

# 알츠하이머병의 신경영상 기법을 이용한 침치료 임상연구: 문헌고찰

이동혁<sup>1#</sup> · 김주희<sup>2,4#</sup> · 권보인<sup>3,4\*</sup>

1 : 상지대학교 한의과대학, 2 : 상지대학교 한의과대학 침구의학교실, 3 : 상지대학교 한의과대학 병리학교실, 4 : 상지대학교 한의학연구소

## Clinical Studies of Acupuncture Treatment for Alzheimer's Disease Using Neuroimaging Method: A Review of Literature

Dong Hyuk Lee<sup>1#</sup>, Joo-Hee Kim<sup>2,4#</sup>, Bo-In Kwon<sup>3,4\*</sup>

1 : College of Korean Medicine, Sangji University,

2 : Department of Acupuncture and Moxibustion Medicine, College of Korean Medicine, Sangji University,

3 : Department of Pathology, College of Korean Medicine, Sangji University,

4 : Research Institute of Korean Medicine, Sangji University

The purpose of this article was to investigate the current state of studies on clinical trials of acupuncture treatment for Alzheimer's disease using neuroimaging method. We searched for clinical trials of acupuncture treatment for Alzheimer's disease(AD) and mild cognitive impairment(MCI) using neuroimaging method in the MEDLINE (Pubmed) database on March 18, 2020. Once the online search was finished, studies were selected manually by the inclusion criteria. Finally, we analyzed the characteristics of selected articles and reviewed the neural substrates of acupuncture treatment in AD. Total ten studies were included in this study. The most frequently applied modality for AD was functional MRI. The most frequently selected acupoints for AD were KI3, LR3 and LI4. One of studies showed that acupuncture treatment could improve the symptoms of MCI. Through the analysis, we demonstrated that neuroimaging method could capture the neural substrates associated with AD. Moreover, acupuncture may induce differential response according to the disease status. Finally, real acupuncture could produce more extensive activation/deactivation than sham acupuncture. We hope that neuroimaging method can contribute to the clinical research of acupuncture treatment for AD through large-scale RCT and diverse imaging modality.

keywords : Alzheimer's disease, Mild cognitive impairment, Acupuncture, Review, Neuroimaging

### 서 론

치매는 기억력, 수행기능, 시공간기능, 주의력, 언어기능 등의 여러 가지 인지기능이 저하되어 일상생활에 장애가 나타나는 상태로, 질환명이 아닌 여러 증상을 포함하는 증후군(syndrome)의 개념이다. 세부적으로는 알츠하이머 치매, 혈관성 치매, 루이소체 치매 등의 질환으로 구분될 수 있으며, 각각의 질병은 임상적 특징 및 병리학적 소견에서 약간의 차이를 보인다. 그 중 알츠하이머병(Alzheimer's disease, AD)은 전 세계에서 가장 흔한 퇴행성 뇌질환으로 전체 치매의 60-70% 정도를 차지한다<sup>1)</sup>.

치매는 아직까지 질병을 치료할 수 있는 치료제가 없기 때문에 증상을 개선하고, 질병의 진행을 최대한 늦추는 방향으로 환자의 치

료가 이루어지고 있다. 또한 치료 못지 않게 질병의 예방 및 질병의 위험군을 관리하는 것도 중요한 의미를 지닌다. 경도인지 장애(Mild cognitive impairment, MCI)는 인지기능의 저하가 있지만, 일상 및 사회생활의 유지가 비교적 가능한 단계이다. 논문에 따르면, 기억상실형 경도인지장애의 치매 전환율은 10-15% 정도로서, 정상인의 1-2% 에 비해 상당히 높은 확률을 가진다<sup>2)</sup>. 그러므로 경도인지 장애는 치매의 전 단계로서 매우 중요한 의미를 가진다.

치매의 치료 및 예방을 위해 한의학을 비롯한 다양한 보완대체 요법에서도 연구가 활발히 이루어지고 있다. 그 중에서 침치료(Acupuncture treatment)는 이전부터 중풍(中風), 파킨슨병을 비롯한 다양한 뇌질환에 활용되어 왔으며, 치매와 관련해서도 여러 가지 연구가 이루어지고 있다. 다만, 임상에서 침치료의 작용 기전

\* Corresponding author

Bo-In Kwon, Department of Pathology, College of Korean Medicine, Sangji University, 83 Sangjidae-gil, Wonju-si, Gangwon-do 26339, Republic of Korea

E-mail : kbi34812@sangji.ac.kr ·Tel : +82-33-730-0662

Received : 2020/03/30 ·Revised : 2020/06/16 ·Accepted : 2020/07/31

© The Society of Pathology in Korean Medicine, The Physiological Society of Korean Medicine

pISSN 1738-7698 eISSN 2288-2529 <http://dx.doi.org/10.15188/kjopp.2020.10.34.5.222>

Available online at <https://kmpath.jams.or.kr> & <http://jppkm.org>

# Both authors contributed equally to this work

(mechanism)이 무엇인지에 대한 체계적 연구는 상대적으로 아직 부족한 실정이며, 최근 이를 규명하기 위한 방법 중의 하나로 신경영상기법이 조금씩 활용되고 있다. 신경영상이란 뇌의 구조와 기능을 영상화하는 여러 가지 기법들을 총칭하는 말로서 뇌의 구조를 보는 영상에는 Magnetic Resonance Imaging(MRI), Diffusion Tensor Imaging(DTI) 등이 있고, 뇌의 기능을 보는 영상에는 Functional MRI(fMRI), Perfusion MRI, Positron Emission Tomography(PET), Single Photon Emission Computed Tomography(SPECT) 등이 있다.

