동의신경정신과 학회지 제22권 제3호(2011년 9월)
J. of Oriental Neuropsychiatry 2011;22(3):1-11

경도인지장애의 비약물요법에 대한 고찰

김우영, 한창현, 허은정*, 강형원†, 전원경*

한국한의학연구원 문헌연구센터, 한국한의학연구원 창의연구실*, 원광대학교 한의과대학 한방신경정신과교실†

A review of non-pharmacological intervention efficacy in patients with mild cognitive impairment

Wu-Young Kim, Chang Hyun Han, Eun-Jung Heo*, Hyung-Won Kang†, Won Kyung Jeon*

Center for Medical History and Literature, Korea Institute of Oriental Medicine
Creative Research Laboratory, Korea Institute of Oriental Medicine*
Dept. of Neuropsychiatry, College of Oriental Medicine, Won-Kwang University†

Abstract

Objectives :
As the number of patient with dementia increases, interest in mild cognitive impairment (MCI), which is a pre-dementia stage, has been expanding. In this study, we investigated the effects from selected clinical research articles to evaluate the effectiveness of non-pharmacological interventions.

Methods :
We searched MCI related articles on MEDLINE and the Web of Science using keywords related to MCI. We selected 26 articles, and 13 evaluated efficiency using the Jadad score.

Results :
Physical exercise and cognitive remediation techniques were effective for improving MCI. Transcutaneous electrical nerve stimulation, taichi, and music belonged to “perhaps” effectiveness group. Many of the 13 articles that evaluated MCI using the Jadad score evaluated them as “good” or “poor”, and only three articles evaluated MCI as “excellent”.

Conclusions :
The present evidence suggests that cognitive remediation techniques to improve memory and physical exercise were effective for people with MCI. However, further studies are needed to identify the physical exercise effects.

Key Words :
MCI, Review, Cognitive remediation technique, Physical exercise

투고 : 2011. 8. 7. 수정 : 2011. 9. 9. 채택 : 2011. 9. 14
교신저자 : 전원경, 대전시 유성구 엑스포로 483 한국한의학연구원
Tel) 042-868-9505, Fax) 042-868-9541, E-mail) wkjeon@kiom.re.kr

Ⅰ. 서 론

경도인지장애(Mild Cognitive Impairment, 이하 MCI)는 치매로 발전할 위험이 있는 임상 전단계의 환자를 확인하기 위해 정상 노인과 치매 환자 사이의 영역을 조사하면서 이루어진 개념이다[1]. 치매를 특징짓고, 진단하고 치료하는 과정에서 MCI 개념은 지난 10년동안 상당한 신뢰성을 얻게 되었고 매년 약 12%의 MCI환자가 알츠하이머병이나 다른 치매로 전환되고 있음이 확인되고 있다[2]. 따라서 치매로의 이행을 최대한 줄이기 위해 MCI환자의 치료 필요성이 증대되고 있는 실정이다.

MCI환자는 약물적인 치료법에서 많은 치료효과를 얻을 수 없고, 특히 장기적으로 치료효과가 있는 약물은 없는 것으로 보고되고[3] 있어서 비약물적인 치료법이 많은 관심을 받고 있다[4].더욱이 약물요법과 비약물요법의 병용치료시 약물요법 단일 치료보다 효과가 더 좋다는 연구결과[5]도 있다.

여러 가지의 대체요법(alternative therapies)이 MCI환자에게 흔히 활용되고 있으며 여러 무작위배정 비교 임상시험(Randomized control trials, 이하 RCT)과 실험연구(Experimental study)의 메타분석(meta-analyses)을 통해 비약물적인 치료가 인지 기능에 긍정적인 효과가 있음이 밝혀지고 있다[6]. 하지만 MCI환자에서의 비약물요법 치료효과에 대한 체계적 연구는 국내에서 보고된 바가 없고, 한의계 내에서 임상적으로 활용하고 있는 비약물요법에 대한 연구 또한 부족한 실정이다.

이에 저자는 MEDLINE와 Web of Science에서 2001년 1월부터 2011년 6월 사이의 MCI 관련 논문을 검색하여 최종 선정된 26편을 대상으로 연구 설계별, 치료 중재술(Intervention)별로 분류하고 분석하여 약간의 지견을 얻었기에 이에 보고하는 바이다.

