高齢期記憶機能低下の予後と危険因子

天野 秀紀（アマノ ヒデノリ）＊1　吉田 裕人（ヨシダ ヒロト）＊4　西 真理子（ニシ マリコ）＊2　藤原 佳典（フジワラ ヨシノリ）＊3
渡辺 直紀（ワタナベ ナオキ）＊5　李 相侖（イ サンユン）＊6　深谷 太郎（フカヤ タロウ）＊1　村山 洋史（ムラヤマ ヒロシ）＊2
新開 省二（シンカイ ショウジ）＊3　土屋 由美子（ツチヤ ユミコ）＊7

目的　エピソード記憶機能の簡便な検査手順を，L'épreuve de rappel libre/rappel indicé à 16 items（RL/RI-16）の翻案により作成し，その予測妥当性を地域高齢者において確認した。また，記憶機能低下の危険因子の探索として，循環器・代謝性疾患ならびに食品摂取パタンの寄与を検討した。

方法　介護予防健診にて地域高齢者612名の全般的認知機能－Mini-Mental State Examination（MMSE）－，生活機能－老研式活動能力指標の手段的自立得点（IADL）－，既往歴，11食品群の摂取頻度などを調査した。また，受診者の一部について記憶機能を測定し（351名），さらにその一部については２年後に記憶機能（149名），３年後にMMSE（206名）とIADL（315名）を測定した。

結果　３年後に測定したMMSEの３点以上の低下は解析対象者の10.7%にみられた。その危険度は初回記憶機能の得点が高かった者（15～16点）に比し低かった者（０～10点）において有意に高く，オッズ比は6.5（95%信頼区間：1.5-28.5）であった（ロジスティック回帰モデルにより，性，年齢，初回MMSEを調整）。同様に，３年後に測定したIADLの１点以上の低下は8.6%にみられ，初回記憶機能の低かった者（０～10点）におけるオッズ比は9.0（2.7-30.0）であった（性，年齢，初回IADLを調整）。一方，初回記憶機能に比べ２年後の記憶機能の得点が４点以上低下する事象(以下，記憶機能急速低下）は，追跡完了者の5.6%で発生した。その互いに独立な危険因子としては，脳梗塞の既往:オッズ比26.8（2.5-292.8），糖尿病既往ありまたはHbA1c（国際標準値）6.5%以上：5.2（1.6-17.7），糖尿病既往なしかつHbA1c5.9-6.4%：3.9（1.2-12.9）が見いだされた（性，年齢，初回記憶機能を調整）。食品摂取頻度データの因子分析により，大豆・大豆製品・海藻類・いも類・緑黄色野菜・魚介類の高頻度摂取に対応する因子１，油脂類・肉類・卵に対応する因子２，果物・乳製品・牛乳に対応する因子３を同定した。因子１と因子３の因子得点が共に中央値より高かった者は，共に低かった者に比し，記憶機能急速低下の危険が小さく，オッズ比0.2（0.1-0.9）であった（性，年齢，初回記憶機能を調整）。

結論　作成したエピソード記憶機能検査は，その低得点者の全般的認知機能と生活機能の予後が悪いという意味で，予測妥当性を有する。エピソード記憶機能低下には，生活習慣病や食品摂取パタンのような改変可能な危険因子が見いだされ，予防の余地があると考えられる。

キーワード　エピソード記憶機能，全般的認知機能，生活機能，生活習慣病，食品摂取パタン

＊1 東京都健康長寿医療センター研究所社会参加と地域保健研究チーム研究助手　＊2 同研究員　＊3 同研究部長
＊4 東北文化学園大学医療福祉学部保健福祉学科教授　＊5 明治安田生活福祉研究所生活設計研究部研究員
＊6 国立長寿医療研究センター老年学・社会科学研究センター研究員　＊7 飯舘村保健師（前草津町健康推進課長）

Ⅰ 緒　　言

高齢者では，認知機能の様々な側面に軽度の障害がしばしば観察されるが，その臨床的意義は一様でない。エピソード記憶機能の低下は，アルツハイマー病の多くにおいて認知症発症前に現れる兆候であることから[1]，その時点で日常生活に支障がなくても，認知機能や生活機能の予後が悪いことが想定される。その危険因子の解明と予防法の開発はとりわけ重要な課題である。