향후 신경영상 기법을 이용하여 알츠하이머 치매에 대한 침치료 또는 한의학적 치료의 효과를 규명하기 위해서는 우선 지금까지 이루어진 연구에 대한 현황 조사 및 고찰이 필요할 것으로 생각된다. 이에 저자는 본 논문에서 데이터베이스를 이용하여 현재까지 이루어진 신경영상 기법을 활용한 알츠하이머 치매 및 경도인지장애에 대한 침치료 임상논문을 조사 및 고찰하여 향후 침 관련 중개 연구의 기초적인 참고자료로 제시하고자 한다.

## 연구대상 및 방법

### 1. 문헌 연구 대상

2020년 3월 18일에 NCBI(National Center for Biotechnology Information)에서 제공하는 대표적인 서지정보 database인 Pubmed(<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>)를 사용하여 체계적인 검색을 시행하였다. 주요 검색어는 'Alzheimer's disease', 'Mild cognitive impairment', 'Acupuncture', 'neuroimaging' 등을 keyword로 조합하여 사용하였으며, 이후 각 신경영상 기법을 구체적으로 검색하기 위해 'Neuroimaging' 대신에 세부적으로 'PET', 'SPECT', 'MRI', 'DTI'의 keyword를 이용하여 확인하였고, 또한 검색된 원문의 참고문헌 및 관련된 원문 역시 필요시 수기 검색을 추가 시행하였다.

### 2. 연구 방법

2명의 저자(이 및 김)가 독립적으로 검색된 대상 문헌들을 검토하고, 일차적으로 검색된 논문 중에서 다음과 같은 선정기준에 따라 평가하여 분석할 논문을 최종적으로 선정하였다. 선정기준은 다음과 같았다.

- 1) 알츠하이머병 또는 경도인지장애에 대한 침치료 연구
- 2) 사람을 대상으로 하는 임상연구
- 3) 신경영상 기법을 이용한 연구 : 신경영상 기법 - 직간접적으로 뇌의 구조와 기능을 영상화하는 기법을 총칭하며, 크게 구조적 신경영상기법과 기능적 신경영상 기법으로 나눌 수 있다. 구조적 영상에는 Magnetic Resonance Imaging(MRI), Diffusion Tensor Imaging(DTI), 기능적 영상에는 functional MRI(fMRI), Positron Emission Tomography(PET), Single Photon Emission Computed Tomography(SPECT)를 포함하였다.

다음으로 선정된 임상 논문의 일반적 특성(저자, 게재 저널, 게재년도)과 함께 다음과 같은 특징들을 분석하고자 하였다.

- 1) 신경영상 기법의 종류(Modality)

- 2) 경혈점(Acupoints)
- 3) 연구 설계: Randomized Controlled Trial(RCT) 여부, 피험자수, 침치료 설계
- 4) 임상적인 측정지표(Clinical outcome measurement)
- 5) 신경영상적 분석방법(Neuroimaging index in analysis)

## 결 과

### 1. 연구 논문의 선정

처음에 'Alzheimer's disease', 'Acupuncture', 'neuroimaging'으로 검색하여 5개의 논문이 기준에 부합하였고, 'Alzheimer's disease', 'Acupuncture', 'MRI'로 검색한 결과 추가적으로 3개의 논문이 선정되었다. 'Alzheimer's disease', 'Acupuncture', 'PET'으로 검색한 결과 12개 논문이 나왔지만 모두 이전 논문과 중복되거나 선정기준에 맞지 않았다. 'Mild cognitive impairment', 'Acupuncture', 'neuroimaging'으로 검색결과 7개 논문이 검색되었으나 중복된 논문 또는 선정기준에 맞지 않았으며, 'Mild cognitive impairment', 'Acupuncture', 'MRI'로 검색하여 2개의 논문을 추가로 포함시켰다. 'Mild cognitive impairment', 'Acupuncture', 'PET'은 기준에 맞는 논문이 없었고, 그밖에 'SPECT'나 'DTI'를 검색어로 이용하면 논문 검색이 되지 않았다. 결과적으로 총 10개의 논문을 대상 논문으로 선정하였다(Fig. 1).

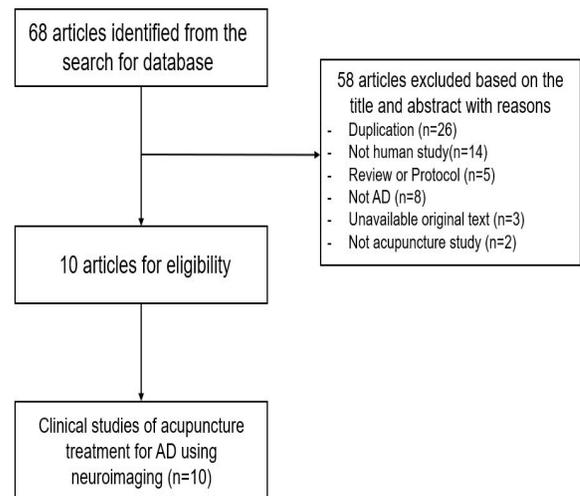


Fig. 1. Flow chart of the study selection process.

### 2. 분석 논문의 일반적 특성

각 논문의 저자 및 게재년도, 저널이름, 출판국가, 처치방법, 대조군, 피험자수, 사용한 영상기법 등을 정리하였다(Table 1). 논문 10편은 모두 중국에서 시행된 연구였으며, 사용된 영상기법은 모두 기능적 자기공명영상(fMRI)이었다. 논문의 게재년도는 2012년에 2편, 2014년에 4편, 2015년에 1편, 2017년에 1편, 2018년에 2편의 논문이 있었다. 게재된 저널은 'Plos One'이 4편으로 가장 많았다.