Ⅱ. 연구대상 및 방법

1. 연구대상

MCI환자와 관련된 비약물요법을 검색하기 위해서 2단계의 논문 검색이 이루어졌다. 먼저 MEDLINE과 Web of Science에서 2001년 1월부터 2011년 6월 사이의 논문을 검색하였다. 검색식은 “MCI”, “mild cognitive decline”, “mild cognitive disorder”, “mild cognitive disturb”를 “non-pharmacological”, “non-drug”와 각각 조합하여 이루어졌다. 논문제목(Text)과 논문초록(Abstract)을 확인하여 관련논문을 선별하였다(Table Ⅰ).

두 번째는, 놓친 논문이 없는지 확인하기 위하여 “MCI”, “mild cognitive decline”, “mild cognitive disorder”, “mild cognitive disturb” 검색어로 MEDLINE(8259개)과 Web of Science (8053개)에서 검색된 논문의 제목을 보고 수작업으로 관련논문을 찾았다.

2단계를 통해 68편의 논문이 검색되었고 제목과 초록으로 1차 선별, 논문 전체를 읽고 2차 선별작업을 하여 26편의 논문을 최종 선택하였다(Fig. 1).

Table Ⅰ. Inclusion and exclusion criteria

Inclusion criteria
1. Clinical trials of non-pharmacological intervention only
2. The primary purpose of the article is to evaluate the effectiveness or efficacy evidence of one or more non-pharmacological treatment for MCI
3. English language only
4. Articles published from 2001 onwards
Exclusion criteria
1. Review article
2. Case report and case series
3. Heterogeneous sample
4. Interventions for caregivers
5. Management and assessment of MCI
6. Guidelines and screening and survey for MCI
7. Herbal remedies/food/supplement

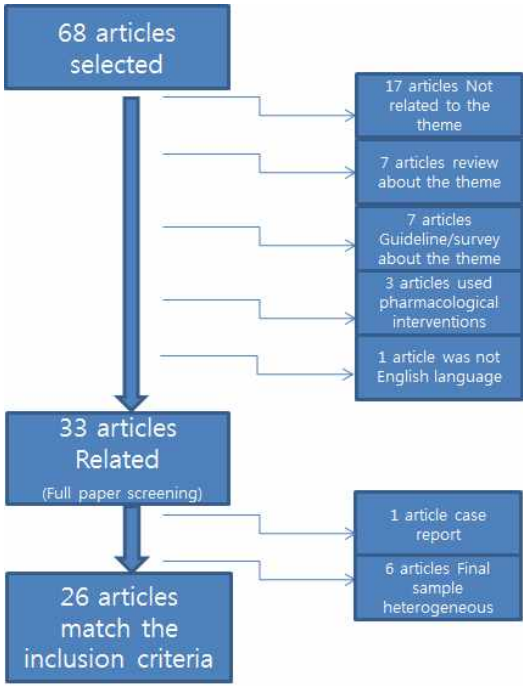


Fig. 1. The scheme of the selection stages of the article.

2. 분석방법

26편의 논문 중 13편이 RCT 논문이였고, 자다드 척도(Jadad score)[7]를 이용하여 0~5점으로 평가하였다. 자다드 척도(Jadad score)는 RCT에 대한 질평가에서 가장 많이 쓰이는 도구중 하나이다. 비무작위 연구는 다양하기 때문에 서로 다른 연구설계 특성을 가지는 비무작위 연구를 평가하는데 서로 다른 방법을 사용하여야 하므로[13] RCT 외의 논문은 평가에서 제외하였다. 자다드 척도 0-2는 poor, 3-4는 good, 5는 excellent로 등급화 하였다. 26편의 논문을 연구 설계별로 분류하고, 그 중 높은 설득력의 RCT논문에 대해 좀 더 상세히 검토하였다. 또한 26편의 논문을 치료 중재술(Intervention)에 따라 분류하여 검토하였다.

Ⅲ. 결 과

1. 연구설계별 분류와 RCT논문의 평가

RCT가 13편, 비무작위 대조군연구(non-randomized trial)가 5편, 전후연구(before and after study)가 5편, 환자-대조군 연구(case control study)가 2편, 코호트연구(cohort study)가 1편이었다.

RCT논문 13편의 치료기간, 추적기간, 치료군, 대조군, 치료군의 의미있는 결론, 자다드 척도(등급)는 다음과 같다(Table Ⅱ).