エピソード記憶機能の検査法には，物語や単語を記憶材料に用いた様々な手続きが標準化されている。L'épreuve de rappel libre/rappel indicé à 16 items（以下，RL/RI-16）[2]は，単語の手がかり再生手続きを用いたフランス語による検査であり，注意機能や記憶方略の影響を受けにくいように工夫されている。この検査の成績は，メモリークリニックを訪れた軽度認知機能障害患者の中から将来アルツハイマー型認知症へ移行する者を，高い確度で判別し得たとのことである[3]。しかし，この検査は日本語版が作成されておらず，また，疫学研究で用いるには手順がやや煩雑である。

そこで，筆者らはRL/RI-16の翻案により日本語によるエピソード記憶機能検査手続きを作成した。さらに，手続きの簡略化により所要時間を短縮し，これを地域高齢者の縦断研究におけるアウトカム指標として利用することを試みた。本論では，まず，作成した指標の予測妥当性を確認するため，高齢者健診受診者の記憶機能検査成績と，その後３年間における全般的認知機能および生活機能の変化との関連を検討した。つづいて，記憶機能低下の危険因子の探索として，循環器・代謝性疾患の保有状況ならびに食品摂取パタンと，その後２年間における記憶機能急速低下のリスクとの関連を検討した。

Ⅱ 方　　法

（１） 対象

群馬県草津町にて2008年に65歳以上の住民を対象として，特定健診を兼ねた介護予防健診[4]を実施した。その受診者612名の中から，年齢を層別して無作為に選んだ420名に記憶機能調査への協力を求め，同意の得られた360名について後述のエピソード記憶機能検査を実施した。測定を完了した351名の年齢（平均±標準偏差）は75.4±5.7歳，女性の割合は56％であった。

２年後の健診でも同様の記憶機能測定を行い，初回測定完了者のうち149名について測定を完了した。

３年後には，健診にて全般的認知機能と生活機能の測定を行い，健診未受診者に対する郵送調査または訪問調査にて生活機能を測定した。初回記憶機能測定完了者のうち，３年後の全般的認知機能を測定できたのは206名，３年後の生活機能を測定できたのは315名であった。

（２） エピソード記憶機能検査

検査手順はRL/RI-16にほぼ準拠しつつ，手順後半の省略により簡略化し，それに応じて得点の算出法を変更した。被検者は，これから示される言葉を記憶するよう教示されたあと，Ａ４版白紙に印字された４つの語（例えば，トラ，さくらんぼ，インク，オルガン）の中から検査者の言う概念カテゴリー（四足の動物）に属する語を選んで読み上げるよう求められた。他の３語についても同様の問答を行った後，紙は伏せられ，検査者の言う概念カテゴリー名に属する語が何であったかを思い出して答えるよう求められた。他の３語についても同様に行い，正答できなかった語については，これまでの手順を３回を限度に繰り返した。以上を４語ずつ16語について行うことで，記銘のための手順を終了した。次に，妨害課題として，数を大きい方から逆向きに数えることを20秒間続けたあと，学習した16語を自由な順序で再生するよう求め

られた。2分以内に再生できなかった語については，検査者が言う概念カテゴリー名を手がかりに再生するよう求められた。自由再生または手がかり再生のいずれかの試行で正しく再生できた語の数を，この検査の得点とした（0～16点）。

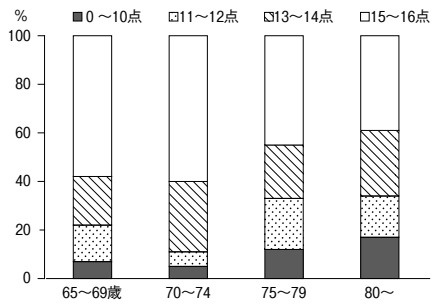
概念カテゴリー名とそれに属する語の16対からなる刺激系列として，検査成績に影響し得る語彙特性を平準化した8系列を作成した。使用する概念カテゴリー名と対応する語は既存の概念カテゴリー基準表[5]から選択した。それぞれの語の表記法は，語彙特性データベース[6]を参照して文字単語心像性評定値の高いものを選択し，漢字にはふりがなを付した。採用した128語の語彙特性値（平均±標準偏差）は，概念アイテムとしての典型性（基準表における出現順位）：10.5±6.1，発音時の拍数（モーラ）：3.5±1.2，表記の文字数：3.3±1.3，漢字表記を含む語の割合：30%，文字単語心像性：6.1±0.5，頻度値（新聞記事コーパスにおける出現度数[7]に1を加えた数の対数値）：2.6±0.8であり，これらの特性値に系列間差は認められなかった（一元配置分散分析あるいはχ^2検定にてp＞0.05）。

