medicine. 2020;41(1):59-68. https://doi.org/10.22246/jikm.2020.41.1.59
35. Wang Z, Liang P, Zhao Z, Han Y, Song H, Xu J, Lu J, Li K.

Acupuncture modulates resting state hippocampal functional connectivity in Alzheimer disease. PLoS One. 2014; 9(3):e91160. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0091160

36. Beissner F, Henke C. Methodological problems in fMRI studies on acupuncture: A critical review with special emphasis on visual and auditory cortex activations. Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine. 2011;2011:607637. https://doi.org/10.1093/ecam/nep154
37. Ji S, Zhang H, Qin W, Liu M, Zheng W, Han Y, Song H, Li K, Lu J, Wang Z. Effect of acupuncture stimulation of Hegu (LI4) and Taichong (LR3) on the resting-state networks in Alzheimer's disease: Beyond the default mode network. Neural Plasticity. 2021;2021:8876873. https://doi.org/10.1155/2021/8876873
38. Zheng W, Su Z, Liu X, Zhang H, Han Y, Song H, Lu J, Li K, Wang Z. Modulation of functional activity and connectivity by acupuncture in patients with Alzheimer disease as measured by resting-state fMRI. PLoS One. 2018;13(6):e0196933. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0196933

Supplementary Table 1. fMRI Results of Included Studies

Author (Year)	Baseline fMRI results	Post-treatment fMRI results	Post-treatment Cognitive Impairment Severity
Wang[35] (2014)	- AD : Decreased connectivity in frontal and temporal regions - Controls : Baseline measured for comparison	- AD : Increased connectivity, especially between right MFG and left hippocampus (After controlling for the effect on Normal Controls)	None
Liang[30] (2014)	- AD : Decreased connectivity in PCC and right IPL / Increased connectivity in left CG - Controls : Baseline measured for comparison	- AD : Increased connectivity in right IPL and MTG / Decreased connectivity in bilateral CG and left PCu - Controls : No significant changes in DMN connectivity	None
Wang[29] (2012)	- MCI : Increased activity in left MTG, left SFG, left MFG, bilateral IFG, left lentiform nucleus / Decreased activity in right CG, left FG - AD : Decreased activity in left TL, left MFG - Controls : Baseline measured for comparison	- MCI : Increased activity in, bilateral MTG, bilateral FG, right PHG, left ITG, bilateral IPL, right PoCG / Decreased activity in bilateral SFG, right MFG, left PreCG, left PCL, left SPL, right lingual gyrus, limbic regions - AD : Increased activity in right CPL, right IPL, right MOG / Decreased activity in right STG, bilateral MFG, left brainstem	None
Ji[37] (2021)	- AD : decreased connectivity in left SFG, left MFG, left PCu, left IFG, right MFG in bilateral FPN and SMN, and	- AD : Decreased activity in the right MFG of right FPN - Controls : Decreased connectivity in	None

	right AG, left IPL, bilateral PoCG, right MOG of VN - Controls : Baseline measured for comparison	FC in right IFG, left SFG of left FPN, left IPL, bilateral PoCG, right MFG of SMN, right MOG of VN	
Zhan[22] (2022)	- AD : Decreased fALFF in right ITG, MFG, IFG, PoCG, MOG, left PCu, bilateral STG - Healthy control : Baseline measured for comparison	- Treatment Group : Increased fLAFF in right PCu, left ITG, LG, Thalamus (did not pass the FDR or FWE correction) - Healthy Control : No result	After 12 weeks - Treatment Group : ADAS-cog : 16.52 ± 1.47, ADAS-cog change : 2.80 ± 1.51 - Control Group : ADAS-cog : 18.08 ± 1.49, ADAS-cog change : 1.90 ± 1.36
Zheng[38] (2018)	- AD : Decreased ALFF in right SFG, left PoCG / Increased ALFF in SCC, right MCC, IFG, right hippocampus, right ITG - Healthy control : Baseline measured for comparison	- AD : Increased ALFF in the left PoCG / Decreased ALFF in right IFG, right hippocampus, MCC	None
Shan[28] (2018)	- AD real acup. : Decreased activity in Right IFG, Left SMG, Left RO - AD sham acup. : Decreased activity in Right CB, left PAG - MCI real acup. : Decreased activity in Left SMG, Left STG, left RO - MCI sham acup. : Decreased activity in Left PreCG, Left CB	- AD real acup. : Increased activity in bilateral CB, right IFG, right MTG, left pallidum, left RO, left SPG, left supramarginal gyrus / Decreased activity in right cuneus, right pallidum, right IOG, left rectus, left CB, left putamen - AD sham acup. : Increased activity in	None