Table II. List of articles of RCT

Reference (Year)	Frequency of intervention	Duration of Follow-up	Treatment Groups (No. of participants)	Comparison (No. of participants) Groups	Significant Results in	Jadad score (Grade)
S.RAPP et al[8] (2002)	2hours/6weeks	6 months	cognitive training: TG (9)	No treatment :control(10)	• TG:Better memory appraisals	2 (poor)
Magda Tsolaki et al[9] (2011)	90min×3/20weeks	6 months	Holistic cognitive rehabilitation :TG(104)	No treatment :control(72)	• TG:verbal episodic memory, ADL	2 (poor)
Léonie Jean et al[10] (2010)	6session(45min) /3 weeks	4 weeks	Cognitive training (EL):TG(11)	EF :control(11)	• TG and control :memory functioning	2 (poor)
Deborah E. Barnes et al[11] (2009)	100min /5 times a week /6 weeks	After the intervention period	Computer based cognitive training:TG(22)	Passive computer activities :control(25)	• TG:verbal learning, memory	5 (excellent)
Glynda J. Kinsella et al[12] (2009)	90min/5 weeks	4 months	Cognitive rehabilitation :TG(22)	No treatment :control(22)	• TG:minimising everday memory failure	3 (Good)
Luca Rozzini et al[5] (2007)	5 times a week /12 weeks	1 year	Cognitive training (TNP+ChEIs) :TG(15)	• No treatment :control(22) • ChEIs :control(22)	• TG:cognitive benefit(ex. memory), behavioural benefits	2 (poor)
Laura D et al[14] (2010)	45~60min /4 times a week /6 months	After the intervention period	Aerobic exercise :TG(22)	Stretching :control(11)	• TG:executive control for older women	2 (poor)
van Uffelen JG et al[15] (2008)	• 1 hour /2 times a week/1 year • daily/1 year	After the intervention period	• Walking (moderate intensity) :TG(77) • Vitamin pill:TG(78)	• Low intensity: control(75), • placebo pill :control(74)	• Walking -men:memory -woman:memory and attention • Vitamin B :attention in women	5 (excellent)
van Uffelen JG et al[16] (2007)	• 1 hour /2 times a week /1 year • daily/1 year	After the intervention period	• Walking (moderate intensity) :TG(77) • Vitamin B :TG(78)	• Low intensity :control(75), • placebo pill :control(74)	• Walking :Quality of life • Vitamin B:No effect	5 (excellent)
E.J.A. Scherder et al[17] (2005)	3 times a week /6 weeks	6 weeks	• Walking :MCI(15) • Hand/face exercise :TG(13)	• Control-Social visit:(8) -No treatment(7)	• Walking and Hand/face exercise:execuitive functions	1 (poor)
Marijin W. Luijpen et al[18] (2004)	30 min /5 times a week /6 weeks	6 weeks	TENS :TG(17)	• sham stimulation :control(17)	• TG:self efficacy and mood	1 (poor)
Marijin W. Luijpen et al[19] (2005)	30 min /5 times a week /6 weeks	6 weeks	TENS :TG(30)	• sham stimulation :control(26)	• TG:no effect on memory	1 (poor)
Linda C. W. Lam et al[20] (2011)	8~12 weeks traing /1 year	2 months	Tai chi :TG(171)	• Stretching and toning exercise: control(218)	• TG:cognition	4 (Good)

TG : Treatment group, TNP : NeuroPsychological training, ChEIs : cholinesterase inhibitors, EL : Errorless Learning, EF : Errorful learning

2. 치료 중재술(Intervention)별 분류와 분석

1) Cognitive remediation techniques (인지 교정술)

해당 주제의 14편 논문 중 RCT 논문은 6편이었고, 자다드 척도에서 5점이 1편, 3점이 1편, 2점이 4편이었다. 대부분의 논문이 연구 디자인이 취약하고 대상 환자수가 적었다. Barnes DE[11]등의 논문은 대상 환자수(47명)가 많지 않았으나 연구디자인이 우수하여 우수한 논문으로 평가되며, Computer based cognitive training이 언어학습(Verbal learning)과 기억(memory)에 효과가 있다고 하였다.

주된 치료법으로 cognitive rehabilitation(이하 인지재활)과 cognitive training(이하 인지훈련)을 활용한 논문이 각각 6편과 7편이었고, cognitive stimulation(이하 인지자극), 인지재활, 인지훈련을 동시에 활용한 논문이 1편이었다.

각 논문의 치료법을 인지자극, 인지훈련, 인지재활로 일반화할 수는 있었으나, 구체적인 치료법은 너무 다양하여 개개 치료수단의 효과를 확인할 수는 없었다. 14편의 논문 중 MCI군에 하나의 구체적인 치료법만 활용한 논문은 3편으로 해당 치료법은 각각 Errorless learning, The memory support system(MSS), face-name training이였다.