測定は訓練を受けた調査員が，年ごとに異なる複数の刺激系列を用いて行った。所要時間は6分程度であった。

（3） その他の調査項目

全般的認知機能は日本語版Mini-Mental Stateテスト[8]（以下，MMSE）にて測定した。抑うつ症状は，Geriatric Depression Scale短縮版[9]の日本語訳[10]（以下，GDS）にて把握し，得点を抑うつ度の指標とみなした。生活機能の尺度として，老研式活動能力指標[11]の下位尺度「手段的自立」の得点を用いた。食品摂取については，主食を含まない11の食品群について摂取頻度を4件法で尋ねた。病歴に関する質問は保健師等専門職が行った。最大歩行速度は11mの歩行路の中ほど5mの区間移動に要した時間から計算した。HbA1cの測定値は，本論では国際標準値[12]にて表示した。

図1　初回調査時年齢別の記憶機能得点の分布



（4） 統計解析

エピソード記憶機能検査の得点の人口学的関連要因の分析には重回帰分析を用いた。

食品摂取パタンの要約的記述のため，食品群別摂取頻度の各回答に整数のスコアを与え（「ほとんど毎日」：4点，「2日に1回」：3点，「週に1～2回」：2点，「ほとんど食べない」：1点），これに因子分析（最尤法，プロマックス回転）を適用し，個人の因子得点を計算した。

エピソード記憶機能検査得点の予測妥当性の確認のため，3年後のMMSE得点の低下（3点以上）の有無ならびに3年後のIADL得点の低下（1点以上）の有無を目的変数とした多重ロジスティック回帰分析を行った。

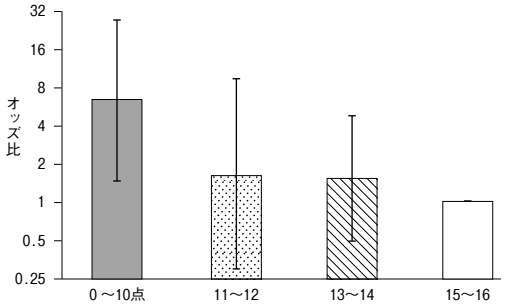
2年間の追跡中にエピソード記憶機能検査得点が4点以上低下することを記憶機能急速低下と定義し，その危険因子の探索として，初回調査時の既往歴を説明変数とする多重ロジスティック回帰分析を行った。同様に，食品摂取パタンの因子得点を説明変数とする分析を行った。いずれの分析でも，性，年齢，初回調査時の記憶機能を調整した。

すべての統計解析はSAS 9.1（SAS institute, Cary, NC, USA）により実施した。

（5） 倫理的配慮

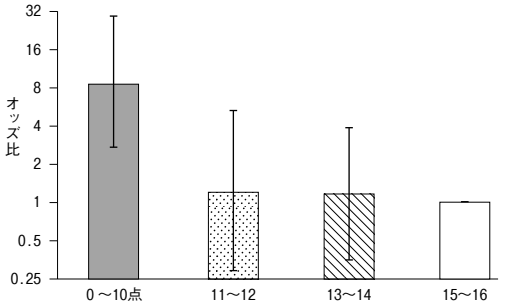
本研究は東京都老人総合研究所（現東京都健康長寿医療センター研究所）倫理委員会の承認を得て実施した。記憶機能検査の被検者には個別に説明を行い書面にて同意を得た。

