

**Table 1**  
**Relationships among Demographics, Disease, and Lifestyle by Smoking Status among Men and Women in Japan**

Measure	Women			p value	Men			p value
	Never smokers	Past smokers	Current smokers		Never smokers	Past smokers	Current smokers	
<b>Demographics</b>								
Number (%)	2100 (94.0)	71 (3.2)	62 (2.8)	< .001	489 (23.1)	1255 (59.3)	371 (17.5)	< .001
Age (years) (SD)	71.68 (5.37)	71.56 (4.83)	69.85 (4.82)	.029	72.06 (5.14)	72.18 (5.43)	70.13 (4.60)	< .001
Education level (years) (SD)	10.95 (2.15)	10.62 (2.42)	11.08 (2.03)	.400	11.92 (2.78)	11.91 (2.72)	12.09 (2.70)	.541
<b>Disease</b>								
Hypertension (%)	905 (43.1)	35 (49.3)	26 (41.9)	.571	216 (44.2)	629 (50.1)	145 (39.1)	< .001
Cardiovascular disease (%)	285 (13.6)	10 (14.1)	9 (14.5)	.971	91 (18.6)	263 (21.0)	41 (11.1)	< .001
Diabetes (%)	217 (10.3)	7 (9.9)	6 (9.7)	.978	68 (13.9)	220 (17.5)	53 (14.3)	.103
Hyperlipidemia (%)	1021 (48.6)	32 (45.1)	24 (38.7)	.264	157 (32.1)	448 (35.7)	98 (26.4)	< .01
Osteoporosis (%)	411 (19.6)	9 (12.7)	6 (9.7)	.055	8 (1.6)	19 (1.5)	1 (0.3)	.145
Fracture (since over 60 years) (%)	306 (14.6)	9 (12.7)	4 (6.5)	.183	35 (7.2)	72 (5.7)	23 (6.2)	.540
<b>Lifestyle</b>								
Current alcohol drinking (%)	552 (26.3)	28 (39.4)	26 (41.9)	< .001	293 (59.9)	872 (69.5)	247 (66.6)	< .001
Regular exercise (> 4 days per week) (%)	94 (4.5)	6 (8.4)	3 (4.8)	.100	38 (7.8)	86 (6.9)	23 (6.2)	.860

**Note.**

Values are means (SD) or N (%). Statistical significance was set at  $p < .05$

cline, and a cutoff point of 10 pack-years or more correlated with a decline in the Mini-Mental State Examination (MMSE) by 0.013 points per year. Data reported by Mons et al<sup>20</sup> revealed that current smokers with 21–40 pack-years had lower scores in cognitive tests that measured memory when compared with never smokers. However, these studies did not examine the relationships between cigarette smoking using pack-years and multidimensional cognitive function other than global cognition. Measurement of multiple domains in cognitive function is important to assess cognition for the early detection of mild cognitive impairment or Alzheimer's disease.<sup>21</sup> Additionally, decline in cognitive function among elderly people is related to such factors as age, education level, physical activity, and alcohol consumption; consequently, these variables should be considered as covariates when investigating the association between pack-years and multiple domains in cognitive function. The number of female smokers has increased gradually, although there are still more male than female smokers. The rate of smoking in adults worldwide was approximately 39.4% among men and 16.0% among women according to the 2002 WHO survey.<sup>22</sup> Hence, owing to the disparity between male and female smoking rates, one must consider the influence of sex when conducting studies on smoking. The aim of this study was to examine the relationships between smoking sta-

tus and various domains of cognitive function in a community-dwelling elderly population, controlling for potential confounding factors.

**METHODS****Participants**

Participants were selected from 5104 community-dwelling elderly persons who took part in the Obu Study of Health Promotion for the Elderly (OSHPE). Persons who participated in OSHPE were selected from 15,974 people over 65 years living in Obu, a residential suburb of Nagoya, Japan. An invitation letter was sent to them to enroll in the OSHPE; the inclusion criteria consisted of being over 65 years of age, living in Obu, and not participating in other studies. Other details have been reported in a previous paper.<sup>23</sup> Exclusion criteria in this study were: a history of stroke (N = 283), Alzheimer's disease (N = 8), Parkinson's disease (N = 23), and/or depression (N = 131); being certified to require long-term care insurance in Japan (N = 127); having a disability (not independent of activities of daily living) (N = 13); and having severe cognitive decline (MMSE  $\leq 20$ )<sup>24</sup> (N = 109). Exclusive of those who had a missing value (N = 59) and refused to participate (N = 3), the final number of participants was 4348 (2233 women and 2115 men).

