

7. 業務内容と業務分担

本業務における DM 業務の内容と業務分担について、以下に示す。

※ 以下、凡例は次の通り。

▲：承認 △：確認 ○：メイン業務実施者

7.1. 事前準備

ACM は、CresCent と協議の上、事前準備として以下を実施する。

7.1.1. 手順書及び仕様書の作成

業務内容	CresCent		ACM					
	責任者	担当者	データ管理			システム		
			責任者	担当 責任者	担当者	責任者	担当 責任者	担当者
本手順書の作成	▲	—	▲	△	○	▲	△	△
本手順書 [別添資料] の作成	△	—	△	△	○	△	△	△
コーディング手順書の作成	▲	—	—	▲	○	—	—	—
ロジカルチェック仕様書の作成	—	—	—	▲	△	—	▲	○
コーディング仕様書の作成	—	—	—	▲	△	—	▲	○

7.1.2. DM システムの構築及び検証

業務内容	CresCent		ACM					
	責任者	担当者	データ管理			システム		
			責任者	担当 責任者	担当者	責任者	担当 責任者	担当者
ロジカルチェックプログラムの作成	—	—	—	—	—	—	○	○
ロジカルチェックテスト計画書の作成	—	—	—	—	—	—	▲	○
ロジカルチェックテストの実施	—	—	—	—	—	—	○	○
ロジカルチェックテスト報告書の作成	—	—	—	—	—	—	▲	○
コーディングプログラムの作成	—	—	—	—	—	—	○	○
コーディングテスト計画書の作成	—	—	—	—	—	—	▲	○
コーディングテストの実施	—	—	—	—	—	—	○	○
コーディングテスト報告書の作成	—	—	—	—	—	—	▲	○
環境チェックリスト (DM) (受入れテスト環境) の作成	—	—	—	—	—	—	▲	○
受入れテスト環境 (DM) 設定	—	—	—	—	—	—	○	○
環境チェックリスト (DM) (受入れテスト環境) 報告書の作成	—	—	—	—	—	—	▲	○
受入れテスト計画書 (DM) の作成	—	—	—	▲	○	—	—	—
受入れテスト (DM) の実施	—	—	—	○	○	—	—	—
受入れテスト報告書 (DM) の作成	—	—	—	▲	○	—	—	—
環境チェックリスト (DM) (本番環境) の作成	—	—	—	—	—	—	▲	○
本番環境 (DM) 設定	—	—	—	—	—	—	○	○
環境チェックリスト (DM) (本番環境) 報告書の作成	—	—	—	—	—	—	▲	○

7.2. 運用関連

業務内容	CresCent		ACM					
	責任者	担当者	データ管理			システム		
			責任者	担当 責任者	担当者	責任者	担当 責任者	担当者
作業実施日調整	○	○	—	—	○	—	—	—
EDC システムデータエクスポート	△	○	—	—	—	—	—	—
EDC システムデータインポート	△	○	—	—	○	—	—	—
コーディング	△	△	—	—	○	—	—	—
ロジカルチェック	△	○	—	—	○	—	—	—
システム変更	△	△	—	○	○	—	○	○

8. 事前準備の作業手順

8.1. 手順書及び仕様書の作成

ACM データ管理担当責任者及び ACM データ管理担当者 (以下、ACM データ管理担当者等) 及び ACM システム担当責任者及び ACM システム担当者 (以下、ACM システム担当者等) は、CresCent と協議の上、コーディング手順書、ロジカルチェック仕様書及びコーディング仕様書を作成する。

※本項の作業で作成する文書及び役割・責任については、「7. 業務内容と業務分担 (7.1.1. 手順書及び仕様書の作成)」参照

8.2. DM システムの構築及び検証

- (1) ACM システム担当者等は、ロジカルチェック仕様書及びコーディング仕様書に従い DM システムを構築する。
- (2) ACM システム担当者等は、ロジカルチェックテスト及びコーディングテストを実施する。
- (3) ACM システム担当者等は、受入れテスト環境 (DM) を設定する。
- (4) ACM データ管理担当者等は、受入れテストを実施する。
- (5) ACM システム担当者等は、本番環境 (DM) を設定する。

※本項の作業で作成する文書及び役割・責任については、「7. 業務内容と業務分担 (7.1.2. DM システムの構築及び検証)」参照

8.3. 事前準備完了

- (1) ACM データ管理担当者等は、事前準備完了後、「検収依頼書 兼 検収書<Form 7>」を CresCent へ送付する。
- (2) CresCent 責任者は、事前準備の成果物に問題が無いことを確認した後、「検収依頼書 兼 検収書<Form 7>」を ACM へ送付する。