図２　記憶機能と３年後の全般的認知機能低下リスク



注　ロジスティック回帰により，性，年齢，初回MMSE得点を調整

図３　記憶機能と３年後の生活機能低下リスク



注　ロジスティック回帰により，性，年齢，初回IADL得点を調整

Ⅲ 結　　果

（１） 記憶機能得点の分布と人口学的関連因子

初回調査で測定した記憶機能得点の分布を図１に示す。この得点を目的変数とした重回帰分析により，性，年齢，および教育年数と記憶機能得点との関連を検討したところ，年齢のみが有意な関連を示した。偏回帰係数から，年齢10歳の増加に対応する記憶機能得点の変化は，－1.1（95%信頼区間：－1.6−−0.5）点と計算された。

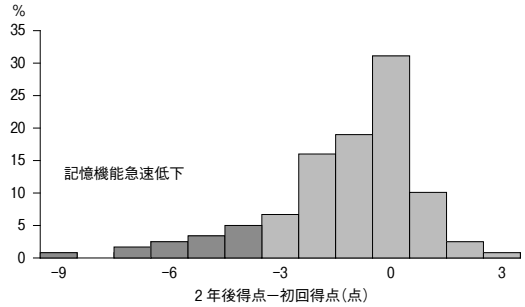
（２） 記憶機能得点と３年後のMMSE得点低下

初回調査時MMSE得点に比して３年後の得点が３点以上低下した場合をMMSE得点低下発生とみなすと，その割合は，解析対象者全体においては10.7%，記憶機能得点15点以上の階級においては7.8%であった。この階級を基準として，他の記憶機能得点階級からMMSE得点低下が発生する相対的な危険度を，ロジスティック回帰により性，年齢，初回MMSE得点を調整して評価した（図２）。記憶機能得点が10点以下の階級において，危険度の有意な上昇が認められた。この結果は，説明変数に教育年数を追加しても，大きく変わらなかった（結果は示さず）。

（３） 記憶機能得点と３年後のIADL得点低下

初回調査時IADL得点に比して３年後の得点が１点以上低下した者の割合は，解析対象者全体においては8.6%，記憶機能得点15点以上の階級においては5.1%であった。この階級に比して，記憶機能得点が10点以下の階級はIADL得点低下の危険が有意に高いことが，性，年齢，初回IADL得点を調整したロジスティック回帰により示された（図３）。この結果は，説明変数に最大歩行速度を追加しても，大きく変わらなかった（結果は示さず）。

図４　記憶機能得点の変化量の分布



（４） 記憶機能得点の２年間の縦断変化

２年後の記憶機能得点と初回調査時の記憶機能得点との差の分布を図４に示す。平均値±標準偏差は－1.3±2.3，最大で３点の得点上昇例があり，４点以上の得点低下は5.6%にみられた。以下では，４点以上の低下を「記憶機能急速低下」と呼び，その発生の危険因子を検討した。

表１　記憶機能急速低下の発生有無別にみた循環器・代謝性疾患の有病割合

（単位　%）

	記憶機能急速低下（４点以上）		群間比較（p値）
	あり（n＝24）	なし（n＝125）	
女性	37.5	48.8	n.s.[6]
年齢（平均±標準偏差）	77.5±5.7	74.9±5.2	0.08[7]
脳卒中既往	12.5	1.6	0.03[8]
脳梗塞既往	12.5	0.8	0.01[8]
心疾患既往	20.8	9.6	n.s.[6]
心房細動既往	8.3	0	0.03[8]
高血圧症既往	58.3	40.0	0.10[6]
血圧高値[1]	79.2	72.0	n.s.[6]
糖尿病既往	16.7	7.2	n.s.[6]
糖尿病既往またはHbA1c6.5%以上	25.0	9.6	0.03[6]
HbA1c高値[2]	58.4	33.3	0.01[6]
高脂血症既往	16.7	21.0	n.s.[6]
血清HDLコレステロール低値[3]	29.2	23.2	n.s.[6]
腹囲高値[4]	50.0	32.8	0.10[6]
メタボリック・シンドローム[5]	33.3	18.4	0.10[6]