**Measures**

**Smoking status.** Participants were asked about

**Table 2**  
**Relationship between Smoking Status and Cognitive Function in Elderly Men and Women in Japan**

Cognitive Test	Never smokers (N = 2100)		Past smokers (N = 71)		Current smokers (N = 62)		F	Adjusted p value*
	Mean	SD	Mean	SD	Mean	SD		
<b>Women</b>								
Immediate word test	7.52 (7.53)	1.26	7.37 (7.39)	1.42	7.13 (7.02)	1.35	5.648	< .01
TMT-A	1.38 (1.38)	0.44	1.46 (1.46)	0.39	1.43 (1.49)	0.44	3.184	.042
TMT-B	3.03 (3.03)	2.47	4.51 (4.49)	10.56	3.21 (3.47)	2.31	9.074	< .001
SDST	38.28 (38.33)	8.37	36.08 (36.15)	7.17	37.85 (36.38)	8.50	5.874	< .01
Delayed word test	4.09 (4.09)	1.92	3.80 (3.82)	1.97	3.98 (3.76)	1.90	1.824	.162
MMSE	26.82 (26.83)	2.33	26.69 (26.74)	2.24	25.85 (25.68)	2.48	8.020	< .001
<hr/>								
Cognitive Test	Never Smokers (N = 489)		Past Smokers (N = 1255)		Current Smokers (N = 371)		F	Adjusted p value*
	Mean	SD	Mean	SD	Mean	SD		
<b>Men</b>								
Immediate word test	7.17 (7.19)	1.34	7.22 (7.24)	1.31	7.34 (7.25)	1.25	0.243	.784
TMT-A	1.39 (1.38)	0.35	1.40 (1.39)	0.38	1.36 (1.40)	0.38	0.493	.611
TMT-B	3.20 (3.17)	4.39	3.05 (3.00)	3.13	2.90 (3.12)	1.37	0.595	.552
SDST	39.16 (39.36)	8.28	39.00 (39.24)	7.73	39.25 (38.15)	7.08	4.478	.011
Delayed word test	3.46 (3.51)	1.94	3.53 (3.57)	1.89	3.78 (3.60)	1.84	0.315	.730
MMSE	26.08 (26.09)	2.49	26.19 (26.22)	2.34	26.18 (26.06)	2.43	0.983	.374

Note.

TMT-A, Trail Making Test Part A; TMT-B, Trail Making Test Part B; SDST, Symbol Digit Substitution Test;

MMSE, Mini Mental Examination Test. Statistical significance was set at  $p < .05$

\*: Adjusted for age, education level, alcohol drinking status, and regular exercise

( ): estimate value

smoking status (never smokers, past smokers, or current smokers). Past smokers also were asked the following questions: (1) "How many cigarettes did you smoke in a day?" (2) "How old were you when you started to smoke?" and (3) "How old were you when you stopped smoking?" Current smokers were asked: (1) "How many cigarettes do you smoke in a day?" and (2) "How old were you when you started to smoke?" Participants were classified into *never smokers*, *past smokers*, and *current smokers*. For the purposes of this study, "smoking" refers to cigarette smoking. Pack-years were calculated by multiplying average daily use in packs by the number of years of smoking, thereby enabling compilation of one's lifetime history of smoking.

**Cognitive function.** We measured cognitive function using the MMSE and the National Center for Geriatrics and Gerontology Functional Assessment Tool (NCGG-FAT). The MMSE is used worldwide to measure global cognitive function.<sup>25</sup> Scores on the MMSE range from 0 to 30. However, the NCGG-FAT consists of 8 tasks that are used to evaluate memory (word list memory), attention (tablet version of Trail-Making Test part A: TMT-A), executive function (tablet version of Trail-Making Test part B: TMT-B), and processing speed (tablet version of Symbol Digit Substitution Test: SDST).