Table 1. Characteristics of the Studies using Neuroimaging

Author(Year)	Journal	Modality	Intervention	Control	Subjects	Country
Wang(2012) <sup>3)</sup>	Plos One	fMRI	Acu	X	14 AD, 14 HC, 8 MCI	China
Feng(2012) <sup>4)</sup>	Magn Reson Imaging	fMRI	Acu	Superficial Acu	12 MCI, 12 HC	China
Wang(2014) <sup>5)</sup>	Plos One	fMRI	Acu	X	14 AD, 14 HC	China
Liang(2014) <sup>6)</sup>	Am J Alzheimers Dis other Demen	fMRI	Acu	X	14 AD, 14 HC	China
Chen(2014) <sup>7)</sup>	Neural Regen Res	fMRI	Acu	X	12 MCI, 12 HC	China
Liu(2014) <sup>8)</sup>	Plos One	fMRI	Acu	X	12 MCI, 12 HC	China
Jia(2015) <sup>9)</sup>	ECAM	fMRI	Acu	Sham	8 MCI, 15 HC	China
Tan(2017) <sup>10)</sup>	Neural Regen Res	fMRI	Acu	Sham	32 MCI	China
Zheng(2018) <sup>11)</sup>	Plos One	fMRI	Acu	X	14 AD, 14 HC	China
Shan(2018) <sup>12)</sup>	ECAM	fMRI	Acu	Sham	21 AD, 14 MCI, 14 HC	China

Acu: acupuncture; Sham: sham acupuncture; AD: Alzheimer's disease; MCI: Mild cognitive impairment; HC: Healthy controls, fMRI: functional Magnetic Resonance Imaging

### 3. 경혈점 빈도 분석

10편의 임상연구에서 사용된 경혈점(Acupoints)을 정리해보았다(Table 2). 太衝穴(LR3)이 10편 중 6편의 논문에서 사용이 되었으며, 合谷穴(LI4), 太谿穴(KI3)이 5편에서 사용되었다. 이외에 四神聰(EX-HN1), 印堂(EX-HN3), 內關(PC6), 豐隆(ST40)穴이 한번씩 사용되었다. 연구에서 단독으로 쓰인 혈자리는 太谿穴이 유일하였고(4편), 나머지는 혈자리의 조합으로 사용되었는데, 太衝-合谷(四關穴)이 5번, 나머지는 '調神益智' 침법의 의미로 사용되었다.

Table 2. Acupoints of the Studies using Neuroimaging

Author(Year)	Acupoints
Wang(2012) <sup>3)</sup>	Taichong(LR3)/ Hegu(LI4)
Feng(2012) <sup>4)</sup>	Taixi(KI3)
Wang(2014) <sup>5)</sup>	Taichong(LR3)/ Hegu(LI4)
Liang(2014) <sup>6)</sup>	Taichong(LR3)/ Hegu(LI4)
Chen(2014) <sup>7)</sup>	Taixi(KI3)
Liu(2014) <sup>8)</sup>	Taixi(KI3)
Jia(2015) <sup>9)</sup>	Taixi(KI3)
Tan(2017) <sup>10)</sup>	Tiaoshen Yizhi(調神益智): Sishencong(EX-HN1), Yintang(EX-HN3), Neiguan(PC6), Taixi(KI3), Fenglong(ST40), Taichong(LR3)
Zheng(2018) <sup>11)</sup>	Taichong(LR3)/ Hegu(LI4)
Shan(2018) <sup>12)</sup>	Taichong(LR3)/ Hegu(LI4)

### 4. 대조군 및 연구 설계 분석

10편의 논문 중 RCT 연구는 2편<sup>10,12)</sup>, non-RCT 연구 2편<sup>4,9)</sup>, case series 연구 6편<sup>3,5,6,7,8,11)</sup>이었다. 대조군 연구 중에서 sham 침치료를 사용한 연구가 3편<sup>9,10,12)</sup>이었으며, sham 침은 본래 혈위 기준 10-25mm 근처의 비경혈점(non-acupoint)에 자침하는 것이었고, 다른 device를 활용하지는 않았다. 대조군을 사용한 나머지 1편의 연구<sup>4)</sup>는 1-2cm 깊이로 자침하는 Deep acupuncture(DA)군을 실험군으로 하고, 동일 경혈에 1-2mm 깊이로 淺刺하는(superficial acupuncture) 최소침(minimal acupuncture)을 대조군으로 사용하였다. 모든 논문에서 치료군의 처치법(intervention)은 단독 침치료(Manual acupuncture)였고, 전침과 같은 device의 사용은 없었다. 침치료의 수기법에 대한 언급은 특별한 언급이 없었던 경우, 1분에 60회<sup>8,12)</sup> 또는 120회<sup>7,9,10)</sup>로 manipulation하는 경우가 있었으며, 자침의 깊이는 언급이 없었던 경우, 1.2cm<sup>7)</sup>, 1-2cm<sup>8)</sup>, 1.5cm<sup>10)</sup> 또는 2cm<sup>9,12)</sup>로 언급된 경우가 있었다. 침치료의 득기감(deqi sensation)을 확인한 연구는 3편<sup>4,7,8)</sup>이었으며, 0-10 사이의 self rating을 통해 득기감을 평가하였다.

침치료의 횟수나 침치료의 기간과 같은 연구 설계는 논문의 목

적에 따라 구분될 수 있었는데, 크게는 침자극 이후의 즉각적인 반응(immediate response)을 측정하고자 하는 경우와 장기적인 침치료의 효과(long-term effect)를 측정하고자 하는 경우로 구분 가능하다고 보았다(Table 3). 10편 중 9편의 경우에는 침자극 이후의 즉각적인 효과를 측정하고자 하여, 침치료는 1회성에 그쳤고, 3분 정도의 유침시간을 가졌다. 반면, 나머지 1편의 경우<sup>10)</sup>에는 비교적 장기적인 침치료 이후의 변화를 측정하고자 하여 4주동안 1주에 5회, 총 20회의 침치료를 제공하고 baseline과 치료종료 후의 변화를 일차평가변수로 측정하였다.

