

Figure 3 Estimated 12-year changes in skeletal muscle index (SMI) by birth cohort between 1998 and 2010 determined using general linear mixed-effect model controlled for smoking, alcohol consumption, years of education, annual income, and comorbidities (hypertension, heart disease, dyslipidemia, diabetes mellitus, and stroke) among (a) men and (b) women.

in our participants aged ≥ 65 years in the first wave examination.⁶ Among them, 38 (10.3%) men and 52 (14.5%) women, and 90 (12.4%) in total had sarcopenia.

The present study found that skeletal muscle mass decreased with age, except among men born in the 1950s. The examination was repeated every 2 years.

Because the participants were informed about the results of their muscle strength, they often tried to improve it by training before the next examination. This trend was particularly prevalent among middle-aged men. Although muscle mass is supposed to decrease with age, it might have indeed increased among middle-aged men in the present study.

The present study had significant strengths. The longitudinal design supported the credibility of our inferences. Repeatedly assessing the same individuals over time provided evidence of a decrease in appendicular skeletal muscle mass in men and women. Approximately 15 000 assessments of randomly selected middle-aged and elderly male and female community dwellers over a period of 12 years avoided potential bias arising from the inclusion of patients with a specific disease or volunteers recruited by advertisements.

The present study also had several limitations. We could assess only appendicular muscle mass, as DXA cannot assess the skeletal muscle mass of the trunk. We were also unable to determine the quality of skeletal mass; for example, fat infiltration into muscle, and changes in muscle innervation and capillary density.^{4,26} Another limitation was selection bias imposed by the longitudinal design of the study. Muscle mass data were obtained only from those who could be repeatedly examined, and these individuals tended to be healthier than those who dropped out of the study. Other factors besides aging that are associated with a decrease in muscle mass include nutrition and food consumption, frequency and intensity of physical activity, smoking habit, alcohol consumption, medical history, genotypes, and endocrine factors including sex hormones. However, the NLS-LSA has repeatedly examined most of these factors. Further studies of the NLS-LSA data should show associations between various factors and sarcopenia.

The present study mainly analyzed age-related changes in muscle mass. However, poor physical function among the elderly is more important as a geriatric syndrome, and the definition of sarcopenia has gradually shifted from a decrease in muscle mass alone to poor physical performance with low muscle mass. We plan to determine age-related changes in physical performance including walking speed and muscle strength using the NLS-LSA data in a future study.

In summary, we applied a longitudinal design to evaluate changes in skeletal muscle mass with aging among community-dwelling, middle-aged, and elderly Japanese men and women over a period of 12 years. Our data confirmed that skeletal muscle mass decreases with advancing age except in middle-age men. The decrease was large among elderly men and small, but significant, among women. Although a cross-sectional analysis showed that SMI did not differ according to age in

Table 2 Fixed effects of birth cohort and interaction between time and birth cohort according to sex in general linear mixed-effect model of SMI

	Fixed effect	Estimated parameter	SE	P
Men	BC 1920s	6.842	0.057	<0.001
	BC 1930s	7.195	0.056	<0.001
	BC 1940s	7.465	0.061	<0.001
	BC 1950s	7.658	0.058	<0.001
	Time × BC 1920s	-0.033	0.004	<0.001
	Time × BC 1930s	-0.015	0.002	<0.001
	Time × BC 1940s	-0.006	0.002	<0.01
Women	Time × BC 1950s	0.008	0.002	<0.001
	BC 1920s	6.080	0.054	<0.001
	BC 1930s	6.061	0.053	<0.001
	BC 1940s	6.148	0.059	<0.001
	BC 1950s	6.115	0.058	<0.001
	Time × BC 1920s	-0.012	0.004	<0.001
	Time × BC 1930s	-0.011	0.002	<0.001
Time × BC 1940s	-0.007	0.002	<0.01	
Time × BC 1950s	-0.007	0.002	<0.01	

Smoking, alcohol drinking, years of education, annual income and comorbidities (hypertension, heart disease, dyslipidemia, diabetes mellitus and stroke) were controlled in the model. BC, birth cohort; SMI, skeletal muscle index.

women, leg extension power per leg muscle mass, which is an index of muscle quality, was significantly lower in older women. The age-related decrease muscle mass was very small in women, but the muscle quality decreased with aging in both men and women. Our findings should provide useful basic data for assessments and the development of strategies to prevent sarcopenia.

Acknowledgments

We thank all the participants, health professionals and investigators at the Department for Development, the Japan Society for the Promotion of Science of Preventive Medicine, and the National Center for Geriatrics and Gerontology who were involved in data collection and analyses.

This work was supported by a grant from the Japan Society for the Promotion of Science KAKENHI (Grant-in-Aid for Scientific Research (A) 24249044) and by Research Funding for Longevity Sciences (25-22) from the National Center for Geriatrics and Gerontology (NCGG), Japan.

Disclosure statement

The authors declare no conflict of interest.

References

- 1 Doherty TJ. Invited review: Aging and sarcopenia. *J Appl Physiol* 2003; **95**: 1717–1727.
- 2 Delmonico MJ, Harris TB, Lee JS *et al.* Alternative definitions of sarcopenia, lower extremity performance, and functional impairment with aging in older men and women. *J Am Geriatr Soc* 2007; **55**: 769–774.
- 3 Abellan van Kan G. Epidemiology and consequences of sarcopenia. *J Nutr Health Aging* 2009; **13**: 708–712.
- 4 Vittone JL, Bailer DL, Nair KS. Muscle wasting in the elderly. *Age Nutr* 1996; **7**: 96–105.
- 5 Janssen I, Heymsfield S, Ross R. Low relative skeletal muscle mass (sarcopenia) in older persons is associated with functional impairment and physical disability. *J Am Geriatr Soc* 2002; **50**: 889–896.
- 6 Cruz-Jentoft AJ, Baeyens JP, Bauer JM *et al.* Sarcopenia: European consensus on definition and diagnosis: Report of the European Working Group on Sarcopenia in Older People. *Age Ageing* 2010; **39**: 412–423.
- 7 Rolland Y, Czerwinski S, Abellan van Kan G *et al.* Sarcopenia: its assessment, etiology, pathogenesis, consequences and future perspectives. *J Nutr Health Aging* 2008; **12**: 433–450.
- 8 Cooper C, Fielding R, Visser M *et al.* Tools in the assessment of sarcopenia. *Calcif Tissue Int* 2013; **93**: 201–210.
- 9 Baumgartner R, Koehler K, Gallagher D *et al.* Epidemiology of sarcopenia among the elderly in New Mexico. *Am J Epidemiol* 1998; **147**: 755–763.
- 10 Pongchaiyakul C, Limpawattana P, Kotruchin P, Rajatanavin R. Prevalence of sarcopenia and associated factors among Thai population. *J Bone Miner Metab* 2013; **31**: 346–350.

- 11 Abellan van Kan G, Cesari M *et al.* Sarcopenia and cognitive impairment in elderly women: results from the EPIDOS cohort. *Age Ageing* 2013; **42**: 196–202.
- 12 Gillette-Guyonnet S, Nourhashemi F, Andrieu S *et al.* Body composition in French women 75+ years of age: the EPIDOS study. *Mech Ageing Dev* 2003; **124**: 311–316.
- 13 Kim SH, Kim TH, Hwang HJ. The relationship of physical activity (PA) and walking with sarcopenia in Korean males aged 60 years and older using the Fourth Korean National Health and Nutrition Examination Survey (KNHANES IV-2, 3), 2008–2009. *Arch Gerontol Geriatr* 2013; **56**: 472–477.
- 14 Di Monaco M, Castiglioni C, Vallero F, Di Monaco R, Tappero R. Sarcopenia is more prevalent in men than in women after hip fracture: a cross-sectional study of 591 inpatients. *Arch Gerontol Geriatr* 2012; **55**: e48–e52.
- 15 Sanada K, Miyachi M, Tanimoto M *et al.* A cross-sectional study of sarcopenia in Japanese men and women: reference values and association with cardiovascular risk factors. *Eur J Appl Physiol* 2010; **110**: 57–65.
- 16 Patel HP, Syddall HE, Jameson K *et al.* Prevalence of sarcopenia in community-dwelling older people in the UK using the European Working Group on Sarcopenia in Older People (EWGSOP) definition: findings from the Hertfordshire Cohort Study (HCS). *Age Ageing* 2013; **42**: 378–384.
- 17 Miyakoshi N, Hongo M, Mizutani Y, Shimada Y. Prevalence of sarcopenia in Japanese women with osteopenia and osteoporosis. *J Bone Miner Metab* 2013; **31**: 556–561.
- 18 Cheng Q, Zhu X, Zhang X *et al.* A cross-sectional study of loss of muscle mass corresponding to sarcopenia in healthy Chinese men and women: reference values, prevalence, and association with bone mass. *J Bone Miner Metab* 2013 doi: 10.1007/s0077-013-0468-3.
- 19 Shimokata H, Ando F, Niino N. A new comprehensive study on aging – the National Institute for Longevity Sciences, Longitudinal Study of Aging (NILS-LSA). *J Epidemiol* 2000; **10**: S1–S9.
- 20 Kozakai R, Ando F, Kim H, Rantanen T, Shimokata H. Regular exercise history as a predictor of exercise in community-dwelling older Japanese people. *J Phys Fitness Sports Med* 2012; **1**: 167–174.
- 21 Imai T, Otsuka R, Kato Y, Nakamura M, Ando F, Shimokata H. Advantages of taking photographs with the 3-day dietary record. *J Integr Stud Diet Habits* 2009; **20**: 203–210.
- 22 Laird NM, Ware JH. Random-effects models for longitudinal data. *Biometrics* 1982; **38**: 963–974.
- 23 Morrell CH, Brant LJ, Ferrucci L. Model choice can obscure results in longitudinal studies. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2009; **64**: 215–222.
- 24 Goodpaster BH, Park SW, Harris TB *et al.* The loss of skeletal muscle strength, mass, and quality in older adults: The health, aging and body composition study. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2006; **61**: 1059–1064.
- 25 Castillo EM, Goodman-Gruen D, Kritiz-Silverstein D, Morton DJ, Wingard DL, Barrett-Connor E. Sarcopenia in elderly men and women: the Rancho Bernardo study. *Am J Prev Med* 2003; **25**: 226–231.
- 26 Lexell J. Human aging, muscle mass, and fiber type composition. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 1995; **50**: 11–16.

高齢者における知能と抑うつとの相互関係：交差遅延効果モデルによる検討

西田 裕紀子

(独立行政法人国立長寿医療研究センター NILS-LSA 活用研究室)

丹下 智香子

(独立行政法人国立長寿医療研究センター NILS-LSA 活用研究室)

富田 真紀子

(独立行政法人国立長寿医療研究センター NILS-LSA 活用研究室)

安藤 富士子

(愛知淑徳大学健康医療科学部)

下方 浩史

(名古屋学芸大学大学院栄養科学研究科)

本研究では、地域在住高齢者の知能と抑うつとの経時的な相互関係について、交差遅延効果モデルを用いて検討することを目的とした。分析対象者は「国立長寿医療研究センター・老化に関する長期縦断疫学研究 (NILS-LSA)」の第1次調査に参加した、65~79歳の地域在住高齢者725名(平均年齢71.19歳;男性390名,女性335名)であった。第1次調査及び、その後、約2年間隔で4年間にわたって行われた、第2次調査、第3次調査において、知能をウェクスラー成人知能検査改訂版の簡易実施法(WAIS-R-SF)、抑うつをCenter for Epidemiologic Studies Depression (CES-D)尺度を用いて評価した。知能と抑うつとの双方向の因果関係を同時に組み込んだ交差遅延効果モデルを用いた共分散構造分析の結果、知能は2年後の抑うつに負の有意な影響を及ぼすことが示された。一方、抑うつから2年後の知能への影響は認められなかった。以上の結果から、地域在住高齢者における知能の水準は、約2年後の抑うつ状態に影響する可能性が示された。

【キーワード】知能, 抑うつ, 高齢者, 交差遅延効果モデル

問題と目的

知能と抑うつは、ともに高齢者のQOL (Quality of Life) に関わる重要な心理的側面である。高齢期の知能は、日常的な問題を解決したり、生産的な活動を行ったり、他者に助言したりする能力と関連する(Newman & Newman, 2009; Baltes & Lang, 1997)。また、高齢者の知的水準は、自分の心身状態の理解やそのマネジメントとも関連し、健康や寿命にも重大な影響を及ぼすことが指摘されている(Gottfredson & Deary, 2004)。一方、高齢期には、家族や親しい知人との死別、社会活動からの引退などの大きな環境の変化を体験する機会が多く、他の年代と比較して抑うつ状態が出現しやすいことが報告されている(Fiske, Wetherell, & Gatz, 2009)。高齢者の抑うつは、身体的な疾患を悪化させるなど身体的健康にも影響し(Baldwin, Chiu, Katona, & Graham, 2002)、自殺の主要な原因にもなっている。すなわち、高齢者における知能の低下や抑うつ状態の罹患を予防することは、社会的にも学術的にも重要な関心事となっている。