9. DM 業務の作業手順

9.1. 作業実施日調整

ACM データ管理担当者は、CresCent と作業実施日について調整する。
なお、作業日については、原則週に一度とする。

9.2. EDC システムデータエクスポート

CresCent 担当者は、EDC システムよりデータをエクスポートする。

9.3. EDC システムデータインポート

CresCent 担当者、または ACM データ管理担当者は、エクスポートした EDC システムデータを DM システムにインポートする。

9.4. コーディング

コーディングについては別途「コーディング手順書」に記載する。

9.5. ロジカルチェック

(1) ACM データ管理担当者は、原則週に一度、ロジカルチェックを実行する。

(2) ACM データ管理担当者は、ロジカルチェック実行後、「ロジカルチェック結果<Form 2>」及び各種リストを作成し、CresCent 指定のフォルダに保存する。

なお、疑義又は確認事項がある場合は、「ACM コメント」欄にその内容を記載する。

(3) CresCent 責任者及び担当者(以下、CresCent 担当者等)は、内容確認後、「ロジカルチェック結果<Form 2>」の「CresCent 確認結果」欄及び「クエリ発行要否」欄を記載する。

(4) CresCent 担当者等は、クエリ発行要と判断したものについて、PDF ファイルに照会事項を記載し、必要に応じて、ACM データ管理担当者に照会事項の確認を依頼する。

(5) ACM データ管理担当者は、照会事項の確認を行う。

(6) ACM データ管理担当者は、「ロジカルチェック結果<Form 2>」(確認結果)を DM システムへインポートする。

9.6. システム変更

(1) CresCent 担当者等及び ACM データ管理担当者は、システム変更が必要と判断した場合、ACM に対応を依頼する。

(2) ACM システム担当者等は、影響範囲及び作業内容について確認後、「システム変更管理台帳<Form 3>」に必要事項を記載し、CresCent へ電子メールで送付する。

(3) CresCent 担当者等は、内容を確認後、「システム変更管理台帳<Form 3>」に変更実施判断を記載し、ACM へ電子メールで送付する。

(4) ACM システム担当者等は、「システム変更管理台帳<Form 3>」の内容に従い、変更対応を行う。

(5) ACM システム担当者等は、変更対応完了後、「システム変更管理台帳<Form 3>」に必要事項を記

載し、CresCent へ電子メールで送付する。

10. 通常依頼分以外の対応

緊急の対応を要する場合等、CresCent が ACM に本手順書以外の対応を依頼する場合は、事前に ACM と CresCent の間で、手順及び納品期限等を合意の上、決定する。

11. 障害対応

- (1) ACM データ管理担当責任者は、納品物の品質、納期等に手順書からの逸脱等を確認した場合には、ACM データ管理責任者に報告し速やかに CresCent に連絡する。
- (2) その後、CresCent 及び ACM は対応を協議し、ACM は CresCent に確認した上で迅速に対処する。
- (3) ACM データ管理担当責任者は、原因を究明し再発防止の対策をとり、「障害対応報告書<Form 6 >」を CresCent へ提出する。

12. 納品資料及び納品期限

12.1. 事前準備

納品資料	納品形態*		納期	原本保存
	紙	電子ファイル		
データマネジメント業務手順書	○	△	文書固定後	CresCent /ACM
データマネジメント業務手順書 [別添資料]	○	△	文書固定後	CresCent /ACM
コーディング手順書	○	△	文書固定後	CresCent
ロジカルチェック仕様書	○	△	文書固定後	CresCent
ロジカルチェックテスト計画書	○	—	DM システム運用開始前	CresCent
ロジカルチェックテスト報告書	○	—	DM システム運用開始前	CresCent
コーディング仕様書	○	△	文書固定後	CresCent
コーディングテスト計画書	○	—	DM システム運用開始前	CresCent
コーディングテスト報告書	○	—	DM システム運用開始前	CresCent
環境チェックリスト (DM) (受入れ テスト環境)	○	—	DM システム運用開始前	CresCent
環境チェックリスト (DM) (受入れ テスト環境) 報告書	○	—	DM システム運用開始前	CresCent
受入れテスト計画書 (DM)	○	—	DM システム運用開始前	CresCent
受入れテスト報告書 (DM)	○	—	DM システム運用開始前	CresCent
環境チェックリスト (DM) (本番環 境)	○	—	DM システム運用開始前	CresCent
環境チェックリスト (DM) (本番環 境) 報告書	○	—	DM システム運用開始前	CresCent

*納品形態：○(正)、△(提供)

12.2. 運用

納品物	納品形態		納期
	紙	電子ファイル	
コーディングリスト<Form 1>	—	○	作業着手から 2 営業日以内
ロジカルチェック結果<Form 2>	—	○	作業着手から 2 営業日以内
各種リスト	—	○	作業着手から 2 営業日以内

13. 資料の保存及び管理

ACM における資料の保存及び管理方法について、以下に示す。

13.1. 資料の保存及び管理

- (1) ACM における本 DM 業務に関わる書類、データの保存・管理及びデータ処理に関する記録については「13.2 保存の責任者及び保存場所」以降の手順に従う。
- (2) CresCent は ACM が本手順書に従い当該委託に関わる業務が適正かつ円滑に行われていることを確認するため、DM 業務に関わる全ての書類及びデータを調査することができる。