注　1）収縮期130mmHg以上または拡張期85mmHg以上または高血圧の薬剤治療中
2）国際標準値5.9%以上または糖尿病の薬剤治療中
3）40mg/dl未満または高脂血症の薬剤治療中
4）男85cm以上女90cm以上
5）4）に該当し，かつ1）～3）の２つ以上に該当
6）χ^2検定
7）t検定
8）Fisher正確検定

表２　循環器・代謝性疾患と記憶機能急速低下リスク（ロジスティック回帰）

	オッズ比	95%信頼区間
女性	0.8	0.3- 2.1
年齢（10歳当たり）	2.0	0.7- 6.4
脳梗塞既往あり	26.8	2.5-292.8
糖尿病既往あり，または HbA1c（国際標準値）6.5%以上	5.2	1.6- 17.7
糖尿病既往なし，かつ HbA1c（国際標準値）5.9-6.4%	3.9	1.2- 12.9

注　初回調査時の記憶機能測定値を共変量として調整した。

表３　食品摂取頻度の因子パタン行列

食品類	第１因子	第２因子	第３因子
大豆・大豆製品	0.627	-0.030	-0.052
海藻類	0.534	-0.031	-0.036
いも類	0.484	0.043	0.040
緑黄色野菜	0.449	0.073	0.061
魚介類	0.302	0.138	0.035
油脂類	0.005	0.554	-0.011
肉類	-0.005	0.506	0.082
卵	0.188	0.361	-0.007
果物	0.073	-0.076	0.634
乳製品	-0.011	0.052	0.401
牛乳	-0.077	0.147	0.300

注　最尤法，プロマックス回転　適合度0.96

（５）　循環器・代謝性疾患と記憶機能急速低下

記憶機能急速低下の有無別に，循環器・代謝性疾患に関する属性の頻度を**表１**に示す。また，これを踏まえたロジスティック回帰の結果を**表２**に示す。脳梗塞の既往，糖尿病の既往またはHbA1c（国際標準値）6.5%以上，および糖尿病既往はないがHbA1c（国際標準値）が軽度高値（5.9-6.4%）は，記憶機能急速低下の独立した危険因子であった（$p<0.05$）。このモデルの説明変数に心房細動の既往，あるいはメタボリックシンドロームの項を加えても，モデルの説明力の有意な上昇は認められなかった。記憶機能急速低下者の71%は，上述の有意な３要因のいずれかを有していた。

（６）　食品摂取パタンと記憶機能急速低下

初回調査が行われた年の健診受診者の食品群別摂取頻度データに因子分析を適用した。因子数を増やしながら最尤法による適合度検定を繰り返し，p値が初めて0.05を上回った３因子モデルを採用した。回転後の第１因子へは大豆・大豆製品・海藻類・いも類・緑黄色野菜・魚介類，第２因子へは油脂類・肉類・卵，第３因子へは果物・乳製品・牛乳の負荷が大きかった（**表３**）。ロジスティック回帰分析により

表４　食品摂取パタンと記憶機能急速低下リスク（ロジスティック回帰）

	モデル１	モデル２	モデル３	モデル４
	オッズ比（95%信頼区間：CI）	オッズ比（95%CI）	オッズ比（95%CI）	オッズ比（95%CI）
女性	0.9(0.3-2.3)	0.8(0.3-2.0)	0.9(0.4-2.5)	0.9(0.3-2.4)
年齢（10歳）	2.1(0.7-5.9)	2.3(0.8-6.3)	2.2(0.8-6.2)	2.1(0.7-6.1)
第１因子得点（標準偏差）	0.7(0.5-1.1)			
第２因子得点（　〃　）		0.8(0.5-1.2)		
第３因子得点（　〃　）			0.7(0.4-1.1)	
第１因子・第３因子組合せ[2]				
低得点・低得点				1.0(基準)
低得点・高得点				1.0(0.3-3.9)
高得点・低得点				1.2(0.3-4.5)
高得点・高得点				0.2(0.1-0.9)