### 5. 임상적 지표, 신경영상적 분석방법과 침치료의 결과

각 논문에서 분석하고자 했던 임상 지표들과 분석에 사용한 신경영상적 방법, 그리고 침치료로 인한 결과들을 간명하게 제시하였다(Table 3, Table 4). 우선 Wang(2012)<sup>3)</sup>의 논문에서는 fMRI의 휴지기 산소준위 의존성(Blood oxygen level dependent, BOLD) 신호를 이용하여 AD와 MCI 군의 뇌 활성화 패턴이 정상군과 다를 것을 보여주고, 침치료 동안 이전에 손상된 뇌기능과 연관된 부위에서 활성화가 나타나는 것을 확인하였다. 또한 침치료 이후의 휴지기에서도 기억(Memory)과 의식(Cognition)과 밀접한 연관이 있는 측두엽, 전두엽(frontal or temporal lobe)에서 정상군 대비 뇌 활성화의 변화를 보였다. Feng(2012)<sup>4)</sup>의 논문에서는 뇌 네트워크 연결성(connectivity)을 이용하여 MCI 군에서 침치료 이후에, 질병과 관련된 결손 영역과 연관된 기능적 연결성(functional connectivity)의 유의한 변화가 있으며, 기억력 관련 뇌영역(hippocampus, amygdala, insula)의 증가된 연결성이 침의 치료적 효과와 연관될 수 있음을 제시하였다. 또한 SA(superficial acupuncture)군보다 DA(Deep acupuncture)군에서 기억력과 관련된 영역간의 연결성 강화가 더욱 뚜렷하게 나타나서 자침 깊이에 따른 뇌의 반응성 차이를 보여주었다.

Wang(2014)<sup>5)</sup>의 논문에서는 AD에서 중요한 손상부위 중 하나인 해마(Hippocampus)의 기능적 연결성을 측정하였는데, AD군에서 전두엽(frontal region)과 hippocampus, 가쪽 측두엽(lateral temporal region)과 hippocampus의 기능적 연결성이 침치료 이후에 증가하는 것을 확인하였다. Liang(2014)<sup>6)</sup>의 논문에서는 독립 성분 분석(Independent Component Analysis, ICA)를 통해 뇌의 중요한 휴지기 네트워크 중에 하나인 Default mode network(DMN)을 추출한 다음, baseline에서 AD와 정상군에서 차이가 나는 DMN connectivity 영역을 관심영역(Region of

Interest, ROI)으로 하여 침치료 전후에 비교하였을 때 침치료 후에 DMN connectivity가 향상되었음을 확인하였고, AD군에서 중간 측두엽(middle temporal gyrus)의 connectivity 변화가 인지 기능 점수와 유의한 상관관계가 있음을 밝혔다. Chen(2014)<sup>7)</sup>의 연구에서는 침자극이 정상군 대비 MCI 군에서 인지기능과 연관된 영역의 활성화를 좀 더 유도함을 보여주었고, Liu(2014)<sup>8)</sup>의 연구는 국소적 동질성(ReHo) 지표를 이용하여 MCI에서 정상군과 비교하여 기억력의 저장과 회상에 관여하는 영역에서 신호차이를 보이며, 침치료가 손상된 영역의 지역적 연결성을 강화시킬 수 있음을 시사하였다. Jia(2015)<sup>9)</sup>의 연구에서는 BOLD 신호를 이용하여 뇌의 내재적 활동성(intrinsic activity)을 측정하는 방법 중에 하나인 저-주

파수 파동 크기(amplitude of low-frequency fluctuation, ALFF)를 계산하여 진짜 침이 MCI에서 정상군과 다른 영역의 ALFF 변화를 유발하며, 이런 패턴이 sham 침과도 다르다는 것을 밝혔다.

Tan(2017)<sup>10)</sup>의 연구는 10개 논문 중 유일하게 침의 비교적 장기적인 효과를 신경영상적으로 분석한 논문으로, MCI 환자를 대상으로 진짜 침치료군에서 sham 침군에 비해 유의한 인지기능 점수의 향상이 있었으며, 침치료군에서 인지기능과 관련된 부위(insula, dorsolateral Prefrontal cortex(dlPFC), hippocampus, anterior cingulate cortex(ACC)) 사이의 연결성이 증가한 반면, sham 침치료군에서는 뇌영역간의 연결성이 약해져 있었다고 확인하였다. Zheng(2018)<sup>11)</sup>의 연구에서는 MCI가 아닌 AD군과 정상군에서

Table 3. Features of intervention and clinical index on the Studies using Neuroimaging

Author(Year)	Number of Intervention or Duration	Clinical index	long-term changes in clinical index
Wang(2012) <sup>3)</sup>	Immediate response after acupuncture (3 minutes)	MMSE, AVLT, CDR	NA (not measured after the intervention)
Feng(2012) <sup>4)</sup>	Immediate response after acupuncture (3 minutes)	MMSE, CDR	NA (not measured after the intervention)
Wang(2014) <sup>5)</sup>	Immediate response after acupuncture (3 minutes)	MMSE, AVLT, CDR	NA (not measured after the intervention)
Liang(2014) <sup>6)</sup>	Immediate response after acupuncture (3 minutes)	MMSE, AVLT, CDR, MoCA	NA (not measured after the intervention)
Chen(2014) <sup>7)</sup>	Immediate response after acupuncture (3 minutes)	MMSE, CDR	NA (not measured after the intervention)
Liu(2014) <sup>8)</sup>	Immediate response after acupuncture (3 minutes)	MMSE, CDR	NA (not measured after the intervention)
Jia(2015) <sup>9)</sup>	Immediate response after acupuncture(NA)	MMSE, ADAS-cog	NA (not measured after the intervention)
Tan(2017) <sup>10)</sup>	4 weeks(5 times/week)(NA)	MMSE, MoCA, digit-symbol test, digit-span test, ADAS-cog	Improved scores in all cognitive tests only in the acupuncture group
Zheng(2018) <sup>11)</sup>	Immediate response after acupuncture (3 minutes)	MMSE, AVLT, CDR, MoCA	NA (not measured after the intervention)
Shan(2018) <sup>12)</sup>	Immediate response after acupuncture (3 minutes)	MMSE, AVLT, CDR	NA (not measured after the intervention)

