

## 学位論文抄録

Impact of age on the cerebrospinal fluid spaces: high-convexity and medial subarachnoid spaces decrease with age  
(脳脊髄液腔に対する加齢の影響: 高位円蓋部・正中部くも膜下腔は加齢に伴い縮小する)

日高 洋介

熊本大学大学院医学教育部博士課程医学専攻神経精神医学

指導教員

竹林 実 教授

熊本大学大学院医学教育部博士課程医学専攻神経精神医学

## Abstract of the Thesis

**Background and Purpose:** Impaired cerebrospinal fluid (CSF) dynamics may contribute to the pathophysiology of neurodegenerative diseases, and play a crucial role in brain health in older people; nonetheless, such age-related changes have not been well elucidated. Disproportionately enlarged subarachnoid-space hydrocephalus (DESH) is a neuroimaging phenotype of idiopathic normal-pressure hydrocephalus, originating from impaired CSF dynamics, and closely associated with aging. This study aimed to investigate the pathophysiology of DESH and determine age-related changes in CSF dynamics.

**Methods:** Using magnetic resonance imaging, we investigated the pathophysiology of DESH by quantitatively evaluating the volumes of DESH-related regions (ventricles [VS], Sylvian fissure [SF], and subarachnoid spaces at high convexity and midline [SHM]) and brain parenchyma in community-dwelling individuals aged  $\geq 65$  years. DESH-related regions were assessed using a visual rating scale, and volumes measured using voxel-based morphometry. Brain parenchyma volumes were measured using FreeSurfer software.

**Results:** Data from 1,356 individuals were analyzed, and 25 (1.8%) individuals had DESH. Regarding the relationships between the volume of each CSF space and age, VS and SF volumes increased with age, whereas SHM volume did not increase. VS and SF volumes increased as the whole brain volume decreased, whereas SHM volume did not increase even if the whole brain volume decreased; that is, SHM did not expand even if brain atrophy progressed. Moreover, lower Mini-Mental State Examination scores were significantly associated with lower SHM volume and higher VS volume. These associations remained significant even when individuals with DESH were excluded.

**Conclusions:** This study showed that the volume of high-convexity and medial subarachnoid spaces did not expand and tended to decrease with age; the human brain continuously progresses toward a “DESH-like” morphology with aging in community-dwelling older persons (i.e., DESH might be an “accelerated aging stage” rather than an “age-related disorder”). Our results indicated that brain atrophy may be associated with the development of “DESH-like” morphology. In addition, this morphological change, as well as brain atrophy, is an important condition associated with cognitive decline in older adults. Our findings highlight the importance of investigating the aging process of CSF dynamics in the human brain to preserve brain health in older people.

## 学位論文抄録

[ 背景と目的 ] 脳脊髄液動態は神経変性疾患の病態生理に関与し、高齢者の脳の健康を保つ上で重要な役割を担っていると考えられているが、その加齢に伴う変化は十分に研究されていない。Disproportionately enlarged subarachnoid-space hydrocephalus (DESH) は、特発性正常圧水頭症の画像表現型であり、脳脊髄液動態障害に起因し、加齢と密接に関連している。本研究では、DESH の病態生理を調べるとともに、脳脊髄液動態の加齢性変化を明らかにすることを目的とした。

[ 方法 ] 65 歳以上の地域在住高齢者を対象に、DESH 関連領域(脳室、シルビウス裂、高位円蓋部・正中部のくも膜下腔)および脳実質の体積を MRI で定量的に評価した。DESH 関連領域は視覚的に評価するとともに、Voxel-based morphometry により体積を測定した。脳実質の体積は FreeSurfer を用いて測定した。

[ 結果 ] 1,356 名のデータを解析した結果、25 人(1.8%)に DESH を認めた。各 DESH 関連領域の脳脊髄液体積と年齢との関係では、脳室とシルビウス裂の体積は年齢とともに増加したが、高位円蓋部・正中部のくも膜下腔の体積は減少した。また、脳室とシルビウス裂の体積は全脳容積が減少するにつれて増加するが、高位円蓋部・正中部のくも膜下腔の体積は全脳容積が減少しても増加しない、つまり、脳の萎縮が進行しても高位円蓋部・正中部のくも膜下腔は拡大しないことが示された。さらに、Mini-Mental State Examination のスコアが低いほど、高位円蓋部・正中部のくも膜下腔の体積は有意に小さく、脳室の体積は有意に大きいことが示された。これらの関連は、DESH を認める高齢者を除いても有意に保たれていた。

[ 考察 ] 本研究では、高位円蓋部・正中部のくも膜下腔は加齢とともに減少すること、地域在住高齢者において脳は加齢とともに「DESH 様」の形態へと連続的に進行することが明らかとなった。また、脳萎縮が「DESH 様」形態の発生に関連している可能性が示唆された。そして、この脳形態変化は、脳萎縮と同様に、高齢者における認知機能低下に関連することも示唆された。

[ 結論 ] 本研究の結果は、高齢者の脳の健康を維持するために、脳脊髄液動態の老化過程を調べることの重要性を示している。