注　1）初回調査時の記憶機能測定値を共変量として調整した。
2）各因子得点を中央値で分割した。

各因子得点と記憶機能急速低下の発生危険度との関係を検討したところ（**表４**），第１因子と第３因子は，因子得点が高い者ほど記憶機能急速低下が生じにくい傾向にあった（モデル１，３ともにｐ＝0.10）。なお，性，年齢，初回調査時の記憶機能得点を調整した。次に，第１因子と第３因子それぞれの因子得点の高低により対象者を４群に分け，各群への帰属と記憶機能急速低下リスクとの関係を検討した（モデル４）。両因子の得点が共に中央値より小さい群を基準とすると，両因子の得点が共に高い群は，記憶機能急速低下リスクが有意に低かった。ここでは，性，年齢，初回調査時の記憶機能得点を調整した。さらに，GDS，教育年数，脳梗塞の既往，糖尿病の既往またはHbA1c（国際標準値）6.5%以上，および，糖尿病既往はないがHbA1cが軽度高値（5.9-6.4%）の項を加えて調整しても，結果は大きく変わらなかった（結果は示さず）。

Ⅳ 考　　察

本研究はエピソード記憶機能の測定法であるRL/RI-16を日本語に翻案し，さらに簡略化して，高齢者健診に導入した。この尺度の測定値が低い者において，将来，全般的認知機能および生活機能が低下しやすいという結果から，この尺度の一般高齢者における健康指標としての意義が裏付けられた。一方，この尺度とRL/RI-16との等価性を直接検討することは困難である。しかし，両者が等価であれば，この尺度の低得点者にはRL/RI-16の場合と同様に将来アルツハイマー病を発症する者が多く含まれることにより，全般的認知機能と生活機能の予後が悪いことが予想される。この予想に沿った結果が得られたという意味で，この尺度の予測妥当性は確認されたといえる。

この指標で表される記憶機能の低下の予知因子として，脳梗塞，糖尿病，および糖尿病に至らぬHbA1c高値が同定された。脳梗塞と糖尿病は，認知機能低下や認知症の確立された危険因子である。脳梗塞は，それ自体が脳血管性認知症の原因になるほか，アルツハイマー病の病理変化を有する高齢者において認知症症状の出現を促進する[13]。糖尿病や耐糖能異常は，日本人[14]や日系米国人[15]のコホートにおいて，アルツハイマー病および脳血管性認知症双方の危険因子であったとされ，欧米のコホート研究のメタ解析[16]でも同様の結果が得られている。一方，糖尿病に至らぬ高血糖の認知機能予後への影響を糖尿病によるそれと区別して検討した先行研究の結果は，高血糖者の予後が悪いとするもの[17][18]と，悪くないとするもの[19]-[21]が混在している。本研究の結果が前者に準ずるものとなったことには，本研究の対象者の年齢が先行研究よりもやや高い傾向にあること，糖代謝の指標に空腹時・随時・負荷後の血糖値ではなくHbA1cを用いたこと，着目した認知機能が糖代謝と関連が強いとされるエピソード記憶機能であったこと[22]などが寄与したことが考えられる。糖尿病や高血糖が認知機能を低下させる機序としては，血管障害，グルコース毒性，インスリン分解とアミロイドβタンパク分解の競合など，いくつかの仮説がある[16]。本研究で観察されたHbA1c高値とエピソード記憶機能低下リスクとの関連が因果関係によるものであるならば，インスリン抵抗性や高血糖の予防・是正は記憶機能低下の重要な予防手段として期待される。

記憶機能低下の生活習慣要因としては，食品摂取パタンの影響を検討した。得られた食品群別摂取頻度の因子構造を類似の調査票を用いた２つの先行研究の結果[23][24]と比較すると，大豆・大豆製品・海藻類・いも類・緑黄色野菜，および油脂類・肉類・卵がそれぞれ一つの共通因子に負荷する点は３研究が一致しているが，それらと，魚介類，牛乳，果物の摂取との関連は，研究ごとに異なっている。より多くの食品群について調査した先行研究の中では，退役前の自衛隊員に74食品群の摂取頻度を尋ねた調査の結果が，本研究と類似の因子構造を見いだしている[25]。これとの比較からは，本研究の第１因子は緑茶や漬物，第２因子は麺類，第３因子は菓子，パン，サラダドレッシングの摂取頻度