13.2. 保存の責任者及び保存場所

- (1) 資料の保存及び管理の責任者は、ACM 資料保存責任者とする。
- (2) DM 業務における保存対象資料 (電子データを除く) は、施錠可能な保存室に保存する。
- (3) 電子データは、ACM ファイルサーバに保存する。

13.3. 保存期間

保存期間は DM 業務終了後までとし、DM 業務終了後は返却とする。

13.4. 保存対象資料

ACM は以下の資料を保存する。

資料	形態
本手順書	紙
CresCent より ACM に提供された資料	紙もしくは電子データ
本手順書に従って作成した資料	紙もしくは電子データ

改訂記録

版数	作成日	作成者	変更内容	変更理由等
第 1.0 版	2013/11/7	三島 直	初版	-

CresCent

「Japanese Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative 2 (J-ADNI2 臨床研究)」

データチェックに関する手順書

版数 : 1.0

承認者 : 東京大学医学部附属病院 臨床研究支援センター
データ管理部門長 飯室 聡

飯室 聡 2014年 1 月 30 日

承認 : 東京大学医学部附属病院 早期・探索開発推進室
臨床コア幹事兼 IT コア PI 補佐 井原 涼子

井原 涼子 2014年 1 月 30 日

別添資料 : 1. データマネジメント業務手順書 (J-ADNI2-01-01) 第 1.0 版
2. 心理 QC チェックリスト第 1.1 版_140109
3. 心理 QC_CDR - J 診断アルゴリズム第 1.0 版_131120
4. クエリ発行方法、およびクエリ回答方法マニュアル
5. クエリ通知用メール (CRFQC 用、心理 QC 用)
6. 心理 QC 出力フォーマット (ファイル名 : sinri_yyyymmdd.xls)

参考資料 : J-ADNI2 研究管理システム(CS スクエア)操作マニュアル_用紙 QC 編
J-ADNI2 手順書 (Version 1.0, Nov 2013)

1. 目的

本手順書は、「Japanese Alzheimer' s Disease Neuroimaging Initiative 2 (J-ADNI2 臨床研究)」(以下、J-ADNI2)において、J-ADNI2 データセンターとして症例報告用紙および心理検査用紙のデータチェックを適切に行うための手順その他必要な事項を定めるものである。

2. 責任者および担当者

データチェック責任者：飯室 聡

症例報告用紙データチェック (以下、CRF QC) 担当者：富澤 和世

心理検査用紙データチェック (以下、心理 QC) 担当者：佐藤 智子

研究管理システム (以下、CS スクエア) 管理者：小林 真紀

3. データチェック実施手順

3.1 症例報告用紙

- 1) CRF QC 担当者は、CS スクエアの統合データベース画面より用紙検査結果データを出力する。
- 2) CRF QC 担当者は、不適格症例の被験者登録番号を「不適格一覧症例_yyyymmdd.xlsx」に記載し、本手順書「8. アーカイブ」に則りフォルダに格納する。
- 3) CRF QC 担当者は、CS スクエアのコミュニティ画面上の「状態」を「QC 依頼」から「クエリ中」に更新する。
- 4) CRF QC 担当者は、外部委託業者 (株式会社 AC メディカル) のデータ管理担当者 (以下、ACM 社 DM 担当者) に本手順書「8. アーカイブ」に則りフォルダを介して CS スクエアより出力したデータおよび「LB_id_visit.xlsx」を渡す。
- 5) ACM 社 DM 担当者は、[別添資料. 1]「データマネジメント業務手順書 (J-ADNI2-01-01) 第 1.0 版」に従ってロジカルチェックを実施し、「J-ADNI2 ロジカルチェック結果_yyyymmdd.xlsx」を本手順書「8. アーカイブ」に則りフォルダに格納する。
- 6) CRF QC 担当者は、「J-ADNI2 ロジカルチェック結果_yyyymmdd.xlsx」の「CresCent 確認結果」欄および「クエリ発行要否」欄に記載する。
- 7) CRF QC 担当者は、ファイル名を「J-ADNI2 ロジカルチェック結果回答_yyyymmdd.xlsx」として、本手順書「8. アーカイブ」に則りフォルダに格納する。

3.2 心理検査用紙

- 1) 心理 QC 担当者は、CS スクエアのコミュニティ画面より、状態が「QC 依頼」である症例の、最新版 PDF ファイルおよび最新版 EXCEL ファイルを出力する。
- 2) 心理 QC 担当者は、CS スクエアのコミュニティ画面上の「状態」を「QC 依頼」から「クエリ中」に更新する。
- 3) 心理 QC 担当者は、[別添資料. 2]「心理 QC チェックリスト」の「チェック項目」に基づいてマニュアルチェックを実施し、その結果を同ファイルの「結果」欄に記載する。
- 4) 心理 QC 担当者は、[別添資料. 3]「CDR の診断アルゴリズム」に基づいて算出した結果を「sinri_yyyymmdd.xls」内の「確からしい診断」欄に記載する。ただし、本手順書「4.2