ところで、地域在住の高齢者を対象とした多くの先行研究において、知的な能力と抑うつとの横断的な関連が見出されており、高齢期における認知機能の低さと、抑

うつの高さや抑うつ状態の出現とは相互に密接に関わっていることが報告されている(e.g., Baune, Suslow, Arolt, & Berger, 2007; Ganguli, Du, Dodge, Ratcliff, & Chang, 2006)。さらに最近では、高齢期における知的な能力と抑うつとの関連のメカニズムの解明に向けて、経時的な因果関係を検討する縦断的な検討も行われている。特に、高齢者の抑うつがその後の認知機能の低下のリスク因子となるかどうかに着目した縦断研究は多く行われているが、その結果は一貫していない。例えば、Köhler et al. (2010) は、60歳以上の地域在住高齢者を対象とする6年間の追跡調査を行い、ベースラインの抑うつはその後6年間の認知機能の低下を招くことを明らかにしている。Barnes, Alexopoulos, Lopez, Williamson, & Yaffe (2006) も、65歳以上の高齢者を対象とした6年間の追跡調査において、抑うつが6年後の認知機能の障害を引き起こす可能性を指摘している。同様に、Wilson, Mendes, Bennett, Bienias, & Evans (2004)、西田・丹下・富田・安藤・下方(2012)においても、高齢者の抑うつがその4~8年後の認知機能や知能の低下のリスク因子となる可能性が示されている。しかしながら、Ganguli et al. (2006) は、67歳以上の地域在住高齢者を対象とした縦断調査の結果から、抑うつがその後の認知

機能の低下に及ぼす影響は確認できなかったことを報告し、Vinkers, Gussekloo, Stek, Westendorp, & van der Mast (2004), Dufouil, Fuhrer, Dartigues, & Alperovitch (1996) においても、抑うつと認知機能との横断的な関連は頑健であるものの、抑うつがその後の認知機能低下に及ぼす縦断的な影響は認めていない。さらに着目すべきは、これらの文献では、逆の因果関係、すなわち、認知機能の低さがその後の抑うつ状態に及ぼす影響に関する言及や追加の解析がなされていることである。例えば、Vinkers et al. (2004) は、85歳の地域在住高齢者を対象とした4年間の縦断データを用いて、「抑うつがその後の認知機能に影響を及ぼす」という仮説に加えて、「認知機能がその後の抑うつに影響を及ぼす」という仮説も検討している。その結果、後者のみ、すなわち、ベースラインにおける認知機能の低さがその後4年間の抑うつ増大に有意な影響を及ぼすという結果が認められたことを報告し、高齢者が認知機能の低下を自覚することにより、抑うつが生じる可能性を指摘している。また、Dufouil et al. (1996) も、65歳以上の健常高齢者を対象とした3年間の縦断データを用いた解析から、最初に想定した結果と逆の因果関係、すなわち、認知機能の低さは3年後の抑うつ出現のリスク因子となるという結論を得ている。

これらの知能と抑うつとの因果関係に関する結果の混在に関して、Perrino, Mason, Brown, Spokane, & Szapocznik (2008) は、70歳以上の地域在住高齢者を対象とした縦断データを用いて、抑うつがその後の認知機能に影響するのか、あるいは認知機能がその後の抑うつに影響するのかを明らかにするために、双方向の因果関係を同時に含む交差遅延効果モデル (Finkel, 1995) を検討し、認知機能からその後の抑うつへの有意な影響のみを認めている。また、Bielak, Gerstorf, Kiely, Anstey, & Luszcz (2011) も、認知機能と抑うつとの経時的な関連は、抑うつからその後の認知機能へ、あるいは認知機能からその後の抑うつへという、単一の方向でモデルを設定できる単純なものではないと指摘し、認知機能と抑うつとの経時的な変化を同時に組み込んだ Dual Change Score Model (McArdle & Hamagami, 2001) を用いた検討を行い、抑うつからその後の認知機能低下へのより強い影響を見出している。このような知的な能力と抑うつとの経時的な相互関係を明らかにするための試みは、高齢者のQOLを脅かす重要な心理的側面である知的な能力の低下と抑うつ状態が、どのように相互に関わり合いながら進行していくかを理解する一助として有意義であり (Bielak et al., 2011)、抑うつから知能低下への単一方向の影響のみを検討した西田ほか (2012) でも、今後の課題として、知能と抑うつが双方向に影響を及ぼし合う可能性をモデルに取り込んで相互関係を分析する必要性が

強調されている。しかしながら、上述の文献以外には先行の知見がほとんどなく、本邦でも研究が蓄積されていない。

そこで本研究では、地域在住の高齢者を対象とした縦断データを用いた交差遅延効果モデル (Finkel, 1995) により、知能と抑うつとの経時的な相互関係について検討する。交差遅延効果モデルは、縦断データを用いて2つの変数が双方向に影響を及ぼし合う可能性をモデルに取り込んだ上で、因果関係を分析する統計的手法であり (Finkel, 1995)、その有用性が指摘されている (岡林, 2006; 高比良・安藤・坂元, 2006)。今回は、抑うつから2年後の知能への影響、知能から2年後の抑うつの影響の双方向の因果関係をモデルに組み込むことにより、それらの経時的な相互関係について明らかにすることを試みる。なお、高比良ほか (2006) は、2時点のデータがあれば交差遅延効果モデルを用いることは可能だが、測定時点を追加することにより、変数間の因果関係に関してより精度の高い推定を引き出すことができると指摘している。従って、本研究では、2年間隔で3回行われた4年間の縦断調査のデータを用いることにする。

また、先行研究では、知的な能力の評価の仕方が多様であり、その選択の基準について明示されていないことが多い。特に、地域在住高齢者を対象とする場合、知的な能力の測定法を選択する際には、以下の点に留意する必要がある。例えば、Dufouil et al. (1996) では、知的な能力を評価する際に、認知機能障害のスクリーニングテストである Mini Mental State Examination (MMSE; Folstein, Folstein, & McHugh, 1975) を用いている。しかしながら、MMSEのような基本的な認知機能を測定する検査の測定値は天井効果を示す傾向があり、地域在住高齢者の知的な能力の個人差を正確に捉えることは難しいと指摘されている (Tucker-Drob, Johnson, & Jones, 2009)。また、Perrino et al. (2008) は、認知機能を連続変数として捉えるか、あるいは cut-off point によるカテゴリを用いるかによって結果が異なる可能性を指摘し、地域在住者を対象とする研究では、より小さな変化を評価するために連続変数として扱うことが望ましいと述べている。これらの点を考慮して、今回、知的な能力の評価には、「知能とは、目的的に行動し、合理的に思考し、効果的に環境を処理する個人の総体的能力である」と定義 (Wechsler, 1944, p.3) し、その明確な理論的原理に基づき標準化された知能検査である、ウェクスラー成人知能検査改訂版 (品川・小林・藤田・前川, 1990) の簡易実施法 (WAIS-R-SF; 小林・藤田・前川・大六, 1993) を用いる。WAIS-R-SFは、健常高齢者を含む成人の無作為抽出サンプルを用いて正規分布を示すように標準化 (品川ほか, 1990) されていることから、知的な能力の個人差を評価しやすく、地域在住の高齢者を

対象とする本研究に適していると考えられる。

方 法

1. 分析対象者

本研究のデータは、「国立長寿医療研究センター・老化に関する長期縦断疫学研究 (National Institute for Longevity Sciences-Longitudinal Study of Aging: NILS-LSA)」の一部である。NILS-LSAは、国立長寿医療研究センター近隣の2自治体の住民台帳から、年齢と性により層化無作為抽出された地域住民を対象とした、老化と老年病に関する学際的な縦断研究である (Shimokata, Ando, & Niino, 2000)。第1次調査 (Wave 1) は1997年11月~2000年4月にかけて、40歳~79歳の中高年齢者2267名を対象として行われた。その後、第2次調査 (Wave 2: 2000年4月~2002年5月)、第3次調査 (Wave 3: 2002年5月~2004年5月) と、約2年間隔の追跡調査が行われている。なお、調査の実施にあたっては、独立行政法人国立長寿医療研究センター倫理委員会の承認と、全対象者の「調査への参加の文書による同意」を得ている。

本研究では、Wave 1に参加した65歳~79歳の高齢者816名のデータを用いた。ただし、Wave 1で認知症の既往を報告した者 (3名) 及び、Wave 1の抑うつ、知能検査、教育歴、年収のデータに欠損のある者 (各11名、4名、6名、67名) は分析から除くこととした。従って、最終的な分析対象者数は、725名 (平均年齢71.19, SD 3.88: 男性390名・女性335名) である。分析対象者の基本属性をTable 1に示す。

追跡調査であるWave 2, Wave 3には、それぞれ533名 (Wave 1からの平均追跡年数2.05, SD 0.11)、418名 (Wave 1からの平均追跡年数4.08, SD 0.18) が参加した。なお、Wave 2に参加しなかった192名のうち、その理由が死亡による者は14名、Wave 3に参加しなかった307名のうち、その理由が死亡による者は37名であった。また、Wave 2・Wave 3に少なくとも1回参加した者 (553名) と、Wave 1のみに参加した者 (172名) において、基本属性を比較すると、年齢、性において有意な相違があり、2回以上の参加者はWave 1のみの参加者よりも年齢が若く ($t(723)=4.18, p<.001$)、その割合は女性よりも男性が高かった ($\chi^2(1)=6.47, p<.05$)。一方、教育歴、年収と、追跡調査への参加状況には、関連が認められなかった ($\chi^2(3)=2.34, ns$; $\chi^2(3)=2.53, ns$)

2. 分析項目

知能 (全調査) 個別面接により、ウェクスラー成人知能検査改訂版 (品川ほか, 1990) の簡易実施法 (WAIS-RSF; 小林ほか, 1993) を施行した。WAIS-RSFは、高齢あるいは疾患があるなど、受検者のさまざまな状況から正規に実施することが困難な場合に、少数の検

Table 1 分析対象者 (N=725) の基本属性

年齢 (Wave 1) ^{a)}	71.19±3.88
性 ^{b)}	
男性	390(53.79)
女性	335(46.21)
教育歴 ^{b)}	
小学校・新制中学校	353(48.69)
旧制中学校・新制高校	252(34.76)
専修学校・短大・専門学校	77(10.62)
大学・大学院	43(5.93)
年収 (Wave 1) ^{b)}	
~3,500,000	262(36.13)
3,500,000~6,490,000	257(35.45)
6,500,000~9,990,000	115(15.86)
10,000,000~	91(12.55)

注. ^{a)}平均± SD , ^{b)}人数 (%) を示す。

査を用いた短時間の施行により、成人の知的水準を総合的に把握できるように標準化された方法である。簡易実施法には、2下位検査法、3下位検査法、4下位検査法があるが、本研究では4下位検査法を用いて、「知識」、「類似」、「絵画完成」、「符号」の検査を施行して各粗点を求めた。得点範囲は「知識」が0~29点、「類似」が0~28点、「絵画完成」が0~21点、「符号」は0~93点である。これらの下位検査は、各々が異なる知的能力を測定しながら、個人の全体的能力を反映する (Wechsler, 1997/2006) ことから、今回の分析では、4下位検査の粗点を観測変数とし、「知能」という潜在変数を構成することを試みる。なお、WAIS-RSFでは、知能指数 (IQ: Intelligence Quotient) の推定が可能である (小林ほか, 1993)。しかしながら、適用年齢の上限が74歳であり分析対象者の年齢を網羅していないこと、縦断データにおけるIQは推定する際に用いる年齢群の移行による影響を受けやすいことなどから、本研究ではIQを用いずに、潜在変数を仮定することとした。面接は、検査の訓練を受けた臨床心理士あるいは心理学専攻の大学院生、大学院修了生が行った。

抑うつ (全調査) 自記式の調査票により、Center for Epidemiologic Studies Depression Scale (CES-D; Radloff, 1977) の日本語版20項目 (島・鹿野・北村・浅井, 1985) への回答を求めた。CES-Dは、米国国立精神衛生研究所において、一般の成人を対象とする疫学研究のために開発された抑うつ尺度である。各項目の評定は「ほとんどなかった」から「たいていそうだった」の4

件法で、順に0点から3点として得点化した(逆転項目については、3点から0点とした)。なお、CES-Dは「身体的症状」、「うつ感情」、「ポジティブ感情(の弱さ)」、「対人関係」の4下位尺度(各7項目、7項目、4項目、2項目)から構成される。分析の際には、下位尺度得点として当該項目の合計得点を算出し、それらを観測変数として「抑うつ」という潜在変数を構成することとする。各下位尺度の得点範囲は「身体的症状」が0~21点、「うつ感情」が0~21点、「ポジティブ感情」が0~12点、「対人関係」が0~6点であり、得点が高いほど、その下位領域における抑うつの傾向が強いことを示す。なお、Wave 1におけるCronbachの α 係数は、「身体的症状」が.80、「うつ感情」が.79、「ポジティブ感情」が.64、「対人関係」が.57であった。

基本属性(Wave 1) 自記式の調査票により、年齢(歳)、性(男性=1, 女性=2)、教育歴(小学校・新制中学校=1, 旧制中学校・新制高校=2, 専修学校・短大・専門学校=3, 大学・大学院=4)、年収(150万円以下=1~2,000万円以上=11)について、回答を求めた。

結 果

分析には統計プログラムパッケージSAS (Ver. 9.1.3)とAMOS (Ver. 19.0)を用い、 $p < .05$ を統計的有意とした。

1. 知能と抑うつの基礎統計量

全ての調査時点における、知能の下位検査得点及び抑うつの下位尺度得点の平均値と標準偏差をTable 2に示す。

知能の下位検査得点、抑うつの下位尺度得点は、Wave 1からWave 3にかけて、比較的安定した数値を示していた。さらに、知能と抑うつの経時変化を確認するために、潜在成長曲線モデルを用いた分析を行った。まず、知能の下位検査得点を観測変数として、「知能(Wave 1)」、「知能(Wave 2)」、「知能(Wave 3)」という潜在変数を構成し、それに対する「切片」と「傾き」の平均値を推定すると、「切片」は13.137 ($SE.182, p < .001$)、「傾き」は $-.078 (SE.038, p < .05)$ であった($RMSEA=.089, CFI=.938$)。次に、抑うつの下位尺度得点により、「抑うつ(Wave 1)」、「抑うつ(Wave 2)」、「抑うつ(Wave 3)」という潜在変数を構成し、同様の分析を行ったところ、「切片」は3.073 ($SE.112, p$