とも相関していることが予想される。

抽出された３因子はいずれも単独では記憶機能低下リスクと関連せず，第１因子と第３因子が共に高得点となる組合せにおいて，すなわち，大豆・大豆製品・海藻類・いも類・緑黄色野菜・魚介類と果物・乳製品・牛乳とを共に高頻度に摂取している場合に，有意にリスクが低いことが示された。個別栄養素の摂取と認知機能低下や認知症発症との関連は必ずしも確立していないが，不飽和脂肪酸[26)27)]，葉酸[28)]，ビタミンB_{12}[28)]，ビタミンＥ[29)]，ビタミンＣ[29)]，フラボノイド[29)]などはアルツハイマー病発症を抑制する可能性が指摘されている。第１因子高得点と第３因子高得点との組合では，魚介類からのｎ－３系多価不飽和脂肪酸とビタミンB_{12}，野菜・果物・緑茶からの葉酸とビタミンＣ，野菜からのビタミンＥ，大豆・大豆製品・野菜・果物・緑茶からのフラボノイドなどが記憶機能低下の抑制に寄与したかもしれない。あるいは，地中海式の食品摂取パタン[30)]において想定されるような好ましい組み合わせ効果が，ここで実現している可能性もある。日本人の食品摂取パタンと認知機能との関連を検討した前向き研究としては，Ozawaら[31)]があり，大豆・大豆製品，野菜，海藻，牛乳・乳製品の高頻度摂取，および米の低頻度摂取で特徴付けられる食品摂取パタンでは，脳血管性認知症の発症が有意に少なく，アルツハイマー型認知症も少ない傾向にあったと報告されている。本研究が米の摂取頻度を調査しなかったことを勘案すると，両研究が提示した望ましい食品摂取パタンは類似性が高いといえよう。両者の差異が調査・解析方法の違いや偶然によるものか，あるいは，エピソード記憶機能低下と脳血管性認知症の間での危険因子の違いを反映したものであるのかは，今後の検討課題である。

本論の後半における危険因子の検討は，少数例に基づく探索的解析であり，ここでの結果をもって結論とすることはできない。また，特に強力な危険因子以外は検出できる見込みのない探索となっている。エピソード記憶機能低下の危険因子については，より規模の大きな調査による再検討が望まれるところである。その知見に基づく記憶機能低下の予防は，本論前半の結果を踏まえれば，全般的認知機能や生活機能の維持に寄与することを想定し得る。

謝辞

語彙特性データベースの使用に際し，佐久間尚子・伊集院睦雄両研究員（東京都健康長寿医療センター）のご教示を賜った。本研究は，文部科学省科学研究費補助金（挑戦的萌芽研究）20659105の助成を受けて実施した。

文　　献

1）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）：270-9.

2）Van der Linden M. L'épreuve de rappel libre/rappel indicé à 16 items（RL/RI-16）. In：Van der Linden M, editor. L'évaluation des troubles de la mémoire. Marseille：SOLAL Editeurs；2004. p. 11-23.

3）Sarazin M, Berr C, De Rotrou J, et al. Amnestic syndrome of the medial temporal type identifies prodromal AD：a longitudinal study. Neurology. 2007；69(19)：1859-67.

4）新開省二 吉田裕人，藤原佳典，他．群馬県草津町における介護予防10年の歩みと成果．日本公衆衛生雑誌．2013；60(９)：596-605.

5）小川嗣夫．52カテゴリに属する語の出現頻度表．人文論究．1972；22(３)：1-68.

6）佐久間尚子，伊集院睦雄，伏見貴夫，他．日本語の語彙特性　第８巻．東京：三省堂；2005.

7）天野成昭，近藤公久．日本語の語彙特性　第７巻．東京：三省堂；2000.

8）北村俊則．Mini-Mental State Examination．大塚俊男，本間昭編．高齢者のための知的機能検査の手引き．東京：ワールドプランニング；2002．p. 35-8.