心理検査用紙のクエリ対象」2) もしくは3) に該当する場合は、算出前にワークシートを点検する。

- 5) 心理 QC 担当者は、クエリを発行した場合は日付を「心理 QC チェックリスト」の「その他」欄に記載する。
- 6) 心理 QC 担当者は、ファイル名を「sinri_yyyymmdd.xls」として、本手順書「8. アーカイブ」に則りフォルダに格納する。

4. クエリ対象および発行手順

以下のクエリ対象となる疑義事項が発生した場合、該当施設に対してクエリを発行する。ただし、PDF 上で確認できる場合はクエリを発行せずに、本手順書「5. 1 クエリ発行なし」に基づきデータの修正を行う。

4.1 症例報告用紙のクエリ対象

- 1) 「[J-ADNI2 ロジカルチェック結果_yyyymmdd.xlsx]」の「クエリ発行要否」欄が「要」の記載がある場合。
- 2) 新規症例のスクリーニング時もしくは先行研究からの継続被験者のベースライン時の、クエリが終了したもの、あるいは疑義事項がない症例について、「sinri_yyyymmdd.xls」の「CRF 組入可否」が「可」かつ「心理組入可否」欄が「不可」の場合。
- 3) ベースライン時以降の CRF 診断サマリー上の診断と、「sinri_yyyymmdd.xls」の「確からしい診断」欄の整合性がとれず、「認知機能障害」（視空間認知、言語など）や「全般機能障害」について、データチェック済みの他の認知機能検査や FAQ 等と照合した結果、必要となった場合。
- 4) その他、専門医師が必要とした場合。

4.2 心理検査用紙のクエリ対象

- 1) 「心理 QC 結果」の「チェック項目」の定める基準から外れた場合。ただし、CRF の検査適格性結果で「適格性なし」の症例は例外とする。
- 2) CDR において、とりうる得点の範囲内で、全般機能項目が 0 でないにもかかわらず認知機能項目が全て 0 であり、専門医師との協議の結果必要となった場合。
- 3) CDR において、とりうる得点の範囲内で、全般項目が全て 0 だが、認知機能項目のどれか一つが 1（1=日常生活に支障があるレベルの障害を示唆）であり、専門医師との協議の結果必要となった場合。
- 4) その他、専門医師が必要とした場合。

4.3 クエリ発行手順

- 1) Acrobat を用いて PDF ファイル上に電子記載する（[別添資料. 4]「クエリ発行方法、およびクエリ回答方法のマニュアル参照」）。
- 2) CS スクエアのコミュニティ画面上で疑義事項を記載した PDF ファイルをアップロードする。
- 3) クエリ対象症例の施設へ通知メールを送信する。メール本文は [別添資料. 5]「クエリ通知用メール」を使用する。

- 4) 回答期限までに施設から返信がない場合は、件名に【再送】と付記して、再び同じメールを送信する。

5. データ修正

施設からは、メールの返信およびCS スクエア上のPDF ファイルにより、クエリの回答が示される。必要に応じて以下の手順でデータ修正を行う。

5.1 クエリ発行なし

- 1) 各 QC 担当者は、CS スクエアから最新版 EXCEL ファイルを出力する。
- 2) 各 QC 担当者は、出力した EXCEL ファイルの該当箇所を修正する。
- 3) 各 QC 担当者は、出力した EXCEL ファイルの「データセンター記入欄」に PDF 上の記載通りにデータを修正した旨、日付および修正者名を記入する。
- 4) 各 QC 担当者は、EXCEL ファイル名を変更せずに本手順書「8. アーカイブ」に則りフォルダに格納する。

5.2 クエリ発行あり

- 1) 各 QC 担当者は、CS スクエアから最新版 EXCEL ファイルを出力する。
- 2) 各 QC 担当者は、クエリ回答に基づき、出力した EXCEL ファイルの該当箇所を修正する。
- 3) 各 QC 担当者は、出力した EXCEL ファイルの「センター側入力欄」のコメント部分に修正内容と、日付および修正者名を記入する。
- 4) 各 QC 担当者は、EXCEL ファイル名を変更せずに本手順書「8. アーカイブ」に則りフォルダに格納する。

6. データの固定

疑義事項がない場合、もしくはクエリが終了した場合、各 QC 結果について、データチェック責任者の承認後、以下の手順でデータ固定を行う。

6.1 症例報告書

- 1) CRF QC 担当者は、クエリが終了した EXCEL ファイルの「サマリーシート」内の「シート固定」ボタンを押して保存し、本手順書「8. アーカイブ」に則りフォルダに格納する。
<注意 1>PreAD 群のスクリーニング前半時では、EXCEL ファイルの「センター側入力欄」のアミロイド PET 検査の施行有無をチェックする。
<注意 2>検査が実施されなかった場合は、EXCEL ファイルの「サマリーシート」内の「施行なし」にチェックを入れる。
- 2) CRF QC 担当者は、CS スクエアのコミュニティ画面から最新版の PDF ファイルを出力する。
- 3) CRF QC 担当者は、CS スクエアの状態を「クエリ中」から「データ固定」に更新し、最新 EXCEL および PDF ファイルをアップロードする。
- 4) CRF QC 担当者は、スクリーニング時もしくは先行研究からの継続者のベースライン時には「sinri_yyyymmdd.xls」の「CRF 組入れ可否」欄を記載する。