Table 2 知能と抑うつの基礎統計量, 平均 (SD)

変数	Wave 1	Wave 2	Wave 3
知能			
知能	12.76(5.46) <i>n</i> =725	13.73(5.43) <i>n</i> =532	13.51(5.60) <i>n</i> =416
類似	10.94(5.62) <i>n</i> =725	11.51(5.36) <i>n</i> =532	11.05(5.23) <i>n</i> =416
絵画完成	9.36(3.71) <i>n</i> =725	9.79(3.73) <i>n</i> =532	10.38(3.42) <i>n</i> =415
符号	38.99(10.42) <i>n</i> =725	38.79(9.99) <i>n</i> =530	39.82(10.39) <i>n</i> =414
抑うつ			
身体的症状	3.07(3.18) <i>n</i> =725	2.97(3.17) <i>n</i> =523	2.98(3.28) <i>n</i> =412
うつ感情	1.90(2.66) <i>n</i> =725	1.78(2.54) <i>n</i> =527	1.78(2.38) <i>n</i> =407
ポジティブ感情 ^{a)}	2.73(2.59) <i>n</i> =725	2.87(2.71) <i>n</i> =527	3.01(2.76) <i>n</i> =417
対人関係	0.33(0.74) <i>n</i> =725	0.33(0.81) <i>n</i> =527	0.33(0.79) <i>n</i> =414

注. ^{a)}逆転項目の処理を行っているため、ポジティブ感情の「弱さ」を示す値である。

得点範囲は以下のとおりである。

知能：知能 0-29, 類似 0-28, 絵画完成 0-21, 符号 0-93

抑うつ：身体的症状 0-21, うつ感情 0-21, ポジティブ感情 0-21, 対人関係 0-6

Table 3 分析変数間の相関係数 (Wave 1)

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
1. 年齢											
2. 性	.01										
3. 教育歴	-.03	-.13***									
4. 年収	-.05	-.14***	.11***								
知能											
5. 知識	-.02	-.28***	.49***	.11**							
6. 類似	-.07	-.10*	.48***	.10**	.62***						
7. 絵画完成	-.13***	-.28***	.22***	.09*	.43***	.43***					
8. 符号	-.25***	-.09*	.42***	.12**	.45***	.45***	.38***				
抑うつ											
9. 身体的症状	.09*	.10**	-.03	-.09*	-.09*	-.05	-.15***	-.13***			
10. うつ感情	.04	.07	-.04	-.12**	-.08*	-.04	-.10**	-.13***	.70***		
11. ポジティブ感情 ^{a)}	.01	.06	-.13***	-.06	-.15***	-.12**	-.13***	-.15***	.35***	.35***	
12. 対人関係	.10*	-.03	-.04	-.08*	-.14***	-.11**	-.11***	-.11**	.49***	.51***	.27***

注. ^{a)}逆転項目の処理を行っているため、ポジティブ感情の「弱さ」を示す値である。

*** $p < .001$, ** $p < .01$, * $p < .05$

<.001), 「傾き」は .151 ($SE=.063$, $p < .05$) と推定された ($RMSEA=.093$, $CFI=.912$)。このように、知能では負の傾き、抑うつでは正の傾きが有意であったことから、Wave 1 から Wave 3 にかけて、知能は低下し、抑うつは上昇する傾向が示された。しかしながら、各々の傾きの値は切片と比較して低く、知能と抑うつの4年間の変化は、0 ではないが、非常に小さいと推測される。

なお、分析対象者のうち、追跡調査である Wave 2・Wave 3 のいずれかにも少なくとも1回参加した者 (553名) と、Wave 1 のみに参加した者 (172名) において、Wave 1 の得点を比較すると、2回以上の参加者は Wave 1 のみの参加者よりも、全ての知能の下位検査得点が高く (知識: $t(723)=4.38$, $p < .001$; 類似: $t(723)=3.91$, $p < .001$; 絵画完成: $t(723)=6.60$, $p < .001$; 符号: $t(723)=4.98$, $p < .001$)、全ての抑うつの下位尺度得点が低かった (身体的症状: $t(723)=3.99$, $p < .001$; うつ感情: $t(723)=4.00$, $p < .001$; ポジティブ感情: $t(723)=2.43$, $p < .05$; 対人関係: $t(723)=4.48$, $p < .001$)。また、CES-D のカットオフポイント (Radloff, 1977; 島ほか, 1985) を用いて、16点以上を「抑うつ有り」、15点以下を「抑うつ無し」に分類すると、「抑うつ有り」の対象者の割合は、Wave 1 で 15.59%、Wave 2 で 11.70%、Wave 3 で 14.93% であった。

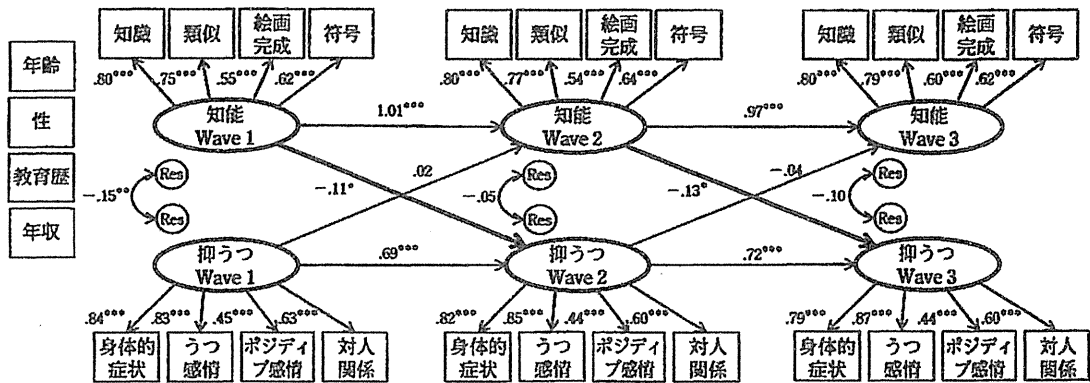
2. 基本属性、知能と抑うつの相関関係

Wave 1 における、基本属性、知能の下位検査、及び

抑うつの下位尺度の単相関行列を Table 3 に示す。年齢は、知能の2下位検査と有意な負の相関、抑うつの2下位尺度と有意な正の相関を示した。性は、知能の全ての下位検査と有意な負の相関、抑うつの1下位尺度と有意な正の相関を示した。教育歴は、知能の全ての下位検査と有意な正の相関、抑うつの1下位尺度と有意な負の相関を示した。年収は、知能の全ての下位検査と有意な正の相関、抑うつの2下位尺度と有意な負の相関を示した。さらに、知能と抑うつでは、「類似」と「身体的症状」及び「うつ感情」以外の組み合わせにおいて、有意な負の相関が示された。全ての基本属性が知能、抑うつのいずれかの下位検査、下位尺度と有意な相関を示したことから、以下では、これらの基本属性を調整して解析を行うこととした。

3. 知能と抑うつの経時的な相互関係

抑うつがその後の知能に影響するのか、あるいは知能がその後の抑うつに影響するのかを明らかにするために、双方向の因果関係を含む交差遅延効果モデル (Finkel, 1995) を検討した。今回の分析モデルの特徴は以下の通りである (Figure 1 参照)。(1) WAIS-R-SF の4下位検査得点 (知識・類似・絵画完成・符号) を観測変数として「知能」という潜在変数を、CES-D の4下位尺度得点 (身体的症状・うつ感情・ポジティブ感情・対人関係) を観測変数として「抑うつ」という潜在変数を構成した。その際、各潜在変数から観測変数への影響を示



注. 標準偏回帰係数を示す。観測変数間の誤差相関, 調整変数 (年齢・性・教育歴・年収) からのパスは省略した。
 *** $p < .001$, ** $p < .01$, * $p < .05$

Figure 1 知能と抑うつの交差遅延効果モデル (Full モデル)

す非標準化係数には、3時点における等値制約を課した。潜在変数間の相関係数を資料に示す。(2)「知能」から2年後の「抑うつ」、 「抑うつ」から2年後の「知能」への双方向の経時的な因果関係を設定した。その際、同一観測変数の各時点間における誤差相関と、各時点の潜在変数間の誤差相関をモデルに組み込んだ。(3)基本属性 (年齢・性・教育歴・年収) から「抑うつ」及び「知能」に対する影響を設定することにより、これらの基本的な属性を調整した。

なお、モデルを構築する際には、Perrino et al. (2008), Fukukawa et al. (2004) を参考にした。また、分析の際は、追跡調査における欠損値を考慮して、完全情報最尤推定法による推定を行った。完全情報最尤推定法は、観測されたデータを全て用いて情報を有効に利用する推定法であり、推定値のバイアスがなく、漸近効率が高い (他の方法よりも真値からの2乗誤差が小さい) ことから、多くの欠損値を含む場合に有効な手法である (荏島・清水, 2004)。

Figure 1に、「知能」と「抑うつ」の双方向の因果関係を組み込んだ交差遅延効果モデル (Full モデル) の結果を示す。適合度は、CFI=.970, RMSEA=.034であり、モデルが全体として妥当であることが示された。モデルの特徴を以下に示す。まず、基本属性から「知能」、「抑うつ」に対する影響では、年齢から「知能」の Wave 1 と Wave 3 ($\beta = -.098, p < .01$; $\beta = -.072, p < .001$), 性から「知能」の Wave 1 ($\beta = -.173, p < .001$), 教育歴から「知能」の Wave 1 と Wave 2 ($\beta = .575, p < .001$; $\beta = -.068, p < .05$), 年収から「抑うつ」の Wave 1 ($\beta = -.108, p < .01$) への標準偏回帰係数が有意であった (図中省略)。また、全ての時点において、知能、抑うつともに、観測変数の因子負荷量は.40

以上の有意な係数を示した。さらに、「知能」の Wave 1 から Wave 2, Wave 2 から Wave 3 への係数は高い値を示しており、各2年間で非常に安定していると推測された。なお、「知能」の Wave 1 から Wave 2 へのパスにおける標準偏回帰係数は1を超えていた。室橋 (2006) は、単方向のパスは、値の絶対値が1を超える場合があると説明している。今回のモデルでは多重共線性が認められなかったことから、1.01という標準偏回帰係数は、従属変数「知能 (Wave 2)」に対して、独立変数「知能 (Wave 1)」が非常に高い予測精度を持つことにより、生じた結果であると推測される。

「知能」から2年後の「抑うつ」、「抑うつ」から2年後の「知能」という交差パスに着目すると、「知能 (Wave 1)→抑うつ (Wave 2)」, 「知能 (Wave 2)→抑うつ (Wave 3)」の係数が有意であり ($\beta = -.11, p < .05$; $\beta = -.13, p < .05$), 「知能」は2年後の「抑うつ」に負の影響を及ぼすことが示された。しかしながら、「抑うつ (Wave 1)→知能 (Wave 2)」, 「抑うつ (Wave 2)→知能 (Wave 3)」の係数はいずれも有意ではなかった ($\beta = .02, ns$; $\beta = -.04, ns$)。

4. 「知能→抑うつ」モデル, 「抑うつ→知能」モデルの検討

次に、Perrino et al. (2008), 高比良ほか (2006), Fukukawa et al. (2004) を参考に、知能からその後の抑うつへの影響と、抑うつからその後の知能への影響を比較するために、以下の検討を行った。(1)「抑うつ」から2年後の「知能」への係数を0に制約し、「知能」から2年後の「抑うつ」の係数のみを推定する「知能→抑うつ」モデルを検討した。その際、「知能」→「抑うつ」の Wave 1 から Wave 2, Wave 2 から Wave 3 の係数に等値制約を課し、「知能」から2年後の「抑うつ」への影響

Table 4 「知能→抑うつ」モデル、「抑うつ→知能」モデルとFullモデルの比較

モデル	CFI	RMSEA	AIC	χ^2	$\Delta\chi^2$ vs Fullモデル
「知能→抑うつ」モデル	.970	.034	811.808	$\chi^2(304)=551.808^{***}$	$\chi^2(3)=2.496_{ns}$
「抑うつ→知能」モデル	.969	.034	821.615	$\chi^2(304)=561.615^{***}$	$\chi^2(3)=12.303^{**}$
Fullモデル	.970	.034	815.312	$\chi^2(301)=549.312^{***}$	—

注. CFI=comparative fit index; RMSEA=root mean square error of approximation;

AIC=akaike information criterion

「知能→抑うつ」モデルでは、「知能」→「抑うつ」のWave 1からWave 2, Wave 2からWave 3の係数に等値制約を課し、「抑うつ」→「知能」の係数を0に制約した。一方、「抑うつ→知能」モデルでは、「抑うつ」→「知能」のWave 1からWave 2, Wave 2からWave 3の係数に等値制約を課し、「知能」→「抑うつ」の係数を0に制約した。

*** $p < .001$, ** $p < .01$, ns=not significant

が、Wave 1からWave 2, Wave 2からWave 3の時点で同等であると仮定した。(2)「知能」から2年後の「抑うつ」への係数を0に制約し、「抑うつ」から2年後の「知能」の係数のみを推定する「抑うつ→知能」モデルを検討した。その際、「抑うつ」→「知能」のWave 1からWave 2, Wave 2からWave 3の係数に等値制約を課し、「抑うつ」から2年後の「知能」への影響が、Wave 1からWave 2, Wave 2からWave 3の時点で同等であると仮定した。(3)「知能→抑うつ」モデルと「抑うつ→知能」モデルを、Fullモデルと比較した。その際、 χ^2 値の差による検定を行った。