14편의 논문 모두 치료 효과가 있음을 증명하였다. 14편 모두 기억(memory)부분에 대한 평가를 포함하였고, 1편의 논문을 제외한 13편에서 공통적으로 기억(memory)부분에서 효과가 있다고 하였다.

2) Physical activity/Exercise

해당 주제의 8편의 논문 중 RCT 논문은 4편이었고 자다드 척도에서 5점이 2편, 2점이 1편, 1점이 1편이었다. Van Uffelen JG[1516]의 두 편의 논문은 대상 환자수(179명), 연구디자인(two by two factorial design RCT), 이중맹검, 대조군(active control) 등에서 가장 우수한 논문으로 평가되며, 운동(aerobic walking)이 기억(memory), 긍정적인 정서, 자신감에서 효과가 있다고 하였다.

8편의 논문 중 7편이 운동의 긍정적인 효과를 보고하였고, 1편의 논문[33]만이 운동이 육체적인 부분 외에는 효과 없다고 보고하였다. 여러 논문에서 기억(memory)[15,17,33]과 실행능력(Executive function)[14,17,33]에 있어서 긍정적인 효과와 부정적인 효과에 대해서 상반된 결과를 보이고 있다.

2편의 논문이 성(Sex)에 따른 차이를 보고하였는데 Baker LD[14]등은 에어로빅 운동이 여자에게 더 효과가 있다고 하였고, van Uffelen JG[15]등은 에어로빅 걷기 운동이 남자에게는 기억(memory)에만 효과가 있으나 여자에게는 기억(memory)과 집중(Attention) 모두에 효과가 있다고 하였다.

3) Transcutaneous electrical nerve stimulation(이하 TENS)

동일한 1저자의 2편의 RCT논문이 있었고, 자다드 척도에서 1점(Poor)으로 낮은 등급을 받았다.

2편의 논문에서 TENS는 MCI환자에게 자신감(Self-efficacy)과 기분(mood)에서는 효과가 있으나[18] 기억(memory)[19]에는 효과가 없다는 결론을 내렸다.

Luijpen MW[19]등의 기억(memory)과 관련한 논문은 자다드 척도는 1점으로 낮으나 대상 환자수(56명)가 적지 않고 다기관 연구라는 점에서 참고할 만한 논문으로 여겨진다.

4) Taichi(태극권)

RCT논문 1편이 있었다. 이 논문[20]은 1년간의 임상연구 진행 중에 5개월 된 시점에서의 중간 발표 형태이나, 자다드 척도가 4(Good)이고 대상 환자수가 389명이라는 점에서 우수한 논문으로 평가된다. 태극권 수련군은 대조군인 운동 치료군과 함께 전체적인 인지 기능이 향상되었고, 치매로의 진행률은 대조군보다 낮았다.

5) Music

1편의 논문이 있었으며, 연구디자인과 대상 환자수(24명)에서 취약점을 보였다. 이 논문[21]에서 모차르트의 음악(K448)은 베토벤음악(Für Elise)에 비해서 spatial temporal ability에서 뚜렷한 상승을 보였으며, 음악을 지속적으로 들었을 때 그 효과는 유지되었다.

Ⅳ. 고 찰

MCI는 가장 간단하게 '치매가 없는 상태에서의 인지 변화'로 정의될 수 있다. MCI의 유병율은 3%~17%로 다양하게 보고되고 있으며, 치매로의 이환율은 8~15%정도이다. MCI에 대한 최초 언급이 1997년 Peterson에 의해 이루어진 이후, MCI의 진단기준은 여러 기관에 의해 정리되어 왔으며 공통적인 내용은 '주관적인 기억 저하', '객관적인 기억저하', '일반적인 인지 기능과 일상생활 활동은 정상', '치매가 아님'으로 요약된다[22]. 진단은 MCI진단 기준에 따라 다양한 인지 검사(cognitive test)와 기능 척도(functional measures)를 활용하여 임상가의 판단에 의해 이루어진다[23].

MCI의 진단 기준을 참고할 때 MCI의 주된 증상은 주관적이고 객관적인 기억력의 저하이다. 한의학에서 기억력저하는 健忘, 善忘, 喜忘, 多忘, 遺忘, 好忘 등으로 역대 문헌에 기술되었으며, 선천적인 지능저하나 사고력 저하와는 관계가 없는 상태를 말한다[24]. 「東醫寶鑑」[25]에서는 건망을 "주로 心과 脾의 문제이다. 생각을 많이 하여 心이 상하면 혈이 소모되고 흩어져서 神이 제자리를 지키지 못하고, 脾가 상하면 胃氣가 쇠약해져 더욱 골똘히 생각을 하게된다."고 하여 장부 중에서 心脾와 연관 시켜서 이해하였다. 비약물적인 면에서 "조용한 곳에서 편안하게 즐기며 근심걱정을 끊고 六淫과 七情을 멀리하면 날로 편안해질 것이다."라고 하여 마음상태의 중요성을 강조했다.