6.2 心理検査用紙

- 1) 心理 QC 担当者は、スクリーニング時もしくは先行研究からの継続者のベースライン時には、選択基準に関わる「MMSE」、「WMS-R」、「CDR memory box」、「overall CDR」、「GDS」(MCI study のみ)、「確からしい診断」を「心理 QC 結果」から抽出し、ファイル名を「sinri_yyyymmdd.xls」として保存し、本手順書の「8. アーカイブ」に基づいたフォルダを使用して CRF QC 担当者と共有する。
- 2) 心理 QC 担当者は、クエリが終了した EXCEL ファイルの「サマリーシート」内の「シート固定」ボタンを押して保存し、本手順書「8. アーカイブ」に則りフォルダに格納する。
- 3) 心理 QC 担当者は、CS スクエアのコミュニティ画面から最新版の PDF ファイルを出力する。
- 4) 心理 QC 担当者は、CS スクエアの状態を「クエリ中」から「データ固定」に更新し、最新 EXCEL および PDF ファイルをアップロードする。
- 5) 心理 QC 担当者は、「sinri_yyyymmdd.xls」の「CRF 組入可否」欄と「確からしい診断」欄を照合し、「心理組入れ可否」欄を記載する。
- 6) 心理 QC 担当者は、「心理 QC チェックリスト」を「固定済み」と「クエリ中」に分けてバインダーに保存する。

7. データ固定の解除

- 1) 各 QC 担当者は、新データの判明、記入ミス等でデータ固定の解除が必要になった場合、CS スクエア管理者にデータ固定解除を依頼する。
- 2) CS スクエア管理者は、EXCEL シートの「シート固定解除」ボタンのパスワードを入力する。
- 3) CS スクエアのコミュニティ上での状態を「データ固定」から「QC 依頼」へ変更する。

8. アーカイブ

データチェックに用いる各ファイルは、以下のファイルパスに基づき保管する。全てのファイルは月に一回、以下のファイルパスにバックアップを取る。

8.1 症例報告用紙

- 1) 症例報告用紙データ：統合データベースから出力した CRF
- 2) 症例報告用紙クエリ：最終版 PDF ファイルおよび最終版 EXCEL ファイル
- 3) 症例報告用紙結果：「J-ADNI2 ロジカルチェック結果_yyyymmdd.xlsx」
- 4) 症例報告用紙回答：「J-ADNI2 ロジカルチェック結果回答_yyyymmdd.xlsx」
- 5) 症例報告用紙データ：「id_visit.xlsx」
- 6) 症例報告用紙共有：「不適格一覧症例_yyyymmdd.xlsx」

8.2 心理検査用紙

- 1) 心理検査用紙データ：「sinri_yyyymmdd.xls」、PDF ファイルおよび EXCEL ファイル(CDR-J のみ)
- 1) 心理検査用紙クエリ：最終版 PDF ファイルおよび最終版 EXCEL ファイル

8.3 バックアップ

¥172. 29. 81. 40¥中央管理¥自主臨床試験¥CC017_J-ADN12¥08 データマネジメント¥バックアップ¥yyyymmdd

9. 手順書の改訂

本手順書は、定期的にデータチェック責任者が review を行い、改訂作業を実施する。

10. 作成・改訂の経緯

版	作成日	作成者	作成・改訂理由
1.0	2013年12月2日	富澤 和世	新規作成

J-ADNI2プレクリニカルAD研究におけるMRI検査（MRIコア）

分担研究者 松田博史 国立精神・神経医療研究センター
脳病態統合イメージングセンター
センター長

研究要旨

J-ADNI2プレクリニカルAD研究は、認知機能正常者を対象とし、アミロイドPET検査で陽性の「Preclinical AD」150名と、陰性の「アミロイド陰性健常高齢者」150名の2群にわけて登録する。これらのすべての被験者の脳を継続的に6ヶ月毎にMRIを用いて撮像する。J-ADNI2では、3テスラの高磁場MRIを用いて病理学的変化を忠実に反映する構造的撮像法のみならず、MRIによる機能的撮像法の多施設共同研究のための標準プロトコルおよび品質管理体制を確立した。J-ADNI1からの相違点は次の項目である。①3テスラMRIを用いる。②GE社製MRIでMPRAGEが使用できなくなり、IRSPGRを使用する。③MPRAGE repeatがなくなり、Accelerated MPRAGE/IRSPGRが追加される。④PDWI/T2WI dual echoの代わりにFLAIR, T2*が撮像される。⑤ファントム撮像は被験者撮像日に1回行われる。被験者撮像毎に行わなくて良い。⑥オプションとして、3Tによるresting state fMRI, Diffusion Tensor Imaging (DTI), 3D Arterial Spin Labeling (ASL)が追加される。J-ADNI2への参加が見込まれる約40の臨床サイトそれぞれについて、MRI装置の情報を収集し、標準化された撮像プロトコルをインストールした。この後、各施設で撮像されたファントムおよびボランティア撮像データの品質管理を1週間間隔で2回行い、施設認定を行った。幾何学的歪みおよび信号値不均一性の補正に関して、1.5テスラで確立した方法を応用することにより3テスラMRIでも良好な補正が可能であった。