「知能→抑うつ」モデル、「抑うつ→知能」モデルの適合度指標、及びFullモデルとの比較を行った結果をTable 4に示す。双方のモデルにおいて、適合度は良好な値を示した。しかしながら、特に「知能→抑うつ」モデルは、「抑うつ→知能」モデル、Fullモデルと比較してAICが低かったこと、 χ^2 値の差を用いた検定の結果、より制約の少ないFullモデルと同等の適合が認められたことから、相対的に当てはまりのよい良好なモデルであると判断された。「知能」から2年後の「抑うつ」への係数は有意な値を示した(Wave 1→Wave 2, Wave 2→Wave 3ともに、 $\beta = -.12, p < .01$)。

一方、「抑うつ→知能」モデルは、AICが最も高く、Fullモデルの χ^2 値と比べて有意に高い χ^2 値を示したことから、相対的にモデルの適合が低いことが明らかになった。「抑うつ」から2年後の「知能」への係数は、有意ではなかった(Wave 1→Wave 2, Wave 2→Wave 3ともに、 $\beta = -.00, ns$)。

考 察

本研究では、地域在住高齢者の縦断データを用いて、知能と抑うつの経時的な相互関係について検討を行った。その結果、「知能」は2年後の「抑うつ」に負の影響を及ぼすことが示された。しかしながら「抑うつ」か

ら2年後の「知能」への影響は認められなかった。

これまで、多くの先行研究において知的な能力と抑うつとの横断的な関連が報告されてきた(e.g., Baune et al., 2007; Ganguli et al., 2006)が、因果関係に関する研究の結果は混在していた(e.g., Barnes et al., 2006; Bielik et al., 2011; Dufouil et al., 1996; Ganguli et al., 2006; Köhler et al., 2010; Perrino et al., 2008; Vinkers et al., 2004; Wilson et al., 2004)。本研究は、双方向の経時的な因果関係を同時に組み込んだ交差遅延効果モデルを用いて検討することにより、知能からその後の抑うつに対する有意な影響を見出し、地域在住の高齢者における知能の水準が、約2年後の抑うつを予測する可能性を示した点で有意義であると言える。

これまでも、知能はサクセスフル・エイジングを支える資源であり(Baltes & Langs, 1997)、高齢期の知能は心理的健康に対して重要な影響をもたらすと指摘されてきた(Shifren, Park, Bennett, & Morrell, 1999)。そのメカニズムは、以下の点から説明することができる。例えば、Vinkers et al. (2004)は、高齢者自身の知能低下への気づきそのものが、機能喪失に対する心理的反応としての抑うつを引き起こす可能性があるとは指摘している。また、高齢者にとって、自身が自立して生活を送ることができるかどうかは、重要な関心事である。従って、知能が低下することにより、生活を統制することに難しさを感じたり、以前のように日常的問題を解決することができないことを実感したりすることは、抑うつの兆候を醸成させ、深刻にする可能性があるとは推測される(Bierman, Comijs, Jonker, & Beekman, 2007; Perrino et al., 2008)。一方、高齢者の知能の低さが認知的な歪みをもたらす危険性に着目する文献もある。すなわち、高い知能を有することは、ネガティブなライフイベント(疾病や対人関係など)について、ポジティブ・ネガティブの両側面から、多面的に考えることを可能にする(Shifren et al., 1999)。しかしながら、知能が低い場合に

は、ネガティブな次元にのみ焦点づけてしまうことにより、その後、抑うつ状態を引き起こす危険があると報告されている (Shifren et al., 1999; Zwaar, Park, & Shifren, 1999)。さらに、高齢者の知能の低さは、行動の計画を立てて、遂行する能力とも関連することから、余暇の活動や対人関係を制限する可能性があり、それが抑うつに影響する可能性も指摘されている (Fisher, Segal, & Coolidge, 2003)。本研究で確認された結果は、このような知能から抑うつへの影響のメカニズムを反映していると考えられ、今後は、知能からその後の抑うつへの影響の間に、日常生活動作 (ADL: Activity of Daily Living) や認知スタイル、余暇の活動状況等の媒介変数を組み込んだモデルの検討が必要であると考えられる。

一方、今回の交差遅延効果モデルでは、抑うつがその後の知能に及ぼす有意な影響は認められなかった。これまでの高齢者を対象とした縦断研究では、抑うつがその後の知能を低下させるという報告がある (Köhler et al., 2010; Barnes et al., 2006; Wilson et al., 2004) 一方で、抑うつから知能への影響はないとする文献 (Ganguli et al., 2006; Vinkers et al., 2004; Dufouil et al., 1996; Perrino et al., 2008) もあり、それらの結果は混在していた。この状況を考慮すると、双方向の因果関係を考慮した場合には、抑うつが2年後の知能の低さの直接的なリスク因子にならない可能性を示す本研究の結果は意義深いと考えられる。しかしながら、今回の結果に関しては、主に研究デザインの点から以下のようにも推察されることから、解釈には慎重になるべきであろう。まず、今回のモデルでは「知能」の Wave 1 から Wave 2, Wave 2 から Wave 3 への係数がいずれも高値を示し (Figure 1)、潜在成長曲線モデルを用いた検討においても、「知能」の変化を示す傾きの値は小さく、約2年の間隔で評価された4年間の知能の変化は非常に少ないと推測された。この点に関して、中高年者の知能の変化はゆっくりと進行するために、2, 3年間の短い研究期間で捉えることは難しい可能性 (Schaie & Willis, 2002) が指摘されている。本研究では、知能低下の個人差の大きい高齢者 (Schaie, 2005; Wilson et al., 2002) を対象としているが、彼らは地域在住者であり、複数回の施設型の調査に参加することが可能であることから、比較的健康的な高い集団と言える。従って、そのような高齢者における知能の低下を捉えたり、その個人差に影響する因子を検討するためには、さらに調査の間隔を広げた長期的な追跡が必要となる可能性がある。実際に、抑うつの高さがその後の知能を低下させるという可能性を示唆する報告は、本研究よりも長期的な追跡を行っている研究によるものであった (Köhler et al., 2010; Barnes et al., 2006; Wilson et al., 2004)。交差遅延効果モデルの限界として、タイムラグの適切さを評価できない点が指摘されていること

からも (Piccinin, Muniz, Sparks, & Bontempo, 2011)、本研究で示された、抑うつはその後の知能の低さに影響しないという結果は、2年という比較的短い間隔での因果関係モデルを検討したものであることに、留意が必要である。

また、本研究では、各々の調査の時点における抑うつの状態を連続変数で扱っている。従って、今回の結果は、一時点における抑うつ相対的な高さが、その2年後の知能の低さには影響しないことを示すものである。しかしながら、一時的な抑うつではなく、慢性的な抑うつこそが知能の低下に関連するという報告がある (Köhler et al., 2010)。また、本研究のベースラインでは、約16%の高齢者が臨床的なカットオフポイントにより「抑うつ有り」に分類されており (結果の1.)、この数値は、先行研究をレビューして、地域在住の高齢者の抑うつ罹患率が約15%であると報告した、Blazer (2003) とほぼ一致していた。このような臨床的に定義される抑うつ罹患が、その後の知能の低下に影響を及ぼす可能性もある (Wilson et al., 2004)。従って、今後は、抑うつ持続性や抑うつ罹患の可能性を組み込んだモデルの解析を行う必要があると考えられる。

現在、日本は5人に1人が65歳以上という超高齢社会を迎えており、2035年には3人に1人が65歳以上の高齢者となる社会が到来すると推計されており (内閣府, 2012)、高齢者が知能を維持しながら、抑うつに罹患することなく生活するための基礎的なデータを蓄積することは、社会的にも学術的にも有用である。その点で、本研究の強みは、先行研究 (ほとんどが抑うつから知能へ、あるいは知能から抑うつへという、単一方向の検討であった) の結果が一貫していなかった、知能と抑うつとの相互関係について、知能と抑うつを繰り返し測定した大規模縦断データを用いて、双方向の因果関係の検討を行ったことであろう。さらに、今回示された、知能が約2年後の抑うつに影響を及ぼす可能性があるという結果からは、以下の重要な示唆を得ることができる。例えば、Bierman et al. (2007) は、認知機能の水準と抑うつとの関連を検討し、重度 (poor) や疾患 (Alzheimer's disease) のレベルではなく、平均 (average) から中程度 (moderate) の認知機能低下を示す高齢者の抑うつが最も高くなる傾向があることを示している。すなわち、知的な能力は、特に、初期の緩やかな低下において、抑うつに大きな影響を及ぼす傾向があると考えられる。本研究では、認知症既往のない地域在住者を対象としており、今回の解析モデルは、追跡調査にも参加した、より心身状態の健康な高齢者の特徴を反映している。この点を考慮すると、本研究で得られた結果は、知的水準が比較的良好な集団における、相対的な知能の低さや知能の初期の低下が、その後の抑うつを増大する可

能性を示していると言えよう。従って、地域在住の高齢者における、これらの緩やかな知能の低下に対して、その維持・向上を目指すための介入プログラムを実施することは、抑うつ予防にとって有効であると考えられる。また、知能を構成する側面には、情報処理の能力など、加齢によるネガティブな影響を受けやすい能力が含まれる (Kaufman & Lichtenberger, 1999)。高齢者自身がその事実を受け入れ、知能低下への対処法として、補償をとまなう選択的最適化 (selective optimization with compensation: SOC; Baltes, 1997)、すなわち、従来よりも狭い領域を探索したり (選択)、その狭い領域で適応の機会を増やしたり (最適化)、機能の低下を補う新たな方法や手段を獲得したり (補償) できるような支援を行うことも、高齢者の抑うつ軽減に対して効果的であると考えられる。

本研究の限界としては、以下の点が挙げられる。第一に、今回用いた追跡データには欠損値が多く含まれている。死亡により、追跡調査に参加しなかった高齢者が存在すること、Wave 1 のみの参加者よりも、追跡調査にも参加した高齢者において、知能が高く、抑うつが低かったことを考慮すると、今回の結果には脱落効果 (Schaie, 2005) が含まれており、より健康な心身状態の高齢者の特徴が反映されている可能性に留意する必要がある。従って、知能の著しい低下を示す高齢者における知能と抑うつの相互関係については、今後の検討が必要である。第二に、本研究では WAIS-RSF の 4 下位検査、CESD-D の 4 下位尺度を観測変数とし、「知能」、「抑うつ」という潜在変数に集約したモデルの検討を行った。しかしながら、知能の側面によって、抑うつとの相互関係の様相が異なる可能性がある。また、抑うつに関しても、個々の特徴的な症状により、知能との相互関係が異なるかもしれない。従って、今後は、知能、あるいは抑うつの包括的な傾向だけでなく、各々の側面や内容も考慮に入れた検討が必要である。第三に、本研究では、知能の水準が 2 年後の抑うつに影響を及ぼすことが示されたが、今回の交差遅延効果モデルでは、知能、抑うつの相対的順位における関係が明らかになったに過ぎない。すなわち「知能の低下がその後の抑うつを増大させるかどうか」、あるいは「高い知能がその後の抑うつを軽減するのか、低い知能がその後の抑うつを増大させるのか」については、検証することができなかった。今後は、知能と抑うつの個人内変化を指標として組み込んだモデル、例えば、2 変数の差分スコア間の先行-遅延の因果関係を検証する Dual Change Score Model (McArdle & Hamagami, 2001) などを用いた、より詳細な検討が望まれる。

文 献

- Baldwin, R.C., Chiu, E., Katona, C., & Graham, N. (2002). *Guidelines on depression in older people: Practicing the evidence*. London: Martin Dunitz.
- Baltes, P.B. (1997). On the incomplete architecture of human ontogeny: Selection, optimization, and compensation as foundation of developmental theory. *American Psychologist*, 52, 366-380.
- Baltes, M.M., & Lang, F.R. (1997). Everyday functioning and successful aging: The impact of resources. *Psychology and Aging*, 12, 433-443.
- Barnes, D.E., Alexopoulos, G.S., Lopez, O.L., Williamson, J.D., & Yaffe, K. (2006). Depressive symptoms, vascular disease, and mild cognitive impairment: Findings from the Cardiovascular Health Study. *Archives of General Psychiatry*, 63, 273-280.
- Baune, B.T., Suslow, T., Arolt, V., & Berger, K. (2007). The relationship between psychological dimensions of depressive symptoms and cognitive functioning in the elderly: The MEMO-Study. *Journal of Psychiatric Research*, 41, 247-254.
- Bielak, A.A.M., Gerstorff, D., Kiely, K.M., Anstey, K.J., & Luszcz, M. (2011). Depressive symptoms predict decline in perceptual speed in older adulthood. *Psychology and Aging*, 26, 576-583.
- Bierman, E.J.M., Comijs, H.C., Jonker, C., & Beekman, A.T.F. (2007). Symptoms of anxiety and depression in the course of cognitive decline. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*, 24, 213-219.
- Blazer, D.G. (2003). Depression in late life: Review and commentary. *Journals of Gerontology Series A: Medical Sciences*, 58, 249-265.
- Dufouil, C., Fuhrer, R., Dartigues, J.F., & Alperovitch, A. (1996). Longitudinal analysis of the association between depressive symptomatology and cognitive deterioration. *American Journal of Epidemiology*, 144, 634-641.
- Finkel, S.E. (1995). *Causal analysis with panel data*. Thousand Oaks, CA: Sage Publications.
- Fisher, B.M., Segal, D.L., & Coolidge, F.L. (2003). Assessment of coping in cognitively impaired older adults: A preliminary study. *Clinical Gerontologist*, 26, 3-12.
- Fiske, A., Wetherell, J.L., & Gatz, M. (2009). Depression in older adults. *Annual Review of Clinical Psychology*, 5, 363-389.
- Folstein, M.F., Folstein, S.E., & McHugh, P.R. (1975).