	- Healthy control : Baseline measured for comparison	bilateral CB, right RO, left inferior PAG - MCI real acup. : Increased activity in left SMG, left STG, left RO, left CB, right MFG, right IFG / Decreased activity in left IPG - MCI sham acup. : Increased activity in left CB / Decreased activity in left PreCG - Healthy control : Increased activity in right STG, right SPG, right SMG, right PostCG, right PreCG, right CB, left IPG, left MOG, left IOG	
Fu[24] (2005)	Not reported	- Activation in left MFG, STG, TTG, preCG, postCG, thalamus and putamen, right MFG, STG	None
Zhou[25] (2008)	- Baseline measured for comparison	- Increased activity in bilateral STG, bilateral MTG, right fusiform gyrus, right HG, right clivus of the cerebellar posterior lobe and the anterior lobe top, right claustrum, and right PCG, insula, left hippocampus, left MOG, left SPL	None
Wei[27] (2023)	- Both group's initial conditions were similar	- AD with acu. : Increased connectivity with RGR, left IOG, right STG, left MOG / Decreased connectivity with left thalamus - AD w/o acu. : Increased connectivity	After 6 weeks - AD with acu. : MMSE : 20.96 ± 3.40, ADAS-Cog : 37.89 ± 7.40 - AD without acu. :

		with left FG, left IFG, bilateral STG, right SPG / Decreased activity with left ITG, left MFG, right DSFG	MMSE : 19.07 ± 3.28, ADAS-Cog : 42.18 ± 8.40
Fu[26] (2005)	- Not reported	- AD : activation in FL, TL, CB - Control : Activation in FL, TL predominantly on the left side	None
Zhou[23] (2008)	- Not reported	- Activation region related with MMSE : IFG, MFG, SFG, TTG on the left CB, SFG, MFG, PreCG, HG, cingulate gyrus, PoCG, paracentral lobule on right CB - Activation region related with ADAS-Cog : SFG, MFG, FG, ITG, HG on the left CB, SFG, MFG, PreCG, FG, TTG, PoCG, MOG on right CB	After 6 months - AD with acu. : MMSE : 15.3 ± 3.8, ADAS-Cog : 32.6 ± 7.2 - AD w/o acu. MMSE : 8.2 ± 1.6, ADAS-Cog : 32.6 ± 7.2

Acu., Acupuncture; AD, Alzheimer's Disease; ADAS-cog, Alzheimer's Disease Assessment Scale-Cognitive Subscale; ALFF, Amplitude of Low-Frequency Fluctuations; AG, Angular gyrus; CB, Cerebellum; CG, Cingulate Gyrus; CPL, Cerebellum Posterior Lobe; DMN, Default Mode Network; DSFG, Dorsolateral Superior Frontal Gyrus; fALFF : fractional Amplitude of Low-Frequency Fluctuations; FC, Functional connectivity; FG, Fusiform gyrus; FPN, Frontal Parietal Network; HG, Hippocampal Gyrus; IPG, Inferior Parietal Gyrus; IPL, Inferior Parietal Lobule; IFG, Inferior Frontal Gyrus; ITG : Inferior Temporal Gyrus; IOG, Inferior Occipital Gyrus; LG, Lingual Gyrus; MCC, Middle Cingulate Cortex; MFG, Middle Frontal Gyrus; MMSE, Mini-Mental State Examination; MOG, Middle Occipital Gyrus; MTG : Middle Temporal Gyrus; PAG : Parietal Angular Gyrus; PCC, Posterior Cingulate Cortex; PCG, Posterior Central Gyrus; PCL, Paracentral Lobule; PCu, Precuneus; PHG, Parahippocampus; PoCG, Postcentral Gyrus; PreCG, Precentral Gyrus; RGR, Right Gyrus Rectus; RO, Rolandic Operculum; SCC, Subgenual Cingulate Cortex; SFG, Superior Frontal Gyrus; SMG, Supramarginal Gyrus; SPG, Superior Parietal Gyrus; SPL, Superior parietal lobule; SMN, Sensorimotor Network; STG, Superior Temporal Gyrus; TL, Temporal Lobe; TTG, Transverse Temporal Gyrus; VN, Visual network