A. 研究目的

Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative (ADNI)の組織が世界の4極で運営されている。この組織のJ-ADNI2プレクリニカルAD研究は、認知機能正常者を対象とし、アミロイドPET検査で陽性の「Preclinical AD」150名と、陰性の「アミロイド陰性健常高齢者」150名の2群にわけて登録する。これらのすべての被験者の脳を継続的に6ヶ月毎にMRIを用いて撮像する。J-ADNI2では、3テスラの高磁場MRIを用いて病理学的変化を忠実に反映する構造的撮像法のみならず、MRIによる機能的撮像法の多施設共同研究のための標準プロトコルおよび品質管理体制を確立する。これらの結果は今後のADに対する根治療法薬の治験における基準値として用いられる。

B. 研究方法

1) 標準撮像法プロトコルおよび品質管理体制の確立

外国メーカー (Siemens, GE, Philips社) 製のMRI装置に関してはUS-ADNI2での標準プロトコルを参考に確立する。国内メーカー (東芝) 製のMRI装置に関しては、プロトコルを検討中である。オンラインでの品質管理および疾患チェック体制を確立する。

J-ADNI1との相違点は以下のごとくである。

- ① 3テスラMRIを用いる。
- ② GE社製MRIでMPRAGEが使用できなくなり、IRSPGRを使用する
- ③ MPRAGE repeatがなくなり、Accelerated MPRAGE/IRSPGRが追加される。
- ④ PDWI/T2WI dual echoの代わりにFLAIR, T2*が撮像される。
- ⑤ ファントム撮像は被験者撮像日に1回行われる。被験者撮像毎に行わなくて良い。
- ⑥ オプションとして、3Tによるresting state fMRI, Diffusion Tensor Imaging (DTI), 3D Arterial Spin Labeling (ASL)が追加さ

れる。

2) 幾何学的歪み及び信号値不均一性の画像補正法の確立

3テスラMRIは1.5テスラMRIよりも幾何学的歪み及び信号値不均一性が大きいために、構造的MRIのみならず機能的MRIでもこれらの画像補正が必要となる。すでに1.5テスラMRIで確立した幾何学的歪み補正法の3テスラMRIへの応用について検討する。

C. 研究結果

1) 標準撮像法プロトコルおよび品質管理体制の確立

構造的撮像法に関しては、GEがIRSPGR, その他のベンダーはMPRAGEシーケンスを用いることで標準化した。高速撮像法と通常撮像法の測定精度を比較することにより、撮像時間の短縮化を検討することとした。

機能的撮像法に関しては、SiemensがResting state functional MRI(rs-fMRI), GEがArterial Spin Labeling (ASL), PhilipsがDiffusion Tensor Imaging (DTI)とし、それぞれに撮像法を標準化した。

rs-fMRIでは3mmのスライス厚にて全脳をカバーするとともに、開眼にて十字マークを注視させることにより、覚醒状態を保つようにした。

ASLに関しては、3次元のpseudo-continuous法により全脳の脳血流画像を5分以内に撮像することとした。

DTIに関しては2mmのスライス厚にて全脳をカバーし、傾斜をつけない撮像法として装置間差を減少させることとした。

上記の撮像法の手順書を作成し、撮像プロトコルは電子ファイルとして参加施設に配布、インストールを行った。

施設認定作業を以下の流れで行った。既に12施設で認定が終了した。

- ① 各施設でのMRI撮像の実施に関する調査を行う。内容は、現有するMRI装置の型名、ソフトウェアバージョン、可能なオプション画像、頭部受信コイルの種類などである。
- ② 上記の調査に基づきMRIコアからMRI検査の実施に関する条件通知を各施設に対して行う。

- ③ 各施設は上記の通知書に記載されている撮像条件を確認した後、施設認定時のMRI検査を、ファントムおよびボランティアに対して行う。アップロードされた1回目の撮像データの品質管理をMRIコアが行い、合格であれば、2回目の撮像を1週間後に行う。アップロードされた2回目の撮像データに対しても品質管理を行い、合格であれば、施設認定証を各施設に発行する。

施設認定時の撮像プロトコルは以下のごとくである。すべて、角度をつけない撮像とする。

1回目

ファントム撮像

- 1) 位置決め画像
- 2) Sagittal MPRAGE/IRSPGR
- 3) Accelerated Sagittal MPRAGE/ IRSPGR
- 4) Coronal MPRAGE/IRSPGR
- 5) Axial FLAIR
- 6) Axial T2*
- 7) Option (実施対象装置のみ)

- Resting State fMRI (Siemens)
- DTI Scan (Philips)