Cognitive remediation techniques(인지 교정술)은 기억과 다른 인지 영역의 감퇴를 조정하는 중재술로서 세부적으로 인지자극, 인지재활, 인지훈련이 있고 그들의 접근법은 각각 다르다. 인지자극은 토론과 회상치료(reminiscence)와 같은 비특이적인 기술을 이용하는 활동에 참가하여 인지적, 사회적 기능(cognitive and social functioning)을 증가시키는 방법이다. 인지훈련은 이론에 기반한 전략 및 기술 외에 특정 인지 기능을 반영하는 과제에 "Guided practice(실행 지도)"를 제공한다. 인지재활은 일상에서 개인적인 취약점을 확인하고, 보완할 수 있는 보충 전략을 제공한다[6].

인지 교정술과 관련된 14편의 논문에 실린 구체적인 치료법은 너무 다양하여 특정 치료법의 효과를 설명하기는 어려우며 치료법을 인지자극, 인지훈련, 인지재활로 일반화하여 이해할 필요가 있을 것으로 보인다. 14편의 논문을 통해 볼 때, 인지 교정술은 MCI환자의 여러 가지 인지영역, 행동관련 증상, 정서적인 측면, 삶의 질 등에서 유용함을 확인할 수 있으나 근거가 미약하고, 기억(memory)부분에서만 추천할만할 것으로 보인

다. 이전 연구를 통해서 볼 때도 인지 교정술이 인지향상에 도움을 준다는 많은 연구가 있으나 일상생활에서까지 치료효과가 일반화될 수 있는지에 대해서는 근거가 부족하다고 하였다[9]. 또한 어떤 인지 치료법이 MCI환자에게 더 효과적인지에 대해서도 이견이 있다. Faucounau V 등[26]은 computer based intervention이 MCI환자에게 더 효과적이라고 하였고 Clare L 등[27]은 인지훈련과 인지자극, 정신요법을 결합한 전체적인 접근이 MCI환자의 필요를 충족시키는 가장 좋은 방법이라 하였다. 향후 어떤 인지 교정술이 MCI 환자의 어떤 인지 영역에서 효과가 있는지 더 많은 연구가 진행되어야 할 것으로 보인다.

이전의 많은 문헌을 통해 운동이 MCI환자에게 직접적으로 효과가 있다고 추측해 볼 수 있다[28]. 운동과 관련된 8편의 논문 중 1편의 논문이 운동은 육체적인 부분 외에는 치료효과가 없다고 설명하였으나 이전의 연구[28,29]와 7편 논문을 검토할 때 운동은 MCI환자에게 도움을 주고, 정상인에게 예방효과[11,28]가 있음을 살펴볼 수 있다. 그러나 구체적인 치료효과 부분에서는 상충되는 부분이 있어서 더 많은 연구가 필요할 것으로 보인다.

2편의 논문[14,15]에서 에어로빅운동이 남자보다 여자에게 더 효과가 있다고 보고하였다. 이를 통해 성(Sex)에 따라 운동치료효과 차이가 있음을 확인할 수 있다. 2주내의 운동은 노년기 인지 감퇴 방지 효과와 관련이 없다는 기존의 다른 연구결과[30]를 볼 때 운동치료기간은 3주 이상이어야 할 것으로 보인다. 운동치료효과 유지 기간에서는 Scherder EJ[17]등의 논문에서 6주간의 운동치료 후에 치료효과가 있었으나 치료 종료 6주 후에는 치료효과가 유지되지 않는다고 하여, 치료 종료 후에도 치료효과가 유지된다는 기존의 다른 연구[31]와 상반되는 결과를 보였다. 운동치료 후에 치료효과가 유지되는지에 대해서도 더 많은 연구가 필요하다.

TENS에 대해서는 논문 수가 2편밖에 되지 않고 2편 모두 연구디자인이 취약하다는 점에서 치료의 특징을 논하기에 한계가 있다. 2편의 논문은 TENS가 자신감과 기분 같은 심리적인 측면[18]에서 치료효과가 있으나 기억(memory)[19]에는 효과가 없다고 하였다. 이는 치매와 비치매 노인에서 TENS가 기억(memory)에 도움이 된다는 기존의 다른 연구와 상반되는 결과이다[32]. 6주 동안 매일 30분의 TENS치료가 치매와 비치매 환자의 인지와 행동 기능을 향상시킨다는 기존의 다른 연구[34]를 통해서 볼 때 MCI환자의 인지 기능과 행동기능에 대한 TENS의 치료 가능성은 열려 있다.