For word memory, participants were required to memorize 10 words presented in series and recall as many as possible: recall of more words signifies a better memory. In TMT-A, participants were asked to navigate successive numbers and connect them in order as fast as possible. The time taken to complete the task was recorded, with a shorter time indicating better performance. In TMT-B, participants were required to navigate a series of alternating numbers and letters, and connect them in alternating sequential order as quickly as possible, with a shorter time representing better performance. For SDST, participants were shown sets of digits and symbols in pairs, and asked to choose digits matching symbols as quickly as possible over 90 seconds. More matches completed indicate a better performance. A well-trained operator supported each participant to set up the tablet PC, help in understanding the task protocols, and record the data. The tests of NCGG-FAT have high test-retest reliability and moderate to high validity.<sup>26</sup>

**Other variables.** Other variables with a potential influence on cognitive function included age, sex, education level, diseases, exercise, and alcohol consumption.<sup>11,27,28</sup> We inquired about the frequency of regular exercise per week (every day,

**Table 3**  
**Hierarchical Multiple Linear Regression Analysis among Pack-years and Cognitive Function in Elderly Men in Japan**

	Immediate word		TMT-A		TMT-B	
	$\beta$	t	$\beta$	t	$\beta$	t
Age	-.218	-8.970**	.320	13.709**	.233	9.609**
Education level	.117	4.822**	-.151	-6.507**	-.138	-5.723**
Alcohol status	.049	2.056*	-.010	-.420	.014	.597
Exercise	-.040	-1.655	.066	2.895**	.028	1.189
Pack-years	.010	.419	.031	1.350	-.004	-.150
R <sup>2</sup>	.081		.154		.087	
	SDST		Delayed word		MMSE	
	$\beta$	t	$\beta$	t	$\beta$	t
Age	-.421	-19.623**	-.290	-12.385**	-.144	-5.913**
Education level	.227	10.629**	.183	7.856**	.204	8.396**
Alcohol status	.016	.746	.035	1.512	.002	.070
Exercise	-.079	-3.742**	-.048	-2.105*	-.052	-2.176*
Pack-years	-.063	-3.019**	-.040	-1.771	-.011	-.448
R <sup>2</sup>	.284		.149		.079	

Note.

TMT-A, Trail Making Test Part A; TMT-B, Trail Making Test Part B;

SDST, Symbol Digit Substitution Test; MMSE, Mini Mental Examination Test. \*  $p < .05$ , \*\*  $p < .01$

5–6 days, 2–4 days, <1 day, not at all), and about alcohol status by asking about past and current alcohol-drinking status, categorizing it similarly to smoking status (never drinking, past drinking, or current drinking).

### Statistical Analyses

We conducted one-way analysis of variance (ANOVA) and chi-square tests to examine the differences in age, education level, exercise, and alcohol consumption in regard of smoking status. We then performed analyses of covariance (ANCOVA) to determine whether smoking status is associated with cognitive function after adjusting for age, education level, alcohol-consumption status, and regular exercise. Lastly, we confirmed the relationship between a history of smoking and cognitive function using hierarchical multiple linear regression analysis adjusted for age, education level, exercise, and alcohol consumption. Missing data were excluded from analyses and all analyses were performed using the IBM SPSS Statistical Statistics 19.0 software package (SPSS Inc., Tokyo, Japan). Statistical significance was set at  $p < .05$ .

### RESULTS

Among study participants, the mean age was 71.71 years; there were 2115 men (48.6%) and 2233 women (51.4%). We conducted one-way ANOVA and chi-square tests separately by sex to ex-

amine the difference between measured variables according to smoking status, because the proportion of never smokers, past smokers, and current smokers varied greatly between men and women (Table 1). In the case of women, never smokers were significantly older than current smokers ( $p = .029$ ). The chi-square test also showed that never smokers had significantly less current alcohol drinking than past smokers and current smokers ( $p < .001$ ). Among men, past smokers had a higher incidence of diseases such as hypertension ( $p < .001$ ), cardiovascular disease ( $p < .001$ ), and hyperlipidemia ( $p < .01$ ) than never smokers and/or current smokers, although the results of age and alcohol status were similar to those for women.

Next, we looked for a difference in cognitive function according to smoking status to determine the influence of smoking on cognitive function in the elderly. We conducted ANCOVA separately by sex, adjusting for age, education level, alcohol-drinking status, and regular exercise (Table 2). The results showed that female never smokers had higher scores than current smokers in the immediate word test ( $F_{2, 2230} = 5.648$ ,  $p < .01$ ). Also among women, never smokers had better TMT-A ( $F_{2, 2230} = 3.184$ ,  $p = .042$ ), TMT-B ( $F_{2, 2230} = 9.074$ ,  $p < .001$ ), SDST ( $F_{2, 2230} = 5.874$ ,  $p < .01$ ), and MMSE ( $F_{2, 2230} = 8.020$ ,  $p < .001$ ) scores than past or current smokers. In the case of men, never smokers had better SDST scores ( $F_{2, 2212} = 4.478$ ,  $p = .011$ ) than current

and/or past smokers.