- "Mini-mental state": A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *Journal of Psychosomatic Research*, 12, 189-198.
- Fukukawa, Y., Nakashima, C., Tsuboi, S., Kozakai, R., Doyo, W., Niino, N., Ando, F., & Shimokata, H. (2004). Age differences in the effect of physical activity on depressive symptoms. *Psychology and Aging*, 19, 351-346.
- Ganguli, M., Du, Y., Dodge, H.H., Ratcliff, G.G., & Chang, C.H. (2006). Depressive symptoms and cognitive decline in late life: A prospective epidemiological study. *Archives of General Psychiatry*, 63, 153-160.
- Gottfredson, L.S., & Deary, I.J. (2004). Intelligence predicts health and longevity, but why? *Current Directions in Psychological Science*, 13, 1-4.
- Kaufman, A.S., & Lichtenberger, E.O. (1999). *Essentials of WAIS-III assessment*. New York: John Wiley & Sons.
- 小林重雄・藤田和弘・前川久男・大六一志. (1993). 日本版 WAIS-R 簡易実施法. 東京: 日本文化科学社.
- Köhler, S., van Bortel, M.P.J., van Os, J., Thomas, A.J., O'Brien, J.T., Jolles, J., Verhey, F.R.J., & Allardyce, J. (2010). Depressive symptoms and cognitive decline in community-dwelling older adults. *Journal of the American Geriatrics Society*, 58, 873-879.
- McArdle, J.J. & Hamagami, F. (2001). Latent difference score structural models for linear dynamic analyses with incomplete longitudinal data. In L.M. Collins & A.G. Sayer (Eds.), *New methods for the analysis of change. Decade of behavior* (pp.139-175). Washington, DC: American Psychological Association.
- 室橋弘人. (2006). 1を超える標準解. 豊田秀樹 (編), *共分散構造分析 (疑問編)* (pp.144-145). 東京: 朝倉書店.
- 内閣府. (2012). *平成24年版高齢社会白書*. 東京: 印刷通販.
- Newman, B.M., & Newman, P.R. (2009). Later adulthood (60-75years). In B.M. Newman & P.R. Newman (Eds.), *Development through life: A psychological approach* (10th ed., pp.492-527). Wadsworth, OH: Cengage Learning.
- 西田裕紀子・丹下智香子・富田真紀子・安藤富士子・下方浩史. (2012) 高齢者の抑うつはその後の知能低下を引き起こすか: 8年間の縦断的検討. *老年社会科学*, 34, 370-381.
- 岡林秀樹. (2006). 発達研究における問題点と縦断データの解析方法. *パーソナリティ研究*, 15, 76-86.
- Ferrino, T., Mason, C.A., Brown, S.C., Spokane, A., & Szapocznik, J. (2008). Longitudinal relationships between cognitive functioning and depressive symptoms among Hispanic older adults. *Journals of Gerontology Series B: Psychological Sciences and Social Sciences*, 63, 309-317.
- Piccinin, A.M., Muniz, G., Sparks, C., & Bontempo, D.E. (2011). An evaluation of analytical approaches for understanding change in cognition in the context of aging and health. *Journals of Gerontology Series B: Psychological Sciences and Social Sciences*, 66, 36-49.
- Radloff, L.S. (1977). The CES-D Scale: A self-report depression scale for research in the general population. *Applied Psychological Measurement*, 1, 385-401.
- Schaie, K.W. (2005). *Developmental influences on adult intelligence: The Seattle Longitudinal Study*. New York: Oxford University Press.
- Schaie, K.W., & Willis, S.L. (2002). *Adult development and aging* (5th ed.). Upper Saddle River, NJ: Prentice Hall.
- Shifren, K., Park, D.C., Bennett, J.M., & Morrell, R.W. (1999). Do cognitive processes predict mental health in individuals with rheumatoid arthritis? *Journal of Behavioral Medicine*, 22, 529-547.
- 島 悟・鹿野達男・北村俊則・浅井昌弘. (1985). 新しい抑うつ性自己評価尺度について. *精神医学*, 27, 717-723.
- Shimokata, H., Ando, F., & Niino, N. (2000). A new comprehensive study on aging: The National Institute for Longevity Sciences, Longitudinal Study of Aging (NILS-LSA). *Journal of Epidemiology/ Japan Epidemiological Association*, 10, S1-S9.
- 品川不二郎・小林重雄・藤田和弘・前川久男. (1990). *WAIS-R 成人知能検査法*. 東京: 日本文化科学社.
- 荘島宏二郎・清水 武. (2004). 縦断データにおける欠測値に対する対処法: 現在のソフトウェア状況を考慮して. *発達心理学研究*, 15, 101-102.
- 高比良美詠子・安藤玲子・坂元 章. (2006). 縦断調査による因果関係の推定: インターネット使用と攻撃性の関係. *パーソナリティ研究*, 15, 87-102.
- Tucker-Drob, E.M., Johnson, K.E., & Jones, R.N. (2009). The cognitive reserve hypothesis: A longitudinal examination of age-associated declines in reasoning and processing speed. *Developmental Psychology*, 45, 431-446.
- Vinkers, D.J., Gussekloo, J., Stek, M.L., Westendorp, R.G.J., & van der Mast, R.C. (2004). Temporal relation between depression and cognitive impairment in old age: Prospective population based study. *British Medical Journal*, 329, 881-884.
- Wechsler, D. (1944). *The measurement of adult intelligence*

- (3rd ed.). Baltimore, OH: The Williams & Wilkins Company.
- Wechsler, D. (2006). *日本版 WAIS-III 理論マニュアル* (日本版 WAIS-III 刊行委員会, 訳編). 東京: 日本文化科学社. (Wechsler, D. (1997). *Technical manual for the Wechsler Adult Intelligence Scale-Third Edition/Wechsler Memory Scale-Third Edition*. Lyndhurst, NJ: NCS Pearson.)
- Wilson, R.S., Beckett, L.A., Barnes, L.L., Schneider, J.A., Bach, J., Evans, D.A., & Bennett, D.A. (2002). Individual differences in rates of change in cognitive abilities of older persons. *Psychology and Aging*, 17, 179-193.
- Wilson, R.S., Mendes. L.C.F., Bennett. D.A., Bienias, J.L., & Evans, D. A. (2004). Depressive symptoms and cognitive decline in a community population of older persons. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, 75, 126-129.
- Zwahr, M., Park, D., & Shifren, K. (1999). Judgments about estrogen replacement therapy: The role of age, cognitive abilities, and beliefs. *Psychology and Aging*, 14, 179-191.

付記

本研究は、平成 22 年度科学研究費補助金基盤研究 (S) 「中高年者のこころの健康についての学際的大規模縦断研究—予防へのストラテジーの展開 (課題番号 18109007)」, 及び平成 24 年度科学研究費学術研究助成基金助成金 (若手研究 (B)) 「中高年期における知能の経時変化とその維持・向上に有効な年代別ストラテジーの構築 (課題番号 23730640)」により行われた。

NILS-LSA にご参加いただいている愛知県大府市ならびに東浦町の住民の皆様には感謝いたします。

資料 潜在変数 [知能], [抑うつ] 間の相関係数

	知能 (Wave 1)	知能 (Wave 2)	知能 (Wave 3)	抑うつ (Wave 1)	抑うつ (Wave 2)	抑うつ (Wave 3)
知能 (Wave 1)	—					
知能 (Wave 2)	.970	—				
知能 (Wave 3)	.964	.992	—			
抑うつ (Wave 1)	-.178	-.156	-.182	—		
抑うつ (Wave 2)	-.210	-.201	-.232	.703	—	
抑うつ (Wave 3)	-.235	-.236	-.249	.522	.739	—

注. Full モデル (結果の 3.) の下で計算された潜在変数の相関係数を示す。

Nishita, Yukiko (National Center for Geriatrics and Gerontology), Tange, Chikako (National Center for Geriatrics and Gerontology), Tomida, Makiko (National Center for Geriatrics and Gerontology), Ando, Fujiko (Aichi Shukutoku University) & Shimokata, Hiroshi (Nagoya University of Arts and Sciences). *The Reciprocal Relationship between Intelligence and Depressive Symptoms among Japanese Elderly Adults*. THE JAPANESE JOURNAL OF DEVELOPMENTAL PSYCHOLOGY 2014, Vol.25, No.1, 76-86.

This study examined the reciprocal relationship between intelligence and depressive symptoms over time, in an elderly Japanese sample. Participants (age range = 65-79; N=725) were from the first wave of the National Institute for Longevity Sciences Longitudinal Study of Aging (NILS-LSA). They were tested three times and followed for about 4 years. Depressive symptoms were assessed using the Center for Epidemiologic Studies Depression scale (CES-D) and intelligence was assessed by the Wechsler Adult Intelligence Scale-Revised Short Forms (WAIS-R-SF). Structural equation modeling with a cross-lagged panel design showed that intelligence was related to subsequent depressive symptoms at every time point, such that poorer cognitive functioning was related to higher depressive symptoms. However, depressive symptoms were unrelated to subsequent intelligence. These findings suggest that intellectual ability may predict depressive symptoms in community-dwelling Japanese elderly adults.

[Keywords] Intelligence, Depression, Elderly adults, Cross-lagged panel design

2013.2.1 受稿, 2013.11.6 受理

ORIGINAL ARTICLE

Serum docosahexaenoic and eicosapentaenoic acid and risk of cognitive decline over 10 years among elderly Japanese

R Otsuka¹, C Tange¹, Y Nishita¹, Y Kato¹, T Imai^{1,2}, F Ando^{1,3} and H Shimokata^{1,4}

BACKGROUND/OBJECTIVES: To clarify the association of serum docosahexaenoic acid (DHA) and eicosapentaenoic acid (EPA) levels with cognitive decline over 10 years.

SUBJECTS/METHODS: This study was part of the National Institute for Longevity Sciences - Longitudinal Study of Aging, and was conducted with 232 male and 198 female Japanese community-dwelling subjects aged 60–79 years in the second wave (2000–2002). Cognitive function was assessed with the Mini-Mental State Examination (MMSE) in both the second and seventh (2010–2012) waves. Fasting venous blood samples were collected in the morning, and serum DHA and EPA levels were measured. Multiple logistic regression analysis was performed among participants with an MMSE score ≥ 24 in the second wave ($n = 430$) to estimate the odds ratio (OR) and 95% confidence interval (CI) for MMSE score ≤ 23 or MMSE score decline ≥ 4 10 years later. These estimates were based on baseline tertiles of serum DHA or EPA levels, and controlled for age, sex, education, MMSE score at baseline, alcohol consumption, current smoking, body mass index and disease history.

RESULTS: Fifteen (3.5%) subjects whose MMSE score was ≤ 23 and 36 (8.3%) subjects whose MMSE score declined to ≥ 4 showed cognitive decline. Multivariate-adjusted OR (95% CI) for the lowest through highest tertiles of serum DHA to MMSE score ≤ 23 or decline ≥ 4 were 1.00 (reference), 0.11 (0.02–0.58) and 0.17 (0.04–0.74), or 1.00 (reference), 0.22 (0.08–0.61) and 0.31 (0.12–0.75), respectively (P for trend = 0.01 or 0.04). Serum EPA was not associated with cognitive decline.

CONCLUSIONS: The study gives some indication that a moderately high level of serum DHA might prevent cognitive decline among community-dwelling elderly Japanese individuals.

European Journal of Clinical Nutrition (2014) 68, 503–509; doi:10.1038/ejcn.2013.264; published online 8 January 2014

Keywords: DHA; EPA; serum; cognition; Japanese; elderly

INTRODUCTION

An estimated two million people in Japan suffer from dementia and this number will likely increase as the population ages.¹ The essential n-3 polyunsaturated fatty acids (PUFA), docosahexaenoic acid (DHA) and eicosapentaenoic acid (EPA) that constitute the predominant long-chain PUFAs of membrane phospholipids in mammalian brains and neural tissues, are crucial for maintenance of brain function.²

Fish consumption, particularly fatty fish, and intake of marine n-3 PUFA, DHA and EPA are thought to play a protective role against age-related cognitive decline.³ However, results of cross-sectional and longitudinal studies examining the association between fish or n-3 PUFA intake and cognitive performance have been inconsistent, with some studies showing that high intake of n-3 PUFA was associated with better cognitive performance^{4–6} and other studies showing no association.^{3,5} One possible reason for these inconsistent results is the limited ability of dietary assessments to quantify blood levels of fatty acids (FA). Blood FA biomarkers can be measured to indicate differences in their delayed response to short- and long-term dietary intakes.^{7,8} Studies using n-3 series PUFA in the blood have shown that higher concentrations of DHA in erythrocyte membranes,⁹ DHA in plasma phosphatidylcholine¹⁰ and plasma EPA¹¹ are associated with a lower risk of cognitive decline or

Alzheimer's disease. Recently, lower red blood cell EPA and DHA levels were reported to be correlated with smaller brain volumes in elderly subjects without clinical dementia.¹² Furthermore, it has been proposed that FAs in the blood are associated with cognitive function.¹³ However, other studies focusing on dementia not only reported no difference in DHA in plasma cholesterol esters and phospholipids,¹⁴ but also reported significantly higher DHA in plasma phospholipids¹⁵ or cholesteryl esters.^{16,17} Hence, results of studies examining the association between blood FA and cognitive performance have been inconsistent.