태극권(Taichi)은 끊임없는 집중(attention), 운동과 언어 사이의 조화(Coordination)와 통합(integration)을 요구한다[20]. 태극권 수행군과 스트레칭/토닝운동(stretching and toning exercise) 군 모두에서 전체적인 인지 기능 향상이 있었고 자세 균형, 임상치매척도(CDR, Clinical Dementia Rating), 시간단기기억(Visual span)평가에서는 태극권을 수행한 그룹이 더 우수한 것으로 나타났다. 태극권이 뇌혈관 손상으로 인한 인지 기능 향상에 도움이 된다는 기존연구[36]와 일맥상통하는 부분이다.

치매에 쓰이는 많은 비약물요법들이 현재 MCI 환자의 비약물요법으로 연구되어지고 있다. 치매의 비약물요법으로 활용되다 MCI환자의 비약물요법으로 연구 되고 있는 인지 교정술, 운동, TENS, 음악, 태극권 외에 Aroma therapy, Light therapy, Massage, Touch therapies, Recreation therapy 등과 같은 치매의 비약물요법[37]들이 MCI환자에게 효과가 있는지에 대한 연구가 필요하다.

한의학에서는 최근 최 등[38]이 기억력과 관련된 비약물요법에서 실험동물을 대상으로 레몬오일, 쥬니퍼 오일 등의 오일류 연구와 代金飮子 약침, 鹿茸약침, 蜂약침, 人蔘약침 등의 약침 관련 연구, 그리고 기존 호침을 사용한 경혈 및 전침의 효과 연구 등 다양한 치료 기술에 대한 실험적 연구는 있으나 임상시험에 관한 보고는 아직 미약하다.

한의학에서 발굴할만한 비약물요법으로 현재 임상에서 활용하고 있는 침, 뜸, 의료기공 등이 이용가능 할 것으로 보인다. 「東醫寶鑑」 內景篇 身形門의 周天功法과 導引法은 의료양생기공으로서의 의미를 가지고 있다[39]. 시술자의 外氣로 피시술자의 氣를 촉발시키는 외기공요법[40]도 신체적 측면의 精을 조절하여 치료효과를 기대할 수 있을 것으로 보인다. Sun YZ[35]등의 논문은 중국어로 작성되어 검색과정에서 빠졌으나 백회(GV 20), 관원(CV 4) 등의 혈자리에 치료하여 기억(memory)이 향상되었다고 하였다. 침이나 뜸을 활용하여 MCI환자의 인지향상을 도모해 볼 수 있을 것으로 보인다. 향후 한의학의 우수한 비약물요법에 대한 임상연구가 필요한 시점이다.

Ⅴ. 결 론

치매의 비약물요법들이 MCI환자에게도 널리 연구되고 있으나 아직 확실한 근거의 논문이 부족하여 효과적인 비약물요법에 대해서 명확한 결론이 나오기 힘든 상황이다. 그러나 현재의 논문만으로도 인지자극, 인지교육, 인지재활과 같은 인지 교정술이나 운동은 MCI환자의 비약물요법으로 유용함을 확인할 수 있다. 특히 인지교정술이 MCI환자의 기억향상에 미치는 영향이나 운동이 MCI환자에게 긍정적인 효과가 있다는 것은 여러 논문에서 공통적으로 확인되고 있어서 임상의에게 추천할만하다. 향후 다양한 비약물요법에 대한 더 많은 임상연구가 나와야 할 것으로 보인다. 아울러 한의학에서 침, 뜸, 의료기공 등 다양한 비약물요법이 발굴될 것으로 기대된다.

감사의 글

이 연구는 한국한의학연구원 기관사업 K11220과 교육과학기술부 기초기술연구회 협동연구사업(Kiom-2010-2)의 지원을 받아 수행되었습니다.