Finally, to investigate whether there was a relationship between a history of smoking (pack-years) and cognitive function in smokers, we conducted hierarchical multiple linear regression analysis separately by sex, adjusting for age, education level, alcohol-drinking status, and exercise. The results indicated that pack-years were significantly associated with SDST scores in men (Table 3). Table 3 shows that the correlation ( $R^2$ ) change was significant after entering smoking status ( $F_{5, 1639} = 130.119, p < .01$ ). Pack-years had a significant relationship with scores in SDST ( $\beta = -0.063, p < .01$ ). Conversely, there was no significant relationship between smoking status and scores in the immediate word test ( $\beta = 0.010, p = .675$ ), delayed word test ( $\beta = -0.040, p = .077$ ), TMT-A ( $\beta = 0.031, p = .177$ ), TMT-B ( $\beta = -0.004, p = .881$ ), and MMSE ( $\beta = -0.011, p = .654$ ) among men (Table 3). For women, however, a history of smoking was not related to any measures of cognitive function.

## DISCUSSION

In this study, never smokers had a lower rate of some diseases in both men and women, although the types of disease varied according to sex. For both men and women, never smokers had a lower rate of current alcohol consumption than past and current smokers. Female never smokers had better memory, attention, executive function, processing speed, and global cognitive function than past and/or current smokers. Pack-years were not related to cognitive function in women, whereas more pack-years were associated with slower processing speed in elderly men.

Our findings indicated sex differences regarding the association between smoking status and cognitive function. The proportion of smokers in the elderly Japanese population shows obvious differences between the sexes.<sup>29</sup> Some studies have examined sex difference regarding the influence of smoking on disease, and have shown that women may be more sensitive than men to some of the negative effects of smoking.<sup>30</sup> That is, compared with men, women may be more susceptible to some diseases as a result of smoking, especially in the vascular system (eg, cardiovascular disease). In addition, some diseases associated with smoking, such as cardiovascular disease, respiratory disease, and malignant neoplasm are directly linked to cognitive decline.<sup>31-33</sup> In this study, never smokers had better cognitive function if they were female, a result consistent with ones reported in previous studies.

Of particular note, when we used pack-years as a measure of smoking status, pack-years were related to processing speed even after adjustment for age, education level, alcohol-drinking status, and exercise habit in men, but not in women. Gallinat et al<sup>34</sup> showed that smokers had significantly smaller gray-matter volume and lower gray-matter density in the frontal regions than never smokers.

Additionally, they indicated that a history of smoking (pack-years) was inversely correlated with volume of the frontal lobe, which is activated during tasks measuring cognitive processing speed.<sup>35,36</sup> Our results concurred with these data, although the effects of smoking on cognitive function differed between the sexes. As another potential factor that might affect the association between pack-years and processing speed, previous studies pointed out the possibility of the effects of nicotine on the brain. Nicotine is a psychoactive substance that acts directly on the brain region activated during cognitive processing.<sup>37</sup> Some studies examined the association between nicotine exposure and brain function, and revealed that nicotine results in neuritic damage.<sup>38,39</sup> Moreover, Goriounova and Mansvelter<sup>37</sup> examined the relation between nicotine exposure during adolescence and cognitive deficits in later life, and concluded that nicotine modulates information processing by activating and desensitizing nicotine receptors in the prefrontal network. Although it may be less certain as to whether there is a sex difference regarding the relationship between smoking and cognitive function, one previous study<sup>40</sup> indicated the possibility of sex-related confounding factors such as nicotine independence; future study is required to verify such an influence.

There are some limitations to this study. First, the design was cross-sectional, and the time-oriented effect of smoking on cognitive function remained unclear. A longitudinal study will be required to reveal the temporal impact of smoking on cognitive function in the elderly. Second, a self-reported history of smoking involves recall bias<sup>41</sup> although we tried to minimize the impact of this by taking histories accurately and carefully. However, information regarding secondhand smoke, which lately has come under scrutiny as a serious problem, was lacking, thereby representing a potential limitation.

In conclusion, our study revealed that among the elderly, female never smokers had better performance in some domains of cognitive function, especially memory, attention, executive function, processing speed, and global cognitive function; among men, a history of smoking assessed using pack-years was associated with processing speed.

## Conflict of Interest Statement

Authors declare no conflict of interest.

## Human Subjects Approval

We obtained informed consent from all participants before their participation in the study, and the Ethics Committee of the National Center for Gerontology and Geriatrics approved the study protocol, approval number 490.