ボランティア撮像

- 1) 位置決め画像
- 2) Sagittal MPRAGE/IRSPGR
- 3) Accelerated Sagittal MPRAGE/ IRSPGR
- 4) Axial FLAIR
- 5) Axial T2*
- 6) Option (実施対象装置のみ)

- Resting State fMRI (Siemens)
- ASL Perfusion (GE)
- DTI Scan (Philips)

2回目

ファントム撮像

- 1) 位置決め画像
- 2) Sagittal MPRAGE/IRSPGR
- 3) Accelerated Sagittal MPRAGE/IRSPGR
- 4) Option (実施対象装置のみ)

- Resting State fMRI (Siemens)
- DTI Scan (Philips)

ボランティア撮像

- 1) 位置決め画像
- 2) Sagittal MPRAGE/IRSPGR
- 3) Accelerated Sagittal MPRAGE/IRSPGR

- 4) Axial FLAIR
 - 5) Axial T2*
 - 6) Option (実施対象装置のみ)
 - ・ Resting State fMRI (Siemens)
 - ・ ASL Perfusion (GE)
 - ・ DTI Scan (Philips)
- 2) 幾何学的歪み及び信号値不均一性の画像補正法等の確立

1.5Tesla MRIよりも幾何学的歪み及び信号値不均一性が強い3 Tesla MRI装置により得られた画像に対して、既に確立したファントムを用いた補正を行い、測定精度の再現性を検証した。その結果、補正により1.5T MRIと同程度の再現性を確保できた。ファントムによる歪み補正法は世界に先駆けて開発したものであり、論文発表を行った。

J-ADNI2での3T MRIの診断能を検討するために、J-ADNI1で同時期に同じ対象者で撮像された1.5Tと3T MRIデータを解析したところ、1.5Tと3Tデータは同程度の診断能を有することを確認した。

rs-fMRIにはField Map撮像の追加を行い、Echo Planar Imagingによる歪みを補正することとした。

ASLに関しては、Post Label Delay時間を2種類設定し、高齢者での通過時間の遅延に対処することとした。

DTIに関しては、2mmスライス厚での30から32軸撮像とし、テンソル測定精度を向上させることとした。

根治治療薬の効果によりアルツハイマー病において海馬萎縮を1年間で25%改善する場合の最低限のサンプルサイズを求めた場合、幾何学的歪み補正により255人から148人に減らせることを確認した。歪み補正がサンプルサイズの縮小に貢献することを世界に先駆けて証明した。

J-ADNI2での発病前アルツハイマー病とみなされる高齢健常者での縦断的観察研究の予備検討を行った。J-ADNI1の高齢健常者においてアポリポ蛋白Eε4キャリア群とノンキャリア群を縦断的に比較したところ、後部帯状回においてキャリア群での萎縮がノンキャリア群に比べて早いことが確認された。MRIによる体積測定が、発病前アルツハイマー病とみなされる対象者での微細な構造変化を捉えうることを実証した。

構造的データに関して、FreeSurferを用いて得

られる横断的体積および皮質厚データおよびlongitudinal streamによる縦断的体積変化率および皮質厚変化率の多次元解析を行うべく基礎的な検討を行った(補足資料)。FreeSurferによる領域の自動抽出法と用手法での比較を行いほぼ同程度の精度が得られることが確認された。

FreeSurferの演算時間が長く実用的な処理が困難であるため、演算時間短縮を目指した技術的な解析を行い、並列処理技術、分散処理技術などを活用するなどの方法を検討した。

構造的データの多元的解析のために解析アルゴリズムの概念設計と基礎的検討を行った。

D. 考察・結論

J-ADNI2プレクリニカルAD研究はすでに一部でスタートし、われわれの構築したMRI検査の仕組みが順調に稼働している。US-ADNIとオプション撮像のベンダーが異なっているが(US-ADNIではrs-fMRIがPhilips, ASLがSiemens, DTIがGE)、本邦での各機種の稼働状況と研究者の専門性を鑑みて検討した結果である。

E. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Matsuda H. Voxel-based morphometry of brain MRI in normal aging and Alzheimer's disease. *Aging Dis.* 2013 ;4:29-37.
- 2) Shigemoto Y, Matsuda H, Kamiya K, Maikusa N, Nakata Y, Ito K, Ota M, Matsunaga N, Sato N: In vivo evaluation of gray and white matter volume loss in the parkinsonian variant of multiple system atrophy using SPM8 plus DARTEL for VBM. *NeuroImage: Clinical* 2013;2 :491-496
- 3) Nakatsuka T, Imabayashi E, Matsuda H, Sakakibara R, Inaoka T, Terada H. Discrimination of dementia with Lewy bodies from Alzheimer's disease using voxel-based morphometry of white matter by statistical parametric mapping 8 plus diffeomorphic anatomic registration through exponentiated Lie algebra. *Neuroradiology.* 2013 ;55:559-566.
- 4) Maikusa N, Yamashita F, Tanaka K, Abe O,