참고문헌

1. Gainotti G. Origins, controversies and recent developments of the MCI construct. Curr Alzheimer Res. 2010;7(3):271-9.
2. Furio AM, Brusco LI, Cardinali DP. Possible therapeutic value of melatonin in mild cognitive impairment. a retrospective study. J Pineal Res. 2007;43(4):404-9.
3. Aisen PS. Treatment for MCI:is the evidence sufficient?. Neurology. 2008;70(22):2020-1.
4. Li H, Li J, Li N, Li B, Wang P, Zhou T. Cognitive intervention for persons with mild cognitive impairment:A meta-analysis. 2011;10(2):285-96.
5. Rozzini L, Costardi D, Chilovi BV, Franzoni S, Trabucchi M, Padovani A. Efficacy of cognitive rehabilitation in patients with mild cognitive impairment treated with cholinesterase inhibitors. Int J Geriatr Psychiatry. 2007;22:

356-60.
6. Belleville S. Cognitive training for persons with mild cognitive impairment. International Psychogeriatrics. 2008:20(1);57-66.
7. Jadad AR, Moore RA, Carroll D, Jenkinson C, Reynolds DJ. Gavaghan DJ. McQuay HJ. Assessing the Quality of Reports of Randomized clinical trials:Is blinding necessary?. Control Clin Trials. 1996;17:1-12.
8. Rapp S, Brenes G, MARSH AP. Memory enhancement training for older adults with mild cognitive impairment. Aging &Mental Health. 2002;6(1):5-11.
9. Tsolaki M, Kounti F, Aqoqiatou C, Poptsi E, Bakoglidou E, Zafeiropoulou M, Soumbourou A, Nikolaidou E, Batsila G, Siambani A, Nakou S, Mouzakidis C, Tsiakiri A, Zafeiropoulos S, Karagiozi K, Messini C, Diamantidou A, Vasiloglou M. Effectiveness of nonpharmacological approaches in patients with mild cognitive impairment. Neurodegenerative Dis. 2011;8: 138-45.
10. Jean L, Simard M, Wiederkehr S, Bergeron ME, Turgeon Y, Hudon C, Tremblay I, van Reekum R. Efficacy of a cognitive training programme for mild cognitive impairment: Results of a randomised controlled study. Neuropsychological rehabilitation. 2010;20(3): 377-405.
11. Barnes DE, Yaffe K, Belfor N, Jaqust WJ, DeCarli C, Reed BR, Kramer JH. Computer -based cognitve training for mild cognitive impairment:Results from a pilot randomized, Controlled Trial. Alzheimer Dis Assoc Disord. 2009;23(3):205-10.
12. Kinsella GJ, Mullaly E, Rand E, Ong B, Burton C, Price S, Phillips M, Storey E. Early intervention for mild cognitive impairment: A randomised controlled trial. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2009;80(7):730-6.
13. 박병주. 근거중심 보건의료. 서울:고려의학. 2009:132-55.
14. Baker LD, Frank LL, Foster-Schubert K, Green PS, Wilkinson CW, Mctiernan A, Plymate SR, Fishel MA, Watson GS, Cholerton BA, Duncan GE, Mehta PD, Craft S. Effects of aerobic exercise on mild cognitve impairment:a controlled trial. Arch Neurol. 2010;67(1):71-9.
15. Van Uffelen JG, Chinapaw MJ, van Mechelen W, Hopman-Rock M. Walking or vitamin B for cognition in older adults with mild cognitive impairment? A randomised controlled trial. Br J Sports Med. 2008;45(5):344-51.
16. Van Uffelen JG, Chin A Paw MJ, Hopman -Rock M, van Mechelen W. The effect of walking and vitamin B supplementation on quality of life in community-dwelling adults with mild cognitive impairment:a randomized, controlled trial. Qual Life Res. 2007;16:1137-46.
17. Scherder EJ, Van Paasschen J, Deijen JB, Van Der Knokke S, Orlebeke JF, Burgers I, Devriese PP, Swaab DF, Sergeant JA. Physical activity and executive functions in the elderly with mild cognitive impairment. Aging & Mental Health. 2005;9(3):272-80.
18. Luijpen MW, Swaab DF, Sergeant JA, Scherder EJ. Effects of transcutaneous electrical nerve stimulation(TENS) on Self -efficacy and mood in elderly with mild