## Acknowledgments

We extend our appreciation to the Obu Office for assisting with recruiting participants. This study



was supported by a grant from the Japanese Ministry of Health, Labour, and Welfare (Programs Minimizing Long-Term Care B-3, to T.S.).

## References

- World Health Organization. Tobacco Free Initiative (TFI): Tobacco facts (on-line). Available at: [http://www.who.int/tobacco/mpower/tobacco\\_facts/en/](http://www.who.int/tobacco/mpower/tobacco_facts/en/). Accessed December 11, 2013.
- Mathers CD, Loncar D. Projections of global mortality and burden of disease from 2002 to 2030. *PLoS Med*. 2006;3(11):2011-2030.
- Lee PN, Forey BA, Coombs KJ. Systematic review with meta-analysis of the epidemiological evidence in the 1900s relating smoking to lung cancer. *BMC Cancer*. 2012;12:385.
- Edwards R. The problem of tobacco smoking. *BMJ*. 2004;328(7433):217-219.
- Shimizu J, Hayashi Y, Oda M, et al. A clinical analysis of small-sized lung cancer with advanced disease. *Surg Today*. 1994;24(1):19-23.
- Simonato L, Agudo A, Ahrens W, et al. Lung cancer and cigarette smoking in Europe: an update of risk estimates and an assessment of inter-country heterogeneity. *Int J Cancer*. 2001;91(6):876-887.
- Ambrose JA and Barua RS. The pathophysiology of cigarette smoking and cardiovascular disease: an update. *J Am Coll Cardiol*. 2004;43(10):1731-1737.
- Yaffe K, Fiocco AJ, Lindquist K, et al. Predictors of maintaining cognitive function in older adults: the Health ABC study. *Neurology*. 2009;72(23):2029-2035.
- Ott A, Slooter AJ, Hofman A, et al. Smoking and risk of dementia and Alzheimer's disease in a population-based cohort study: the Rotterdam Study. *Lancet*. 1998;351(9119):1840-1843.
- Launer LJ, Feskens EJ, Kalmijn S, Kromhout D. Smoking, drinking, and thinking. The Zutphen Elderly Study. *Am J Epidemiol*. 1996;143(3):219-227.
- Zhou H, Deng J, Li J, et al. Study of the relationship between cigarette smoking, alcohol drinking and cognitive impairment among elderly people in China. *Age and Ageing*. 2003;32(2):205-210.
- Kalmijn S, van Boxtel MP, Verschuren MW, et al. Cigarette smoking and alcohol consumption in relation to cognitive performance in middle age. *Am J Epidemiol*. 2002;156(10):936-944.
- Sabia S, Elbaz A, Dugravot A, et al. Impact of smoking on cognitive decline in early old age: the Whitehall II cohort study. *Arch Gen Psychiatry*. 2012;69(6):627-635.
- Durazzo TC, Insel PS, Weiner MW. Greater regional brain atrophy rate in healthy elderly subjects with a history of cigarette smoking. *Alzheimers Dement*. 2012;8(6):513-519.
- Anstey KJ, von Sanden C, Salim A, O'Kearney R. Smoking as a risk factor for dementia and cognitive decline: a meta-analysis of prospective studies. *Am J Epidemiol*. 2007;166(4):367-378.
- Glass JM, Adams KM, Nigg JT, et al. Smoking is associated with neurocognitive deficits in alcoholism. *Drug Alcohol Depend*. 2006;82(2):119-126.
- Sobue T, Yamamoto S, Hara M, et al. Cigarette smoking and subsequent risk of lung cancer by histologic type in middle-aged Japanese men and women: the JPHC study. *Int J Cancer*. 2002;99(2):245-251.
- Glass JM, Buu A, Adams KM, et al. Effects of alcoholism severity and smoking on executive neurocognitive function. *Addiction*. 2009;104(1):38-48.
- Ott A, Andersen K, Dewey ME, et al. Effect of smoking on global cognitive function in nondemented elderly. *Neurology*. 2004;62(6):920-924.
- Mons U, Schöttker B, Müller H, et al. History of lifetime smoking, smoking cessation and cognitive function in the elderly population. *Eur J Epidemiol*. 2013;28(10):823-831.
- Albert MS, Dekosky ST, Dickson D, et al. The diagnosis of mild cognitive impairment due to Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement*. 2011;7(3):270-279.
- World Health Organization. The Tobacco Atlas (on-line). Available at: <http://whqlibdoc.who.int/publications/2002/9241562099.pdf?ua=1>. Accessed October 23, 2014.
- Shimada H, Makizako H, Doi T, et al. A large, cross-sectional observational study of serum BDNF, cognitive function, and mild cognitive impairment in the elderly. *Front Aging Neurosci*. 2014;6(69):1-9.
- Young J, Meagher D, Maclullich A. Cognitive assessment of older people. *BMJ*. 2011;343:d5042.
- 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(3):189-198.
- Makizako H, Shimada H, Park H, et al. Evaluation of multidimensional neurocognitive function using a tablet personal computer: test-retest reliability and validity in community-dwelling older adults. *Geriatr Gerontol Int*. 2013;13(4):860-866.
- Elwood PC, Gallacher JE, Hopkinson CA, et al. Smoking, drinking, and other life style factors and cognitive function in men in the Caerphilly cohort. *J Epidemiol Community Health*. 1999;53(1):9-14.
- Cadar D, Pikhart H, Mishra G, et al. The role of lifestyle behaviors on 20-year cognitive decline. *J Aging Res*. 2012;2012:1-13.
- Health, Labour and Welfare Ministry. The National Health and Nutrition Survey in Japan, 2012(on-line). Available at: <http://www.mhlw.go.jp/bunya/kenkou/eiyou/dl/h24-houkoku.pdf>. Accessed April 22, 2014.
- Huxley RR, Woodward M. Cigarette smoking as a risk factor for coronary heart disease in women compared with men: a systematic review and meta-analysis of prospective cohort studies. *Lancet*. 2011;378(9799):1297-1305.
- Beason-Held LL, Thambisetty M, Deib G, et al. Baseline cardiovascular risk predicts subsequent changes in resting brain function. *Stroke*. 2012;43(6):1542-1547.
- Pathan SS, Gottesman RF, Mosley TH, et al. Association of lung function with cognitive decline and dementia: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *Eur J Neurol*. 2011;18(6):888-898.
- Duron E and Hanon O. Vascular risk factors, cognitive decline, and dementia. *Vasc Health Risk Manag*. 2008;4(2):363-381.
- Gallinat J, Meisenzahl E, Jacobsen LK, et al. Smoking and structural brain deficits: a volumetric MR investigation. *Eur J Neurosci*. 2006;24(6):1744-1750.
- Nakahachi T, Ishii R, Iwase M, et al. Frontal activity during the digit symbol substitution test determined by multichannel near-infrared spectroscopy. *Neuropsychobiology*. 2008;57(4):151-158.
- Venkatraman VK, Aizenstein H, Guralnik J, et al. Executive control function, brain activation and white matter hyperintensities in older adults. *Neuroimage*. 2010;49(4):3436-3442.
- Goriounova NA, Mansvelter HD. Short- and long-term consequences of nicotine exposure during adolescence for prefrontal cortex neuronal network function. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2012;2(12):1-14.
- Slotkin TA. Nicotine and the adolescent brain: insights from an animal model. *Neurotoxicol Teratol*. 2002;24(3):369-384.
- Abreu-Villaça Y, Seidler FJ, Qiao D, et al. Short-term ad-