MMSE: Mini-Mental Status Examination; AVLT: Auditory-Verbal Learning test; CDR: Clinical Dementia Rating; MoCA: Montreal Cognitive Assessment; ADAS-cog: Alzheimer's Disease Assessment Scale-Cognitive subscale

Table 4. Neuroimaging index in analysis and the results of acupuncture treatment

Author (Year)	Neuroimaging index in analysis	Results of Acupuncture treatment
Wang (2012) <sup>3)</sup>	Brain activation (BOLD signal)	During acupuncture, AD and MCI showed activation in regions consistent with impaired brain function. For the resting state after acupuncture, AD and MCI showed several increased or decreased regions involved in the temporal or frontal lobe, which is closely related to the memory function.
Feng (2012) <sup>4)</sup>	Whole Brain network connectivity	Significant changes in the functional connectivity related with the abnormal regions such as the temporal regions (important for memory encoding and retrieving) following acupuncture in MCI. Deep acupuncture could enhance the correlations related with these regions compared to superficial acupuncture.
Wang (2014) <sup>5)</sup>	Hippocampal functional connectivity	Multiple regions show disrupted connectivity in the hippocampus in AD(mostly in, hippocampal-cortical memory system). Hippocampal connectivity with the frontal and lateral temporal regions in AD showed enhancement after acupuncture.
Liang (2014) <sup>6)</sup>	Default Mode Network connectivity (by Independent Component Analysis)	Acupuncture could improve neuronal activities of cognitive-related regions including the medial frontal gyrus, inferior temporal gyrus, and PCC, which are components of the DMN. The acupuncture effect at the right middle temporal gyrus(MTG) was positively correlated with MMSE and MoCA score.
Chen (2014) <sup>7)</sup>	Brain activation (BOLD signal)	Brain activation was found in many regions after acupuncture at Taixi in both MCI and healthy controls. These regions include bilateral anterior cingulate, left medial frontal, left cuneus, middle frontal, lingual gyrus, right middle frontal, bilateral inferior frontal, left superior frontal, right cuneus, superior temporal, BA 19, 10, 11, 32, 6 and 19.
Liu (2014) <sup>8)</sup>	Regional Homogeneity (ReHo)	In resting state, ReHo values showed significant difference within the regions related to memory encoding and retrieving in MCI. Acupuncture may enhance the regional connectivity of the abnormal brain regions in MCI. Several regions of DMN showed different ReHo values between MCI and HC during the post acupuncture resting state.
Jia (2015) <sup>9)</sup>	Amplitude of Low-frequency fluctuations (ALFF)	Acupuncture at the real acupoint induced ALFF change of different brain regions in MCI from those shown in the healthy controls. Acupuncture at the sham acupoint in MCI activated the different brain regions from those in health controls.
Tan (2017) <sup>10)</sup>	Connectivity pattern of the resting state brain networks	Connectivities between cognition-related regions such as the insula, dlPFC, hippocampus, thalamus, and ACC increased after acupuncture in acupuncture group. The insula, dlPFC, hippocampus acted as central brain hubs. The connections between brain regions were dispersed and non-cohesive in sham group.
Zheng (2018) <sup>11)</sup>	ALFF and seed-based functional connectivity	Multiple regions showed altered ALFF in AD(Frontal, cingulate, hippocampus). Several of above regions showed altered ALFF after acupuncture in AD. Finally, hippocampal connectivity with the precentral gyrus showed enhancement after acupuncture in AD. Significant correlation between MMSE, MoCA and the ALFF values.
Shan (2018) <sup>12)</sup>	Brain activation (BOLD signal)	Real acupuncture stimulation could produce more extensive activated as well as deactivated brain changes than sham acupuncture. AD and MCI could present more specific increased activities in cognition-related brain areas than healthy group.

BOLD signal: Blood-oxygen level dependent signal

ALFF의 값을 계산하여 AD군에서 ALFF가 변화된 영역을 확인하고(일부 측두엽, 전두엽영역, cingulate cortex, hippocampus), 그 영역의 ALFF값이 침치료 전후에 변화함을 보여주었다. 그리고 ALFF가 변화된 영역을 seed로 잡고 영역간의 연결성 변화를 침치료 전후에 확인하여 우측 hippocampus와 좌측 precentral gyrus의 연결성이 침치료 후에 증가되었음을 확인하였다. Shan(2018)<sup>12)</sup>의 연구에서는 AD와 MCI에서 진짜 침치료군이 sham 침치료군에 비해 좀 더 광범위한 영역의 활성화와 비활성화가 나타났으며, 질병군과 정상군의 비교에서는 AD와 MCI군에서 침치료를 인해 인지 기능 연관 영역에 좀 더 국한된(specific) 활성화가 나타났다고 보고하였다. 이를 통해 침치료의 neuronal specificity에 대해 간접적으로 제시하였다.

## 고 찰

치매는 제반 인지기능의 저하로 일상생활에 장애가 나타나는 상태로, 알츠하이머병, 혈관성 치매, 루이소체 치매 등의 세부 질환으로 진단될 수 있다. 알츠하이머병은 전체 치매의 60-70%를 차지하며 단일 질환으로서 퇴행성 뇌질환 중 가장 많은 비율을 차지한다. 알츠하이머병은 병리학적 관점에서 세포내(intracellular) 타우 단백질(tau protein)이 비정상적으로 뭉친 신경세포섬유 매듭(neurofibrillary tangle)과 세포외(extracellular) 아밀로이드 단백질(amyloid)의 침착을 그 주요 소견으로 한다. 알츠하이머병의 주된 이론 중의 하나인 'Amyloid cascade theory'에 따르면 비정상적인 단백질의 침착 이후에는 신경세포의 퇴화(neuronal degeneration)가 발생하여 신경세포의 대사저하(hypometabolism), 대뇌피질의 두께 감소(cortical atrophy)가 발생하면서 마침내는 인지기능의 저하(cognitive decline)가 유발되는 것이다<sup>13)</sup>.