Mean DHA and EPA intake/serum DHA/EPA levels among Caucasian subjects are substantially lower than those of Japanese subjects.^{18–21} The effect of serum DHA/EPA levels on cognitive function may vary among Japanese subjects, and the association between serum DHA and EPA levels and cognitive decline among Japanese subjects remains unclear. In addition, studies that examined the effectiveness of serum DHA/EPA levels on cognition in Japanese subjects with high serum DHA/EPA levels would explain one of the reasons that DHA/EPA supplementation trials in Caucasians, in whom serum DHA/EPA levels were substantially low, demonstrated essentially no effect from DHA on cognitive impairment.^{22,23} We considered that the duration of these intervention studies examining the effectiveness of DHA/EPA on cognitive performance were relatively short, and

¹Section of Longitudinal Study of Aging, National Institute for Longevity Sciences (NILS-LSA), National Center for Geriatrics and Gerontology, Aichi, Japan; ²Faculty of Human Life and Science, Doshisha Women's College of Liberal Arts, Kyoto, Japan; ³Faculty of Health and Medical Sciences, Aichi Shukutoku University, Aichi, Japan and ⁴Graduate School of Nutritional Sciences, Nagoya University of Art and Science, Aichi, Japan. Correspondence: Dr R Otsuka, Section of Longitudinal Study of Aging, National Institute for Longevity Sciences (NILS-LSA), National Center for Geriatrics and Gerontology, 35 Gengo, Morioka-cho, Obu, 474-8511 Aichi, Japan.
E-mail: otsuka@ncgg.go.jp

Received 6 February 2013; revised 29 October 2013; accepted 6 November 2013; published online 8 January 2014

long-term effectiveness of DHA/EPA intake on cognitive performance would be easier to clarify among Japanese subjects because they are naturally exposed to higher DHA/EPA concentrations. No study in Japan and only a few studies among Asians have reported the association between blood FA and cognitive impairment.^{24,25}

To clarify the effectiveness of serum DHA and EPA levels on cognitive decline among the Japanese whose DHA and EPA intake/serum DHA/EPA levels are higher than among Caucasians, and who are naturally exposed to high DHA/EPA concentrations, the present longitudinal study was carried out in elderly community-dwelling Japanese subjects and examined the associations of serum DHA and EPA levels with cognitive decline.

SUBJECTS AND METHODS

Participants

Data for this survey were collected as part of the National Institute for Longevity Sciences - Longitudinal Study of Aging (NILS-LSA). In this project, the normal aging process has been assessed over time using detailed questionnaires and medical checkups, anthropometric measurements, physical fitness tests and nutritional examinations. Participants in the NILS-LSA included randomly selected age- and sex-stratified individuals from the pool of non-institutionalized residents in the NILS neighborhood areas of Obu City and Higashiura Town in Aichi Prefecture. The first wave of the NILS-LSA was conducted from November 1997 to April 2000 and comprised 2267 participants (1139 men, 1128 women; age range, 40–79 years). Details of the NILS-LSA study have been reported elsewhere.²⁶

The second wave of the NILS-LSA was conducted from April 2000 to May 2002 and comprised 2259 participants (1152 men, 1107 women; age range, 40–82 years). Among these participants, 1351 (690 men, 661 women) were also included in the seventh wave of the NILS-LSA, which was conducted from July 2010 to July 2012. The mean (\pm s.d.) interval between the second and seventh wave for each participant was 10.2 (\pm 0.4) years.

Exclusion criteria were as follows: (1) those who were <60 years in the second wave ($n = 868$), as cognitive function tested by the Mini-Mental State Examination (MMSE) was assessed only among participants aged 60 or older; (2) those who had an MMSE score ≤ 23 in the second wave ($n = 10$); and (3) those who did not complete either the alcohol intake assessments or the self-reported questionnaire ($n = 43$). A total of 430 Japanese (232 men, 198 women) who had been between 60 and 79 years in the second wave of the NILS-LSA were available for analysis.

The study protocol was approved by the Committee of Ethics of Human Research of the National Center for Geriatrics and Gerontology (No. 369-2). Written informed consent was obtained from all subjects.

Blood sampling and serum FA analysis

Upon enrolment in the second wave of the NILS-LSA, venous blood was collected early in the morning after fasting for at least 12 h. Blood samples were centrifuged at 3500 *g* for 15 min. Serum was separated and frozen at -80°C before analysis for FA content by a single technician. Serum DHA and EPA were measured by gas-liquid chromatography at a clinical laboratory (SRL, Tokyo, Japan). In brief, total lipids in the serum were extracted using the Folch procedure and FAs were then methylated with BF₃/methanol. Transesterified FAs were then analyzed using a gas chromatograph (GC-17A; Shimadzu, Kyoto, Japan) with a capillary column (Omegawax 250; Supelco, Bellefonte, PA, USA). The weights of DHA and EPA (g/ml) as FA concentrations were identified by comparison with known standards. Intra- and inter-assay precision and accuracy values (coefficient of variation (CV)) were 2.7 and 6.9 CV% for EPA, and 1.9 and 6.9 CV% for DHA, respectively.

Assessment of cognitive function

Cognitive function was assessed by the Japanese version of the MMSE through interviews with a trained psychologist or clinical psychotherapist in both the second and seventh waves.^{27,28} The MMSE is widely used as a brief screening test for dementia, and scores range from 0 to 30 points, with a higher score indicating better cognitive function. The MMSE includes questions on orientation of time and place, registration, attention and calculation, recall, language and visual construction. We used two different cutoff scores: (1) a decline of at least 4 points in the MMSE score

from the second to seventh wave, which has been shown to be meaningful from a clinical point of view,^{29–31} and (2) a cutoff score of ≤ 23 , which is traditionally used to represent 'suggestive cognitive impairment'^{27,28} and thus was also used in the main analyses. Among participants in this study with an MMSE ≥ 24 in the second wave ($n = 430$), (1) 36 (8.3%) who had a decline of at least 4 points in the MMSE score from the second to seventh wave (10 years later), and (2) 15 (3.5%) who had an MMSE score ≤ 23 in the seventh wave (10 years later) were classified as showing cognitive decline, respectively. We defined the second wave as baseline, as the MMSE method between the second and seventh wave was consistent, and there were slight modifications of the procedure between the first and second waves.

Nutritional assessments

Nutritional intakes were assessed using a 3-day dietary record after participation in the second wave survey. The dietary record was completed over three continuous days (both weekend days and 1 weekday),³² and most subjects completed it at home and returned records within 1 month. Food was weighed separately on a scale (1-kg kitchen scales; Sekisui Jushi, Tokyo, Japan) before being cooked or portion sizes were estimated. Subjects used a disposable camera (27 shots; Fuji Film, Tokyo, Japan) to take photos of meals before and after eating. Dietitians used these photos to complete missing data and telephoned subjects to resolve any discrepancies or obtain further information when necessary. Averages for 3-day food and nutrient intakes were calculated according to the fifth edition of the Standard Tables of Foods Composition in Japan and other sources.³² Alcohol intake in the previous year was assessed using a food frequency questionnaire; trained dietitians interviewed subjects using this questionnaire.

Other measurements

Medical history of heart disease, hypertension, hyperlipidemia, diabetes (past and current), education (≤ 9 , 10–12 or ≥ 13 years of school) and smoking status (yes or no) were collected using self-report questionnaires. Body mass index (BMI) was calculated as weight in kilograms divided by the square of height in meters. Serum triacylglycerol levels were measured using enzymatic methods, and total and high-density lipoprotein-cholesterol levels were measured using the dehydrogenase method and direct method at a clinical laboratory (SRL). These measurements were assessed in the second wave.

Statistical analysis

All statistical analyses were conducted using statistical analysis system software version 9.1.3 (SAS Institute, Cary, NC, USA). The confounding variables were age (year, continuous), sex, education (≤ 9 , 10–12, ≥ 13 years), MMSE score at baseline (continuous), alcohol consumption (ml/day), current smoking status (yes or no), BMI (kg/m^2), history of heart disease, hypertension, hyperlipidemia and/or diabetes (yes or no). Differences in proportions and means of covariates according to the MMSE score in the seventh wave (10 years later) were assessed using the χ^2 -test or Fisher's exact probability test (if statistical expectation ≤ 5) and independent t-test, respectively. Comparisons between baseline dietary intakes according to the MMSE score 10 years later were performed by independent t-test.

Multiple logistic regression analysis was performed to estimate the odds ratio (OR) and 95% confidence interval (CI) for (1) a decrease in MMSE score of at least 4 points or (2) an MMSE score ≤ 23 in the seventh wave according to tertiles of serum DHA or EPA. The lowest tertile category was used as a reference. The independent variables in the first model were age, sex and education. The second model was further adjusted for MMSE score at baseline, alcohol consumption, current smoking status, BMI, history of heart disease, hypertension, hyperlipidemia and/or diabetes. Trend associations were assessed by assigning dummy variables of -1 , 0 and 1 to tertiles of serum DHA or EPA. In the logistic regression analysis, we tested goodness-of-fit (Hosmer–Lemeshow test) using the lackfit option and calculated the generalized R^2 (Nagelkerke R^2) measure using the r^2 option. Age, sex and education-adjusted mean MMSE score according to tertiles of serum DHA or EPA were calculated using the PROC GLM procedure. To eliminate the effects of other confounding variables on MMSE score, a subsequent model included MMSE score at baseline, alcohol consumption, current smoking status, BMI, history of heart disease, hypertension, hyperlipidemia and diabetes as covariates. All reported *P* values are two-sided, and a *P* value < 0.05 was considered significant.

RESULTS

Baseline characteristics of subjects according to the MMSE score in the seventh wave (10 years later) and subjects excluded from the analyses are shown in Table 1. Fifteen subjects (3.5%) were classified as showing cognitive decline (MMSE score ≤ 23). Compared with subjects with an MMSE score ≥ 24 , those with an MMSE score ≤ 23 were significantly less likely to be educated, significantly older and had a significantly higher BMI. Compared with subjects with both an MMSE score ≤ 23 and ≥ 24 , subjects excluded from the analyses were older, more likely to be current smokers, and more likely to have a history of hyperlipidemia and diabetes. Mean serum EPA or DHA among subjects excluded from the analyses was intermediate between subjects with MMSE score ≤ 23 and ≥ 24 .

Table 2 shows baseline dietary intakes of subjects according to MMSE score 10 years later. Compared with subjects with an MMSE score ≥ 24 , those with an MMSE score ≤ 23 ate significantly less fat and vegetables and significantly more fruits and sweets.

Table 3 shows the ORs and 95% CIs for an MMSE score decline of at least 4 points in the seventh wave (10 years later) according to tertiles of serum FAs. In the age-, sex- and education-adjusted model, serum DHA levels were significantly associated with a decreased prevalence of cognitive decline. After further adjustment for other covariates, the association remained statistically significant. The multivariate-adjusted ORs (95% CIs) for the lowest through highest tertiles of serum DHA were 1.00 (reference), 0.22 (0.08–0.61) and 0.31 (0.12–0.75), respectively (P for trend = 0.004, goodness-of-fit $P > 0.93$, $R^2 = 0.22$). Serum EPA was not associated with cognitive decline.

Table 4 shows mean MMSE scores and ORs (95% CIs) for MMSE score ≤ 23 in the seventh wave (10 years later) according to tertiles of serum FAs. Mean MMSE scores according to tertiles of serum FAs were not statistically significant. In the age-, sex- and education-adjusted model, serum DHA levels were significantly associated with a decreased prevalence of cognitive decline.

After further adjustment for other covariates, the association remained statistically significant; the multivariate-adjusted OR (95% CI) for the lowest through highest tertiles of serum DHA were 1.00 (reference), 0.11 (0.02–0.58) and 0.17 (0.04–0.74), respectively

(P for trend = 0.01, goodness-of-fit $P > 0.85$, $R^2 = 0.32$). Serum EPA was not associated with cognitive decline.

DISCUSSION

This study provides longitudinal evidence that low serum DHA levels were associated with a higher risk of cognitive decline over a 10-year period in community-dwelling Japanese adults aged 60 years and older. This association remained after controlling for baseline MMSE score and other variables. This is the first study to examine the association between serum DHA/EPA levels on cognitive decline among Japanese subjects whose DHA and EPA intake/serum DHA/EPA levels are higher than those seen in Caucasians and in whom ordinary exposure to DHA/EPA concentrations was high.

The ARIC (Atherosclerosis Risk in Communities) and Framingham Study studies, which examined n-3 series PUFA in the blood, showed that higher concentrations of these FAs were associated with a lower risk for cognitive decline.^{10,14} Among elderly French subjects, DHA of erythrocyte membranes⁹ and plasma EPA¹¹ have also been shown to be associated with a lower risk for cognitive decline. However, other studies focusing on dementia not only reported no difference in DHA in plasma cholesterol esters and phospholipids,¹⁴ but also reported significantly higher DHA in either plasma phospholipids¹⁵ or cholesteryl esters.^{16,17} Hence, the results from studies examining the association between blood FA and cognitive performance have been inconsistent.