## Cigarette Smoking and Cognitive Health in Elderly Japanese

- olescent nicotine exposure has immediate and persistent effects on cholinergic systems: critical periods, patterns of exposure, dose thresholds. *Neuropsychopharmacology*. 2003;28(11):1935-1949.
40. Matteis AD, Consonni D, Pesatori AC, et al. Are women who smoke at higher risk for lung cancer than men who smoke. *Am J Epidemiol*. 2013;177(7):601-612.
41. Oh HY, Lee HS, Lee SW, et al. The association of lung age with smoking status in Korean men. *Korean Journal of Family Medicine*. 2014;35(1):35-41.

## 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ー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, Gerstorff, 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年後の抑うつへ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-R-SF; 小林ほか, 1993) を施行した。WAIS-R-SF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) <sup>a)</sup>	71.19±3.88
性 <sup>b)</sup>	
男性	390(53.79)
女性	335(46.21)
教育歴 <sup>b)</sup>	
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) <sup>b)</sup>	
~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. <sup>a)</sup>平均± $SD$ , <sup>b)</sup>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-R-SF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への傾向が強いことを示す。なお、Wave 1におけるCronbachの $\alpha$ 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. 知能と抑うつとの基礎統計量

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、知能と抑うつと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 知能と抑うつとの基礎統計量, 平均 (SD)

変数	Wave 1	Wave 2	Wave 3
知能			
知識	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 <sup>a)</sup>	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. <sup>a)</sup>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：知識 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