경도인지장애는 인지기능의 저하가 있지만, 일상생활의 기능까지는 문제가 없는 상태로 치매의 전 단계로서 중요한 의미를 가지며, 최근에는 아밀로이드 양성 경도인지 장애와 알츠하이머 치매환자를 '알츠하이머 스펙트럼(Alzheimer's disease spectrum)'으로 분류하여 같은 병리를 가진 질환의 연장선상에서 바라보고 있다.

신경영상이란 다양한 방식으로 뇌를 구조적, 기능적, 분자적 수준에서 영상화하는 기법을 말하며, 구조적 영상에는 물분자의 확산 성질을 이용하여 백색질의 섬유다발을 영상화하는 DTI, 핵자기 공명 원리를 이용한 MRI 등이 있고, 기능적 영상에는 뇌혈류 변화에 따른 신경세포의 활성을 측정하는 fMRI, 뇌혈류 정도를 확인하는 SPECT나 관류 영상, 뇌내 포도당 대사 정도를 측정하는 Fluorodeoxyglucose(FDG)-PET 등이 해당되며, 아밀로이드나 타우 단백질의 응집 정도를 측정하는 amyloid, tau PET도 신경영상에 포함된다. 신경영상 기법은 알츠하이머 치매<sup>14)</sup>, 우울증<sup>15)</sup>, 정신분열병<sup>16)</sup>, 파킨슨병<sup>17)</sup> 등 다양한 질환에서 질병의 특성파악과 진단 또는 예후에 영향을 주는 생체지표로서 활발히 연구되고 있다.

치매는 현재 증상을 조절하고, 질병의 진행을 최대한 늦추는 방향으로 환자의 관리가 이루어지고 있고, 치료 못지않게 질병의 조기 진단 및 예방을 위한 위험군의 관리가 중시되고 있다. 치매의 치료 및 예방을 위해 conventional medicine 이외에도 각종 보완

대체요법에서도 연구가 활발히 이루어지고 있으며, 그 중 침치료는 이전부터 각 종 뇌질환과 정신질환에 사용되어 왔고, 오랜 기간 그 안전성 또한 입증되었으므로 치매치료에 있어서 유용성이 있고, 잠재적인 역할이 기대된다. 다만 임상에서 침치료의 작용 기전에 대한 체계적인 연구가 상대적으로 아직 부족한 실정이다. 이에 앞서 설명한 신경영상 기법이 침치료의 기전을 밝히는데 유용한 도구가 될 수 있으며, 이 논문에서는 현재까지 알츠하이머병 및 경도인지장애 환자와 관련된 침치료 임상연구 중에서 신경영상 기법을 이용한 연구들의 현황을 조사 및 고찰해보았다.

최종적으로 선정된 10편의 논문에서 사용된 혈자리를 보면, 단독으로 사용된 穴位로서는 太谿(KI3)가, 혈자리의 조합으로서는 太衝(LR3), 合谷(LI4)이 많이 사용되었다. 太谿는 足少陰腎經의 原穴로서 한의학적으로 腦 또는 骨髓과 腎의 관련성에서 기인한 것으로 생각된다. 실제 太谿를 활용한 논문에서도 인지기능과 한의학적인 腎의 연관성에 대해 이야기하였고, 太谿를 인지장애에 임상적으로 사용하는 주된 혈자리 중 하나로 언급하였다. 合谷, 太衝穴은 四關穴을 구성하는 혈자리로서 전신의 陰陽과 氣血을 조절하는 의미로 사용되었다. 실제 임상에서 인지장애에 사용되는 혈자리는 위에 언급한 혈자리 이외에도 百會(GV20, 督脈), 四神聰(EX-HN1) 등의 두면부 혈자리, 神門(HT7), 足三里(ST36), 內關(PC6) 등이 치매의 장부병리학적 원인에 따라 사용되지만, 치매환자를 대상으로 신경영상적 기법을 이용하여 실험적으로 검증된 연구는 아직 많지 않다고 보여진다. 두면부 혈위의 경우에는 아무래도 영상촬영의 기술적인 이유로 임상연구가 쉽지 않고, 神門, 足三里, 內關 등의 경우는 치매환자가 아닌 정상인을 대상으로 주로 신경영상 연구가 진행되었다. 또한 調神益智 시키는 침법으로서 四神聰, 印堂, 內關 등을 포함한 여러 가지 혈자리의 조합이 사용되었다. 향후 우리나라에서도 사암침법이나, 체침의 혈자리 조합을 활용한 연구도 활용할 수 있을 것이다.

포함된 연구들에서 활용된 신경영상기법은 fMRI만 사용이 되었음을 확인할 수 있었다. 연구들 중의 대부분이 장기적인 침치료의 효과보다는 침자극 이후의 즉시적인 효과를 보고자 하였는데, 그런 경우 구조적 영상보다는 기능적 영상이 더 적합하고, fMRI가 신경세포의 즉시적인 활성화 양상을 분석하기에 적합하며, 시공간적 해상도(temporal and spatial resolution) 또한 양호하기에 침 관련 임상 연구에 많이 사용된 것으로 보인다. 다만 향후 좀더 장기적인 침치료의 효과를 신경영상학적 관점에서 연구한다면 FDG-PET 등 다양한 modality를 활용할 필요가 있다.