However, serum n-3 series PUFA differs markedly in middle-aged Japanese, Japanese-American and Caucasian (American) men.³³ DHA and EPA levels from the blood of Japanese men are

Table 1. Baseline characteristics of subjects according to the MMSE score 10 years later and subjects excluded from the analyses in the NILS-LSA study

	Subjects available for analyses (n = 430)			Subjects excluded from the analyses ^a (n = 715) ^c
	MMSE ≤ 23	MMSE ≥ 24	P-value ^b	
Number of subjects	15	415		
MMSE (mean \pm s.d.)	27.7 \pm 1.4	28.4 \pm 1.4	0.04	27.5 \pm 2.2
Age (mean \pm s.d., years)	70.9 \pm 5.9	66.4 \pm 5.0	<0.01	71.3 \pm 5.5
BMI (mean \pm s.d., kg/m ²)	24.4 \pm 2.7	22.8 \pm 2.7	0.02	22.9 \pm 3.3
Alcohol (mean \pm s.d., ml/day)	10.2 \pm 15.4	8.1 \pm 13.5	0.55	7.5 \pm 14.7
Female (%)	46.7	46.0	0.96	50.9
Education				
≤ 9 years (%)	66.7	31.1	0.01	47.0
10–12 years (%)	6.7	15.7		21.8
≥ 13 years (%)	26.7	53.3		31.2
Current smoking status (%)	6.7	15.4	0.35	17.4
History of hypertension (%)	53.3	31.1	0.07	42.5
History of hyperlipidemia (%)	13.3	21.5	0.45	21.9
History of diabetes (%)	6.7	7.2	0.93	12.8
Triacylglycerol (mean \pm s.d., mg/dl)	85.9 \pm 25.7	120.9 \pm 62.1	0.03	117.7 \pm 66.6
Total cholesterol (mean \pm s.d., mg/dl)	219.1 \pm 37.9	219.1 \pm 33.7	0.99	216.5 \pm 36.1
HDL cholesterol (mean \pm s.d., mg/dl)	61.27 \pm 16.1	59.9 \pm 14.9	0.72	60.7 \pm 15.8
Serum EPA (mean \pm s.d., μ g/ml)	74.9 \pm 41.1	81.5 \pm 39.7	0.53	77.5 \pm 40.9
Serum DHA (mean \pm s.d., μ g/ml)	145.0 \pm 38.5	162.2 \pm 45.2	0.15	157.1 \pm 49.4

Abbreviations: BMI, body mass index; DHA, docosahexaenoic acid; EPA, eicosapentaenoic acid; HDL, high density lipid; MMSE, Mini Mental State Examination.

^aSubjects excluded from the analyses included those who were older than 60 years in the second wave and those who did not participate in the seventh wave.

^bFor continuous variables, independent *t*-test was used; for categorical variables, χ^2 test or Fisher's exact probability test was used. ^cThe number of excluded subjects according to the characteristics listed ranged from 672 to 715.

Table 2. Baseline dietary intakes of subjects according to the MMSE score 10 years later in the NILS-LSA study

	MMSE \leq 23	MMSE \geq 24	P-value ^a
Number of subjects	15	415	
Energy (mean \pm s.d., kcal/day)	2270.0 \pm 371.5	2095.9 \pm 394.8	0.85
Protein (mean \pm s.d., energy%)	14.7 \pm 1.5	15.7 \pm 2.0	0.22
Fat (mean \pm s.d., energy%)	21.5 \pm 6.0	23.5 \pm 4.3	0.03
Saturated fat (mean \pm s.d., g/day)	16.2 \pm 5.2	15.4 \pm 5.1	0.85
Polyunsaturated fat (mean \pm s.d., g/day)	12.2 \pm 2.7	12.9 \pm 3.6	0.25
DHA (mean \pm s.d., mg/day)	543.0 \pm 250.4	590.3 \pm 1.4	0.07
EPA (mean \pm s.d., mg/day)	302.5 \pm 155.6	321.3 \pm 383.0	0.11
Cereals (mean \pm s.d., g/day)	475.0 \pm 145.2	469.9 \pm 139.5	0.74
Beans (mean \pm s.d., g/day)	79.2 \pm 35.6	72.8 \pm 49.9	0.14
Vegetables (mean \pm s.d., g/day)	283.9 \pm 81.3	336.0 \pm 130.5	0.04
Fruits (mean \pm s.d., g/day)	259.8 \pm 209.7	175.7 \pm 129.1	0.002
Fish and shellfish (mean \pm s.d., g/day)	113.6 \pm 63.5	102.2 \pm 50.3	0.16
Meats (mean \pm s.d., g/day)	40.9 \pm 23.8	56.7 \pm 32.4	0.18
Eggs (mean \pm s.d., g/day)	46.9 \pm 29.5	46.7 \pm 25.7	0.39
Milk and dairy products (mean \pm s.d., g/day)	213.1 \pm 120.5	165.6 \pm 128.6	0.83
Sweets (mean \pm s.d., g/day)	71.7 \pm 53.8	38.3 \pm 38.6	0.04

Abbreviations: DHA, docosahexaenoic acid; EPA, eicosapentaenoic acid; MMSE, Mini Mental State Examination. ^aIndependent *t*-test was used.

Table 3. ORs and 95% CIs for MMSE scores that declined at least 4 points during 10 years according to tertiles of serum fatty acids

	Tertiles of serum fatty acids			Trend P ^a
	T1 (low)	T2	T3 (high)	
EPA (range, μ g/ml)	14.1–59.2	59.2 < – 90.4	90.4 < – 31.8	
Number of subjects MMSE score declined \geq 4/ \leq 3	12/129	13/129	11/136	
Age, sex, and education-adjusted OR (95% CI) ^b	1.00 (reference)	1.18 (0.50–2.79)	0.86 (0.35–2.09)	0.70
Multiple-adjusted OR (95% CI) ^{b,c}	1.00 (reference)	1.10 (0.44–2.75)	0.69 (0.27–1.76)	0.83
DHA (range, μ g/ml)	59.3–138.5	138.5 < – 175.6	175.6 < – 354.6	
Number of subjects MMSE score declined \geq 4/ \leq 3	21/118	6/138	9/138	
Age, sex, and education-adjusted OR (95% CI) ^b	1.00 (reference)	0.23 (0.09–0.60)	0.35 (0.15–0.81)	0.003
Multiple-adjusted OR (95% CI) ^{b,c}	1.00 (reference)	0.22 (0.08–0.61)	0.31 (0.12–0.75)	0.004

Abbreviations: CI, confidence interval; DHA, docosahexaenoic acid; EPA, eicosapentaenoic acid; MMSE, Mini Mental State Examination; OR, odds ratio. ^aOn the basis of multiple logistic regression analysis, assigning dummy variables – 1, 0, 1 to tertiles of serum fatty acids. ^bAdjusted ORs and CIs were based on multiple logistic regression analysis. ^cAdjusted for age (year, continuous), sex, education (\leq 9, 10–12, \geq 13 years), MMSE score at baseline (continuous), alcohol consumption (ml/day), current smoking status (yes or no), body mass index (kg/m²), and history of heart disease, hypertension, hyperlipidemia and diabetes (yes or no).

Table 4. Mean (s.e.) MMSE score and ORs (95% CIs) for MMSE scores \leq 23 10 years later according to tertiles of serum fatty acids

	Tertiles of serum fatty acids			ANCOVA P	Trend P ^a
	T1 (low)	T2	T3 (high)		
EPA (range, μ g/ml)	14.1–59.2	59.2 < – 90.4	90.4 < – 31.8		
Age, sex and education-adjusted MMSE score ^b	27.78 (0.15)	27.53 (0.15)	27.77 (0.15)	0.44	0.99
Multiple-adjusted MMSE score ^{b,c}	27.79 (0.15)	27.57 (0.15)	27.72 (0.15)	0.43	0.74
Number of subjects with MMSE \leq 23/MMSE \geq 24	4/137	9/133	2/145		
Age, sex and education-adjusted OR (95% CI) ^d	1.00 (reference)	2.76 (0.78–9.72)	0.51 (0.08–2.91)		0.11
Multiple-adjusted OR (95% CI) ^{c,d}	1.00 (reference)	2.92 (0.74–11.54)	0.52 (0.08–3.24)		0.13
DHA (range, μ g/ml)	59.3–138.5	138.5 < – 175.6	175.6 < – 354.6		
Age, sex and education-adjusted MMSE score ^b	27.48 (0.15)	27.89 (0.15)	27.70 (0.15)	0.18	0.29
Multiple-adjusted MMSE score ^{b,c}	27.47 (0.15)	27.90 (0.15)	27.68 (0.15)	0.17	0.32
Number of subjects with MMSE \leq 23/MMSE \geq 24	10/129	2/142	3/144		
Age, sex, and education-adjusted OR (95% CI) ^d	1.00 (reference)	0.16 (0.03–0.78)	0.26 (0.07–0.98)		0.02
Multiple-adjusted OR (95% CI) ^{c,d}	1.00 (reference)	0.11 (0.02–0.58)	0.17 (0.04–0.74)		0.01

Abbreviations: ANCOVA, analysis of covariance; CI, confidence interval; DHA, docosahexaenoic acid; EPA, eicosapentaenoic acid; MMSE, Mini Mental State Examination; OR, odds ratio. ^aOn the basis of the general linear model or multiple logistic regression analysis, assigning dummy variables – 1, 0, 1 to tertiles of serum fat. ^bAdjusted MMSE scores (mean \pm s.e.) were based on the general linear model. ^cAdjusted for age (year, continuous), sex, education (\leq 9, 10–12, \geq 13 years), MMSE score at baseline (continuous), alcohol consumption (ml/day), current smoking status (yes or no), body mass index (kg/m²), and history of heart disease, hypertension, hyperlipidemia and diabetes (yes or no). ^dAdjusted ORs and CIs were based on multiple logistic regression analysis.

significantly higher than those from the blood of Caucasian men.³³ Mean (\pm s.d.) serum EPA and DHA concentrations in our sample of subjects with an MMSE ≥ 24 were 81.5 (± 39.7) and 162.2 (± 45.2) $\mu\text{g/ml}$, respectively. On the other hand, among cognitively healthy adults aged 70–79 years living in England, these plasma levels were 39.1 (± 3.1) and 70.7 (± 2.9) $\mu\text{g/ml}$, respectively.³⁴

The biological mechanisms through which serum DHA exerts beneficial effects on cognition can be divided into vascular and non-vascular pathways. In terms of vascular pathways, the beneficial effects of DHA and EPA are well known, including blood pressure reduction³⁵ and pronounced effects on eicosanoid production³⁶ and two cardiovascular risk factors that may lead to cognitive decline.³⁷ In terms of non-vascular pathways, DHA is highly concentrated in membrane phospholipids of brain gray matter, and it has particular effects on membrane properties and cell signaling.³⁸ The precise mechanism of its effect, however, is unknown, although deficits in DHA could contribute to inflammatory signaling, apoptosis or neuronal dysfunction in the elderly.³⁹

In terms of serum DHA levels, the multivariate-adjusted ORs for MMSE score decline of at least 4 points, and MMSE ≤ 23 after 10 years were 1.00 (tertile 1, reference), 0.22 (0.08–0.61) and 0.31 (0.12–0.75) (P for trend = 0.004), or 1.00 (tertile 1, reference), 0.11 (0.02–0.58) and 0.17 (0.04–0.74) (P for trend = 0.01), respectively. Statistical significance was confirmed, but a dose–response relationship between serum DHA levels and cognitive decline was not observed. One of the possibilities for this finding is that serum DHA concentrations in our sample were substantially higher than the levels seen in Caucasian subjects,³³ and these higher blood levels of DHA might be above the threshold level to detect any effect on cognitive decline. In most previous studies of Caucasians, the mean DHA blood levels were in the lowest tertile seen in this study.^{33,34} In addition, DHA/EPA supplementation trials in Caucasian subjects whose serum DHA/EPA levels were substantially lower demonstrated essentially no benefit of DHA on cognitive impairment.^{22,23} One of the reasons these intervention studies failed might be due to the short duration used to examine the effectiveness of DHA/EPA on cognitive performance. In contrast, Japanese subjects, who have a normally high exposure to high DHA/EPA concentrations, might show different findings. No previous studies that we are aware of have examined serum DHA levels and cognitive decline among the people whose serum DHA/EPA levels were high. Hence, we cannot compare our findings with previous studies.^{24,25} Our study presents the possibility that low DHA levels formed over time in blood are a risk factor for cognitive decline rather than that high DHA levels are a protective factor against cognitive decline among the population whose ordinary exposure to DHA/EPA concentrations is high.

Although the precise reason that the OR of the highest tertile in serum DHA was higher than that of the second tertile is unknown, we believe that one possible explanation is that the number of cases was too small. In fact, multiple-adjusted MMSE scores after 10 years according to tertiles of serum DHA were 27.47 (tertile 1), 27.90 (tertile 2) and 27.68 (tertile 3) and did not reach statistical significance (ANCOVA $P = 0.17$, P for trend = 0.32) because the number of cases was too small and no differences in MMSE scores could be detected. To address the small number of subjects, we performed subanalyses to examine the relationships between baseline serum DHA concentration and follow-up MMSE score using Pearson's correlation coefficients ($n = 430$). Even after controlling for age at baseline, no significant positive correlations between serum DHA concentrations and MMSE score at follow-up were observed (partial correlation coefficient $r = 0.029$, $P = 0.55$).

Dietary intakes might belie the association between serum DHA/EPA and MMSE score; for example, subjects with an MMSE score < 23 might eat less of the traditional Japanese diet that includes high intakes of fish and rice, or eat more of the western

diet that includes high intakes of meat and dairy products⁴⁰ compared with subjects with MMSE scores ≥ 24 . Recently, dietary patterns characterized by a high intake of soybeans, vegetables, algae, and milk and dairy products and a low intake of rice were reported to be associated with reduced risk of dementia in the general Japanese population.⁴¹ However, in our study, subjects with an MMSE score ≤ 23 had less intake of DHA (543.0 vs 590.3 mg/day, $P = 0.07$), significantly less intake of fat and vegetables and greater intake of fruits and sweets compared with subjects with an MMSE score ≥ 24 . Fish and shellfish intake between the two groups were not statistically different (113.6 vs 102.2 g/day, in Table 2). To eliminate the effects of dietary intake including sugar, sweets, fruits, fat and vegetables on MMSE decline, we performed multiple logistic regression analysis further adjusted for intakes of sugar, sweets, fruits, fat and vegetables. The association between serum DHA levels and MMSE decline held up even after controlling for these food intakes (data not shown). Hence, no specific dietary pattern or food intake seemed to bias the association between serum DHA/EPA and MMSE score.