cognitive impairment. Neurorehabil Neural Repair. 2004;18:166-75.
19. Luijpen MW, Swaab DF, Sergeant JA, van Dijk KR, Scherder EJ. Effects of transcutaneous electrical nerve stimulation (TENS) on memory in elderly with mild cognitive impairment. Behav Brain Res. 2005;158(2):349-57.
20. Lam LC, Chau RC, Wong BM, Fung AW, Lui VW, Tam CC, Leung GT, Kwok TC, Chiu HF, Ng S, Chan WM. Interim follow-up of a randomized controlled trial comparing Chinese style mind body(Tai chi) and stretching exercises on cognitive function in subjects at risk of progressive cognitive decline. Int J Geriatr Psychiatry. 2011;26:733-40.
21. Cacciafesta M, Ettorre E, Amici A, Cicconetti P, Martinelli V, Linguanti A, Baratta A, Verrusio W, Marigliano V. New frontiers of cognitive rehabilitation in geriatric age: the Mozart Effect(ME). Arch Gerontol Geriatr. 2010;51(3):79-82.
22. Pinto C, Subramanyam AA. Mild cognitive impairment:The dilemma. Indian J Psychiatry. 2009;51:44-51.
23. Petersen RC. Mild cognitive impairment as a diagnostic entity. Journal of Internal medicine. 2004;256:183-94.
24. 김보경, 오영진. 단기 기억상실을 주증으로 하는 6례의 임상보고. 동의신경정신과학회지. 2005;16(2):287-99.
25. 허준. 동의보감. 서울:동의보감출판사. 2005: 97-9.
26. Faucounau V, Wu YH, Boulay M, De Rotrou J, Rigaud AS. Cognitive intervention programmes on patients affected by mild cognitive impairment:a promising intervention tool for MCI?. J Nutr Health Aging. 2010; 14:31-5.
27. Clare L, Woods RT, Moniz Cook ED, Orrell M, Spector A. Cognitive rehabilitation and cognitive training for early-stage Alzheimer's disease and vascular dementia. Cochrane database Sys Rev. 2003;4:1-37.
28. Talassi E, Guerreschi M, Feriani M, Feriani V, Bianchetti A, Trabucchi M. Effectiveness of a cognitive rehabilitation program in mild dementia(MD) and mild cognitive impairment(MCI):a case control study. Arch Gerontol Geriatr. 2007;44:391-9.
29. Verghese J, Levalley A, Derby C, Kuslansky G, Katz M, Hall C, Buschke H, Lipton RB. Leisure activities and the risk of amnestic mild cognitive impairment in the elderly. Neurology. 2006;66(6):821-7.
30. Sturman MT, Morris MC, Mendes de Leon CF, Bienias JL, Wilson RS, Evans DA. Physical activity, cognitive activity, and cognitive decline in a biracial community population. Arch Neurol. 2005;62(11):1750-4.
31. Lautenschlager NT, Cox KL, Flicker L, Foster JK, van Bockxmeer FM, Xiao J, Greenop KR, Almeida OP. Effects of physical activity on cognitive function in older adults at risk for Alzheimer disease:a randomized trial. JAMA. 2008;300(9):1027-37.
32. Scherder EJ, Bouma A, Steen AM. Effects of short-term transcutaneous electrical nerve stimulation on memory and affective behaviour in patients with probable Alzheimer's disease.

Behav Brain Res. 1995;67:211-9.
33. Miller LA, Spitznagel MB, Busko S, Potter V, Juvancic-Heltzel J, Istenes N, Glickman E, Gunstad J. Structured exercise does not stabilize cognitive function in individuals with mild cognitive impairment residing in a structured living facility. Int J Neurosci. 2011;121(4):218-23.
34. Scherder EJ, Bouma A, Steen LM. Effects of isolated transcutaneous electrical nerve stimulation on memory and affective behavior in patients with probable Alzheimer's disease. Biol Psychiatry. 1998;43:417-24.
35. Sun YZ, Zhu PY, Zhang M, Zhang Y. Clinical observation on Yuanluo Tongjin needling method for treatment of mild cognitive impairment. Zhongguo Zhen Jiu. 2007;27(11):810-2.
36. Wang W, Sawada M, Noriyama Y, Arita K, Ota T, Sadamatsu M, Kiyotou R, Hirai M, Kishimoto T. Tai chi exercise versus rehabilitation for the elderly with cerebral vascular disorder:a single-blinded randomized controlled trial. 2010;10(3):160-6.
37. Hulme C, Wright J, Crocker T, Oluboyede Y, House A. Non-pharmacological approaches for dementia that informal carers might try or access:a systematic review. Int J Geriatr Psychiatry. 2010;25:756-63.
38. 최성열, 김대현, 김상태, 김태헌, 강형원, 류영수. 痴呆에 대한 최신 실험적 연구 동향(2000년 이후 한의학 학술지를 중심으로). 동의신경정신과 학회지. 2008;19(1):125-46.
39. 김성진, 지선영. 『東醫寶鑑』<內景篇 身形門>의 醫療氣功學的 意義에 關한 考察. J. of Korean medical Gi-gong Academy. 2001;5:303-24.
40. 김종우. 마음을 치유하는 한의학 정신요법. 서울:학지사. 2006:71-5.