선정된 연구들을 고찰해보면, 우선 fMRI의 BOLD 신호의 1차적인 패턴<sup>3,12)</sup>이나, BOLD 신호를 활용한 2차적인 지표(ReHo<sup>8)</sup>, ALFF<sup>9,11)</sup>, Connectivity<sup>4-6,10,11)</sup>의 패턴을 이용하여 AD와 MCI 군에서 정상군과 다른 활성화 양상을 보임을 확인하였다. 그러한 패턴은 전두엽, 측두엽, 또는 hippocampus, insula, DMN, ACC 등과 같은 인지기능 또는 기억력과 연관된 영역이었다. 그리고 두 번째로는 침자극이 질병군과 정상군에서 질적으로 다른 신경영상적 반응을 유발하는지를 확인하였다. 그 결과 침자극은 MCI군에서 정상군보다 측두엽과 연관된 연결성을 더욱 증가시키고<sup>4)</sup>, AD군에서 정상군보다 DMN의 연결성을 더욱 유의하게 조절하였으며<sup>6)</sup>, MCI

군에서 정상군보다 인지기능과 연관된 영역의 활성화를 더욱 증가시켰다<sup>7)</sup>. 또한 침을 맞는 동안과 침을 맞은 후 안정 상태에서 MCI와 정상군의 ReHo 값의 변화를 통해서 MCI군에서는 침을 맞고 DMN 영역의 하나인 Precuneus와 cingulate cortex의 활성이 증가하였는데, 정상군에서는 전두엽 영역, precentral 영역의 활성이 증가하는 패턴의 차이가 있음을 확인하였다<sup>8)</sup>. 마지막으로, 진짜 침치료와 sham 침치료의 활성화 양상의 차이를 조사하였다. 진짜 침치료는 주로 질병군에서 이미 결손된 부위의 활성화를 증가시키는 양상을 보였으며, DA군은 SA군에 비해서 손상된 측두엽 영역의 기능적 연결성을 더 확실하게 증가시킨다거나<sup>4)</sup>, 질병군에서 sham 침보다 더욱 광범위한 활성화/비활성화 양상을 보인다는 결과가 있었고<sup>12)</sup>, 침치료의 장기적인 효과를 보인 연구에서는 진짜 침치료군 만이 실제 인지기능 점수의 호전을 보이면서, 인지기능과 연관된 영역 간의 연결성이 더욱 강화된 결과가 나타났다<sup>10)</sup>. 이를 통해서 본 논문들은 진짜 침이 가짜 침과는 다른 양상으로 뇌의 활성화를 조절(modulation) 함을 보이고자 하였다.

물론 신경영상의 활용에도 여러 가지 제한점들이 존재한다. 주로 환자의 증상과 뇌상태의 상관관계(correlation)에 대한 정보만을 알 수 있기 때문에, 침치료가 알츠하이머의 병리(AD pathogenesis)에 주는 직접적인 인과관계(causality)를 규명하기 위해서는 실험연구가 필요하며, 신경영상의 특성상 의미 있는 신호(signal)와 잡음(noise)을 질적으로 잘 구분해야 신뢰할 수 있는 결과를 도출할 수 있을 것이다. 또한 분석된 연구들의 통계학적인 유의미성(significance)를 보면 신경영상 연구는 다중비교의 문제(Multiple comparison)를 엄격하게 correction하는 것이 필요한데 본 연구의 일부 결과에서 통계적인 유의성의 엄격성에서 아쉬운 측면이 있었다.

향후 좀 더 체계적인 연구를 위해서 몇 가지 개선점들을 생각해 보자면, 우선 침치료로 인한 뇌의 활성화 조절이 좀 더 의미 있기 위해서는, 침치료를 통해 임상적인 증상의 개선이 이루어짐을 보여주고, 그러한 임상적 증상의 개선과 상관성이 있는 영역의 영상적 패턴을 규명하는 것이 침치료의 작용 기전을 밝히는데 중요할 것으로 생각된다. 하지만 포함된 논문들이 대부분 침자극의 즉시적 효과와 관련된 것이어서 임상지표의 전후 비교데이터가 없었다. 두 번째로, 단순 침자극 이외에도 전침(Electro-acupuncture)이나 실제 임상적 측면을 반영한 침법(침치료의 조합이나 다른 침법)을 활용한 신경영상분야 임상연구가 필요할 것으로 사료된다. 특히 우리나라에서는 百會, 四神聰, 大椎, 風池와 같은 두면부 혈자리와 心腎과의 연관성을 고려하여 膻中, 關元, 神門 등의 혈자리, 痰과의 연관성으로 太白, 足三里, 豐隆 등의 혈자리를 많이 활용하는데 현재까지 대부분 중국에서 수행된 임상연구에서 활용한 방법과는 어느정도 괴리가 있을 것으로 생각된다. 치매의 실험연구에서는 전침<sup>18,19)</sup>을 이용한 연구가 비교적 활발하나, 신경영상을 활용한 임상연구에서는 아직 크게 활용되지 못하는 상태로 보인다. 전침이나 침치료 방식에 따른 뇌의 활성화 패턴에도 특정한 차이가 있을 것이며(Acupoint specificity), 그런 차이가 임상적 효과의 차이를 만들어내는 요소 중 하나일 수 있다. 세 번째로, 대부분 한 군당 10명 내외의 적은 피험자로 이루어진 연구였기에 충분한 수의 피험자를

구성해야 하며, RCT 연구의 개수가 적으므로 향후 대규모의 RCT 연구가 필요할 것으로 생각된다. 마지막으로 알츠하이머 치매 연구에서 연구 대상의 선정 문제이다. 기존에는 임상 증상에 따라서 치매와 경도인지 장애 등으로 선별하였지만, 최근에는 아밀로이드 marker를 확인하여 아밀로이드 양성인 경우만을 알츠하이머 치매로 보고 있다. 이런 상황에서 기존의 임상증상에 따른 분류만을 고수한다면, 선정된 피험자들 안에 알츠하이머 치매 외에도 병리적으로 이질적인 치매군이 포함될 수 있다(mixed type, 혈관성 치매, 루이소체 치매 등). 그러므로 한의학 분야에서도 장기적으로 이런 병리학적 구분을 연구에 적용하여야 순수한 의미의 알츠하이머병을 대상으로 선정하여 좀 더 일관된 결과를 얻고 결과를 해석하는데 도움이 될 것이다.