Several limitations to the present study warrant consideration. First, we assessed cognitive function only using a general cognitive test, that is, the MMSE. Although the MMSE is widely used as a brief screening test for dementia, it could be affected by demographic variables such as educational level. Among older patients with a college education living in the United States, the MMSE cutoff score of 27 (sensitivity, 0.69; specificity, 0.91) or 28 (sensitivity and specificity, 0.78) has been shown to be better for detecting cognitive dysfunction compared to the value of ≤ 23 used in this study (sensitivity, 0.66; specificity, 0.99).⁴² Among our Japanese sample, 52% (224/430) had an education level of 13 years or more. Therefore, the MMSE cutoff point of ≤ 23 may be inadequate to assess cognitive impairment. On the basis of this limitation, we used the other cutoff score that was (1) a decline of at least 4 points in MMSE score from the second to seventh wave (Table 3) and (2) an MMSE cutoff score of 28 in a subanalysis. The former analysis was consistent with the results when we used the MMSE cutoff point of ≤ 23 . However, in the latter subanalysis, an MMSE score ≤ 27 was seen in 36% of our Japanese sample (118/326) in the seventh wave, although no significant association was observed between serum DHA/EPA levels and cognitive decline (data not shown). Because of the lack of a sufficient number of cases, when the serum DHA levels were divided into quartiles or quintiles, a few categories contained only one case, although there were still statistically significant findings in a few categories (OR of the fourth quartile: 0.21, $P = 0.05$, OR of the third quintile: 0.11, $P = 0.07$, data not shown).

Second, serum FA concentrations were assessed from a single blood sampling. However, Kobayashi *et al.* examined correlations between serum phospholipid FA levels collected twice and FA intake assessed from 7-day weighted dietary records among 87 Japanese men, and reported that a single measurement of serum phospholipids was a useful biomarker of n-3 PUFA.⁸ Although that study used serum phospholipids, Ogura *et al.* reported that PUFA levels in plasma and erythrocyte phospholipids were nearly identical among 75 Japanese patients admitted for non-malignant diseases.⁴³ Third, attrition bias may have affected our results. Compared with included subjects, subjects excluded from the analyses were older, more likely to be current smokers, and more likely to have a history of hyperlipidemia and diabetes. Hence, excluded subjects might have been less healthy than subjects included in the final analysis. However, mean serum EPA or DHA among subjects excluded from the analyses was higher than those among subjects with an MMSE score ≤ 23 , and our results do not necessarily mean that subjects with lower serum EPA or DHA levels were more likely to drop out during the follow-up period. Fourth, DHA and EPA intake/serum levels among Japanese subjects are substantially higher than those of Caucasian subjects,^{18–21} and the tissue n-3/n-6 ratio that would alter

eicosanoid patterns⁴⁴ might also differ between these groups. Furthermore, genetic factors, including APOE4, might also modify the metabolism of n-3 PUFA.⁴⁵ However, we could not assess the n-3/n-6 ratio or genetic factors in this study.

The main strengths of the present study are as follows: (1) the long average follow-up period of 10 years; (2) the use of an older sample of randomly selected age- and sex-stratified non-institutionalized individuals from the community; and (3) the use of serum FA levels to assess DHA or EPA status. Furthermore, a certain level of serum DHA is modifiable through the consumption of fish or dietary supplements in DHA.⁴⁶ Recently, red blood cell levels of DHA plus EPA were reported to be explained by DHA plus EPA intake (25%), heritability (24%) and fish oil supplementation (15%) in the Framingham Heart Study.⁴⁷ In our Japanese sample ($n = 430$), Pearson's correlation coefficient between serum DHA and DHA intake assessed by a 3-day dietary record was 0.18 ($P < 0.01$, data not shown). This finding means that serum DHA levels are an adjustable factor to some extent.

In conclusion, the findings of this study give some indication that a moderately high level of serum DHA among the Japanese, whose DHA and EPA intake/serum DHA/EPA levels are higher than among Caucasians, might prevent cognitive decline among elderly, community-dwelling Japanese individuals.

CONFLICT OF INTEREST

The authors declare no conflict of interest.

ACKNOWLEDGEMENTS

We wish to express our sincere appreciation to the study participants and our colleagues in the NILS-LSA for completing the survey for this study. This work was supported in part by grants from the Japanese Ministry of Education, Culture, Sports, Science and Technology (22790584 to RO) and Research Funding for Longevity Sciences from the National Center for Geriatrics and Gerontology, Japan (25-22 to RO).

REFERENCES

- Ikejima C, Yasuno F, Mizukami K, Sasaki M, Tanimukai S, Asada T. Prevalence and causes of early-onset dementia in Japan: a population-based study. *Stroke* 2009; **40**: 2709–2714.
- Whelan J. (n-6) and (n-3) Polyunsaturated fatty acids and the aging brain: food for thought. *J Nutr* 2008; **138**: 2521–2522.
- van deRest O, Spiro 3rd A, Krall-Kaye E, Geleijnse JM, de Groot LC, Tucker KL. Intakes of (n-3) fatty acids and fatty fish are not associated with cognitive performance and 6-year cognitive change in men participating in the Veterans Affairs Normative Aging Study. *J Nutr* 2009; **139**: 2329–2336.
- Kalmijn S, van Boxtel MP, Ocke M, Verschuren WM, Kromhout D, Launer LJ. Dietary intake of fatty acids and fish in relation to cognitive performance at middle age. *Neurology* 2004; **62**: 275–280.
- van Gelder BM, Tijhuis M, Kalmijn S, Kromhout D. Fish consumption, n-3 fatty acids, and subsequent 5-y cognitive decline in elderly men: the Zutphen Elderly Study. *Am J Clin Nutr* 2007; **85**: 1142–1147.
- Nurk E, Dreven CA, Refsum H, Solvoll K, Vollset SE, Nygard O *et al*. Cognitive performance among the elderly and dietary fish intake: the Hordaland Health Study. *Am J Clin Nutr* 2007; **86**: 1470–1478.
- Hu FB. *Dietary Assessment Methods: Obesity Epidemiology* vol. 86. Oxford University Press: New York, NY, USA, 2008.
- Kobayashi M, Sasaki S, Kawabata T, Hasegawa K, Akabane M, Tsugane S. Single measurement of serum phospholipid fatty acid as a biomarker of specific fatty acid intake in middle-aged Japanese men. *Eur J Clin Nutr* 2001; **55**: 643–650.
- Heude B, Ducimetiere P, Berr C. Cognitive decline and fatty acid composition of erythrocyte membranes—The EVA Study. *Am J Clin Nutr* 2003; **77**: 803–808.
- Schaefer EJ, Beiser AS, Lamon-Fava S, Robins SJ, Au R *et al*. Plasma phosphatidylcholine docosahexaenoic acid content and risk of dementia and Alzheimer disease: the Framingham Heart Study. *Arch Neurol* 2006; **63**: 1545–1550.
- Samieri C, Feart C, Letenneur L, Dartigues JF, Peres K, Auriacombe S *et al*. Low plasma eicosapentaenoic acid and depressive symptomatology are independent predictors of dementia risk. *Am J Clin Nutr* 2008; **88**: 714–721.

- Tan ZS, Harris WS, Beiser AS, Au R, Himali JJ, Debette S *et al*. Red blood cell omega-3 fatty acid levels and markers of accelerated brain aging. *Neurology* 2012; **78**: 658–664.
- Conquer JA, Tierney MC, Zecevic J, Bettger WJ, Fisher RH. Fatty acid analysis of blood plasma of patients with Alzheimer's disease, other types of dementia, and cognitive impairment. *Lipids* 2000; **35**: 1305–1312.
- Beydoun MA, Kaufman JS, Satia JA, Rosamond W, Folsom AR. Plasma n-3 fatty acids and the risk of cognitive decline in older adults: the Atherosclerosis Risk in Communities Study. *Am J Clin Nutr* 2007; **85**: 1103–1111.
- Laurin D, Verreault R, Lindsay J, Dewailly E, Holub BJ. Omega-3 fatty acids and risk of cognitive impairment and dementia. *J Alzheimers Dis* 2003; **5**: 315–322.
- Corrigan FM, Van Rhijn AG, Ijomah G, McIntyre F, Skinner ER, Horrobin DF *et al*. Tin and fatty acids in dementia. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 1991; **43**: 229–238.
- Cole GM, Ma QL, Frautschy SA. Omega-3 fatty acids and dementia. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 2009; **81**: 213–221.
- Kuriki K, Nagaya T, Tokudome Y, Imaeda N, Fujiwara N, Sato J *et al*. Plasma concentrations of (n-3) highly unsaturated fatty acids are good biomarkers of relative dietary fatty acid intakes: a cross-sectional study. *J Nutr* 2003; **133**: 3643–3650.
- Sugano M, Hirahara F. Polyunsaturated fatty acids in the food chain in Japan. *Am J Clin Nutr* 2000; **71**: 189S–196S.
- Farina EK, Kiel DP, Roubenoff R, Schaefer EJ, Cupples LA, Tucker KL. Protective effects of fish intake and interactive effects of long-chain polyunsaturated fatty acid intakes on hip bone mineral density in older adults: the Framingham Osteoporosis Study. *Am J Clin Nutr* 2011; **93**: 1142–1151.
- Ma J, Folsom AR, Shahar E, Eckfeldt JH. Plasma fatty acid composition as an indicator of habitual dietary fat intake in middle-aged adults. The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study Investigators. *Am J Clin Nutr* 1995; **62**: 564–571.
- Cunnane SC, Plourde M, Pifferi F, Bégin M, Féart C, Barberger-Gateau P. Fish docosahexaenoic acid and Alzheimer's disease. *Prog Lipid Res* 2009; **48**: 239–256.
- Cunnane SC, Chouinard-Watkins R, Castellano CA, Barberger-Gateau P. Docosahexaenoic acid homeostasis, brain aging and Alzheimer's disease: can we reconcile the evidence? *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 2013; **88**: 61–70.
- Kim M, Nam JH, Oh DH, Park Y. Erythrocyte alpha-linolenic acid is associated with the risk for mild dementia in Korean elderly. *Nutr Res* 2010; **30**: 756–761.
- Chiu CC, Frangou S, Chang CJ, Chiu WC, Liu HC, Sun IW *et al*. Associations between n-3 PUFA concentrations and cognitive function after recovery from late-life depression. *Am J Clin Nutr* 2012; **95**: 420–427.
- Shimokata H, Ando F, Niino N. A new comprehensive study on aging—the National Institute for Longevity Sciences, Longitudinal Study of Aging (NILS-LSA). *J Epidemiol* 2000; **10**: S1–S9.
- Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. 'Mini-mental state'. A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res* 1975; **12**: 189–198.
- Mori E, Mitni Y, Yamadori A. Usefulness of a Japanese version of the Mini-Mental State Test in neurological patients. *Jpn J Neuropsychol* 1985; **1**: 82–90.
- Aearvsson O, Skoog I. A longitudinal population study of the Mini-Mental State Examination in the very old: relation to dementia and education. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2000; **11**: 166–175.
- Aguero-Torres H, Fratiglioni L, Guo Z, Viitanen M, Winblad B. Prognostic factors in very old demented adults: a seven-year follow-up from a population-based survey in Stockholm. *J Am Geriatr Soc* 1998; **46**: 444–452.
- Morris JC, Edland S, Clark C, Galasko D, Koss E, Mohs R *et al*. The consortium to establish a registry for Alzheimer's disease (CERAD). Part IV. Rates of cognitive change in the longitudinal assessment of probable Alzheimer's disease. *Neurology* 1993; **43**: 2457–2465.
- Imai T, Sakai S, Mori K, Ando F, Niino N, Shimokata H. Nutritional assessments of 3-day dietary records in National Institute for Longevity Sciences—Longitudinal Study of Aging (NILS-LSA). *J Epidemiol* 2000; **10**: S70–S76.
- Iso H, Sato S, Folsom AR, Shimamoto T, Terao A, Munger RG *et al*. Serum fatty acids and fish intake in rural Japanese, urban Japanese, Japanese American and Caucasian American men. *Int J Epidemiol* 1989; **18**: 374–381.
- Dangour AD, Allen E, Elbourne D, Faisey N, Fletcher AE, Hardy P *et al*. Effect of 2-y n-3 long-chain polyunsaturated fatty acid supplementation on cognitive function in older people: a randomized, double-blind, controlled trial. *Am J Clin Nutr* 2010; **91**: 1725–1732.
- Bonaa KH, Bjerve KS, Straume B, Gram IT, Thelle D. Effect of eicosapentaenoic and docosahexaenoic acids on blood pressure in hypertension. A population-based intervention trial from the Tromsø study. *N Engl J Med* 1990; **322**: 795–801.
- Bakewell L, Burdge GC, Calder PC. Polyunsaturated fatty acid concentrations in young men and women consuming their habitual diets. *Br J Nutr* 2006; **96**: 93–99.
- de la Torre JC. Cardiovascular risk factors promote brain hypoperfusion leading to cognitive decline and dementia. *Cardiovasc Psychiatry Neurol* 2012; **2012**: 1–15.