- Kawaguchi A, Kabasawa H, Chiba S, Kasahara A, Kobayashi N, Yuasa T, Sato N, Matsuda H, Iwatsubo T, J-ADNI: Improved volumetric measurement of brain structure with a distortion correction procedure using an ADNI phantom. *Med Phys* 2013 ;40: 062303.
- 5) Imabayashi E, Matsuda H, Tabira T, Arima K, Araki N, Ishii K, Yamashita F, Iwatsubo T, Japanese Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. Comparison between brain CT and MRI for voxel-based morphometry of Alzheimer's disease. *Brain and Behavior* 2013;3:487-493
- 6) 松田博史.VSRAD®.精神科領域における最近のMRIの進歩.精神科2013;22:363-369.
- 7) 松田博史.MRIによる脳容積測定.映像情報メディアカル 2013; 45:505-509.
- 8) 松田博史.認知症の画像診断における海馬. *Clinical Neuroscience* 2013;31:1432-1434.
- 9) 松田博史.MRI-VBMの臨床応用. *Pharma Medica* 2014;32:19-22.
2. 学会発表
- 1) 松田博史、舞草伯秀、藤島基宣、千田哲子、桑野良三、石井賢二、岩坪 威。健常者でのアポリポ蛋白E ε4保因者と非保因者のMRIによる縦断の評価; J-ADNI研究。第72回日本医学放射線学会総会、平成25年4月14日、横浜
- 2) 今林悦子、松田博史、久慈一英、瀬戸 陽、島野靖正。Alzheimer病における脳糖代謝の経時的変化について。第72回日本医学放射線学会総会、平成25年4月12日、横浜
- 3) Imabayashi E, Matsuda H, Kuji I, Ito K, Ishii K, Soma T, Iwatsubo T. One-year reduction of glucose metabolism in the olfactory tract in Alzheimer's disease. *Alzheimer's Association International Conference*, July 16, 2013, Boston
- 4) Fujishima M, Yamashita F, Matsuda H, Maikusa N, Chida N, Iwatsubo T. Machine-learning classification of MR scans in Alzheimer's disease based on tensor-based morphometry. *Alzheimer's Association International Conference* 2013, July 15 2013, Boston
- 5) Matsuda H, Fushishima M, Maikusa N, Chida N, Kuwano R, Iwatsubo T. Effect of Apolipoprotein E-ε 4 status on brain atrophy in 1-year repeat MRI data from cognitively normal individuals. *Alzheimer's Association International Conference* 2013, July 15, 2013, Boston
- 6) Maikusa N, Fujishima M, Chida M, Matsuda H, Sato N, Iwatsubo T. Effect of a phantom-based distortion correction of MRI for assessment of Alzheimer's disease using a tensor-based morphometry. *Alzheimer's Association International Conference* 2013, July 15, 2013, Boston
- 7) 後藤政美、阿部 修、青木茂樹、林 直人、宮地利明、高尾英正、岩坪 威、松田博史、森 壘、國松 聡、井野賢司、矢野敬一、大友 邦。アトラス法を用いた灰白質容積計測における装置依存性の改善：DARTELとstandard normalizationの比較
第41回日本磁気共鳴医学会、2013年9月19日、徳島
- 8) 藤島基宣、舞草伯秀、松田博史、岩坪 威
海馬自動セグメンテーション3法の精度比較と機械学習を用いたエラー検出・訂正による精度向上。第41回日本磁気共鳴医学会、2013年9月19日、徳島
- 9) 松田博史、大場 洋、神田知紀、豊田圭子、古井 滋、相馬 努.ASLによる脳賦活解析におけるDARTEL処理の有用性.第41回日本磁気共鳴医学会、2013年9月19日、徳島
- 10) 松田博史.パネルディスカッション1. ここが知りたい認知症の画像診断。MRIの画像統計解析—正しい使い方とピットフォール、第49回日本医学放射線学会秋季臨床大会、2013年10月13日、名古屋
- 11) 松田博史、今林悦子、相馬努。
アルツハイマー病における脳血流SPECTの画像統計解析におけるDARTEL処理の有用性。第53回日本核医学会総会、平成25年11月8～10日、福岡
- 12) 今林悦子、松田博史、相馬 努、久慈一英、

瀬戸 陽、島野靖正 .DARTELによる Alzheimer病における脳糖代謝分布の経時的変化について。第53回日本核医学会総会、平成25年11月8～10日、福岡

- 13) 今林悦子、松田博史、相馬 努、坂田宗之、久慈一英、石井賢二.eZISを用いたZスコア画像による11C-PiB-PET集積についての検討。第53回日本核医学会総会、平成25年11月8～10日、福岡
- 14) 松田博史、舞草伯秀、藤島基宣、千田哲子、岩坪 威. 1.5Tと3.0T装置による3D脳MRIのVBM解析結果の比較。第32回日本認知症学会学術集会、平成25年11月9日、松本
- 15) Matsuda H. MRI research in J-ADNI project. 2nd International Joint Symposium

“Ultra High Field-MRI” Nov.14, 2013, Tokyo

F. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

- 1.特許取得
なし
- 2.実用新案登録
なし
- 3.その他
なし