## 결 론

본 연구는 신경영상기법을 활용한 알츠하이머병에 대한 침치료 임상 연구의 동향을 알아보기 위해 데이터베이스 검색을 통해 수집한 10개의 논문을 분석하였다. 그 결과 사용한 modality는 fMRI를 모두 이용하였고, 사용한 혈자리는 太衝(LR3), 合谷(LI4), 太谿(KI3)를 많이 이용하였다. 신경영상 연구를 통해 알츠하이머 치매 및 경도인지장애 환자에서 치매와 연관된 신경학적 기질을 확인할 수 있었다. 또한 침치료는 정상군과 환자군에서 질적으로 다른 신경적 반응을 유도할 수 있는 것으로 나타났다. 진짜 침은 가짜 침치료와는 다르게 임상증상을 호전시켰고, 기억 또는 인지와 관련된 결손 부위의 활성화를 유도하여 가짜 침치료와는 다른 양상으로 뇌의 활성화를 조절한다는 것을 확인할 수 있었다. 향후 좀 더 많은 피험자와 대규모 RCT, 다양한 침치료 방식 및 신경영상 기법을 이용하여 알츠하이머병에 대한 침치료의 효과를 규명하기를 기대한다.

## Acknowledgement

본 연구는 2018년 상지대학교 교내연구비 지원을 받아 수행된 연구임.

## References

1. Lee AY. Vascular Dementia. Chonnam Med J. 2011;47(2):66-71.
2. Bruscoli M, Lovestone S. Is MCI really just early dementia? A systematic review of conversion studies. Int Psychogeriatr. 2004;16(2):129-40.
3. Wang Z, Nie B, Li D, Zhao Z, Han Y, Song H, et al. Effect of acupuncture in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease: a functional MRI study. PLoS One. 2012;7(8):e4273.
4. Feng Y, Bai L, Ren Y, Chen S, Wang H, Zhang W, et al. fMRI connectivity analysis of acupuncture effects on the whole brain network in mild cognitive impairment

- patients. *Magn Reson Imaging*. 2012;30(5):672-82.
5. Wang Z, Liang P, Zhao Z, Han Y, Song H, Xu J, et al. Acupuncture modulates resting state hippocampal functional connectivity in Alzheimer disease. *PLoS One*. 2014;9(3):e91160
  6. 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. *Am J Alzheimers Dis Other Demen*. 2014;29(8):739-48.
  7. Chen S, Xu M, Li H, Liang J, Yin L, Liu X, et al. Acupuncture at the Taixi (KI3) acupoint activates cerebral neurons in elderly patients with mild cognitive impairment. *Neural Regen Res*. 2014;9(11):1163-8.
  8. Liu Z, Wei W, Bai L, Dai R, You Y, Chen S, et al. Exploring the patterns of acupuncture on mild cognitive impairment patients using regional homogeneity. *Plos One*. 2014;9(6):e99335.
  9. Jia B, Liu Z, Min B, Wang Z, Zhou A, Li Y, et al. The Effects of Acupuncture at Real or Sham Acupoints on the Intrinsic Brain Activity in Mild Cognitive Impairment Patients. *Evid Based Complement Alternat Med*. 2015;2015:529675.
  10. Tan TT, Wang D, Huang JK, Zhou XM, Yuan X, Liang JP, et al. Modulatory effects of acupuncture on brain networks in mild cognitive impairment patients. *Neural Regen Res*. 2017;12(2):250-8.
  11. Zheng W, Su Z, Liu X, Zhang H, Han Y, Song H, et al. Modulation of functional activity and connectivity by acupuncture in patients with Alzheimer disease as measured by resting-state fMRI. *PLoS One*. 2018;13(5):e0196933.
  12. Shan Y, Wang JJ, Wang ZQ, Zhao ZL, Zhang M, Xu JY, et al. Neuronal Specificity of Acupuncture in Alzheimer's Disease and Mild Cognitive Impairment Patients: A Functional MRI Study. *Evid Based Complement Alternat Med*. 2018;2018:7619197.
  13. Reitz C. Alzheimer's disease and the amyloid cascade hypothesis: a critical review. *Int J Alzheimers Dis*. 2012;2012:369808.
  14. Johnson KA, Fox NC, Sperling RA, Klunk WE. Brain imaging in Alzheimer disease. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2012;2(4):a006213.
  15. Wise T, Cleare AJ, Herane A, Young AH, Arnone D. Diagnostic and therapeutic utility of neuroimaging in depression: an overview. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2014;10:1509-22.
  16. Shenton ME, Whitford TJ, Kubicki M. Structural neuroimaging in schizophrenia: from methods to insights to treatments. *Dialogues Clin Neurosci*. 2010;12(3):317-32.
  17. Niethammer M, Feigin A, Eidelberg D. Functional neuroimaging in Parkinson's disease. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2012;2(5):a009274.
  18. Tang Y, Xu A, Shao S, Zhou Y, Xiong B, Li Z. Electroacupuncture Ameliorates Cognitive Impairment by Inhibiting the JNK Signaling Pathway in a Mouse Model of Alzheimer's Disease. *Front Aging Neurosci*. 2020;12:23.
  19. Cai M, Lee JH, Yang EJ. Electroacupuncture attenuates cognition impairment via anti-neuroinflammation in an Alzheimer's disease animal model. *J Neuroinflammation*. 2019;16(1):264.