9）Sheikh JI, Yesavage JA. Geriatric Depression Scale（GDS）. Recent evidence and development of a shorter version. Clinical Gerontologist. 1986；

5(1-2)：165-73.
10) Niino N, Imaizumi T, Kawakami N. A Japanese Translation of the Geriatric Depression Scale. Clinical Gerontologist. 1991；10(3)：85-7.
11) 古谷野亘，柴田博，中里克治，他．地域老人における活動能力の測定；老研式活動能力指標の開発．日本公衆衛生雑誌．1987；34：109-14.
12) 清野裕，南條輝志男，田嶋尚子，他．糖尿病の分類と診断基準に関する委員会報告（国際標準化対応版）．糖尿病．2012；55(7)：485-504.
13) Snowdon DA, Greiner LH, Mortimer JA, et al. Brain infarction and the clinical expression of Alzheimer disease. The Nun Study. JAMA. 1997；277(10)：813-7.
14) 谷崎弓裕，清原裕．糖尿病とアルツハイマー病の関連－久山町研究から－．アンチ・エイジング医学．2008；4(1)：68-74.
15) Peila R, Rodriguez BL, Launer LJ. Type 2 diabetes, APOE gene, and the risk for dementia and related pathologies：The Honolulu-Asia Aging Study. Diabetes. 2002；51(4)：1256-62.
16) Biessels GJ, Staekenborg S, Brunner E, et al. Risk of dementia in diabetes mellitus：a systematic review. Lancet Neurol. 2006；5(1)：64-74.
17) Yaffe K, Blackwell T, Kanaya AM, et al. Diabetes, impaired fasting glucose, and development of cognitive impairment in older women. Neurology. 2004；63(4)：658-63.
18) Xu W, Qiu C, Winblad B, et al. The effect of borderline diabetes on the risk of dementia and Alzheimer's disease. Diabetes. 2007；56(1)：211-6.
19) Fontbonne A, Berr C, Ducimetiere P, et al. Changes in cognitive abilities over a 4-year period are unfavorably affected in elderly diabetic subjects：esults of the Epidemiology of Vascular Aging Study. Diabetes Care. 2001；24(2)：366-70.
20) Kanaya AM, Barrett-Connor E, Gildengorin G, et al. Change in cognitive function by glucose tolerance status in older adults：a 4-year prospective study of the Rancho Bernardo study cohort. Arch Intern Med. 2004；164(12)：1327-33.
21) Euser SM, Sattar N, Witteman JC, et al. A prospective analysis of elevated fasting glucose levels and cognitive function in older people：results from PROSPER and the Rotterdam Study. Diabetes. 2010；59(7)：1601-7.
22) Lamport DJ, Lawton CL, Mansfield MW, et al. Impairments in glucose tolerance can have a negative impact on cognitive function：a systematic research review. Neurosci Biobehav Rev. 2009；33(3)：394-413.
23) 熊谷修，柴田博，渡辺修一郎，他．地域高齢者の食品摂取パタンの生活機能「知的能動性」の変化に及ぼす影響．老年社会科学．1995；16(2)：146-55.
24) 熊谷修，柴田博，渡辺修一郎，他．地域高齢者の食品摂取パタンと生命予後．厚生の指標．1997；44(11)：3-8.
25) Mizoue T, Yamaji T, Tabata S, et al. Dietary patterns and colorectal adenomas in Japanese men：the Self-Defense Forces Health Study. Am J Epidemiol. 2005；161(4)：338-45.
26) Morris MC, Evans DA, Bienias JL, et al. Dietary fats and the risk of incident Alzheimer disease. Arch Neurol. 2003；60(2)：194-200.
27) Kalmijn S, Launer LJ, Ott A, et al. Dietary fat intake and the risk of incident dementia in the Rotterdam Study. Ann Neurol. 1997；42(5)：776-82.
28) Corrada MM, Kawas CH, Hallfrisch J, et al. Reduced risk of Alzheimer's disease with high folate intake：the Baltimore Longitudinal Study of Aging. Alzheimers Dement. 2005；1(1)：11-8.
29) Engelhart MJ, Geerlings MI, Ruitenberg A, et al. Dietary intake of antioxidants and risk of Alzheimer disease. JAMA. 2002；287(24)：3223-9.
30) Scarmeas N, Stern Y, Tang MX, et al. Mediterranean diet a；59(6)：912-21.
31) Ozawa M, Ninomiya T, Ohara T, et al. Dietary patterns and risk of dementia in an elderly Japanese population：the Hisayama Study. Am J Clin Nutr. 2013；97(5)：1076-82.