

# NCD の理念

Concept for National Clinical Database

一般社団法人 National Clinical Database 運営委員長/東京大学大学院医学系研究科小児外科<sup>1</sup>  
同 医療品質評価学講座<sup>2</sup>

岩中 督<sup>1</sup> 宮田裕章<sup>2</sup> 大久保 豪<sup>2</sup> 友滝 愛<sup>2</sup>

## 【ポイント】

- ◆ National Clinical Database (NCD) 設立の理念は、下記の4点にまとめることができる。
- ◆ 基本入力項目を用いてわが国の外科系手術の全数を把握し、地域における外科医療の現状を把握する。
- ◆ 手術を実施している外科医情報を駆使することにより、専門医の適正配置ならびにその適正数について検討する。
- ◆ Risk-adjust されたサブスペシャルティ領域のデータベースを用いて、外科医ならびに各施設の医療水準評価を行い、フィードバックを行いつつ、市民に適切な医療の提供を行う。
- ◆ このデータベースを用いた医師主導臨床試験や各種治験などの臨床研究支援を行う。

臨床 67(6):742~745, 2012

## はじめに

2011年1月より日本外科学会系の外科手術については、National Clinical Database (NCD) に登録することが義務化された。ただでさえ多忙な外科医に、さらなる作業をお願いしてまでこのデータベース事業をなぜ開始したのかについては、現在まで様々な機会を借りて周知に努めてきた。現在は、2012年の手術症例の登録を継続しながら、2011年に登録されたすべての手術情報の集計・分析作業を始める状況であるが、この事業を開始することを決めた2009年以来、様々な課題に直面してきた。このデータベースの具体的な内容や今後の展望は後章の論文に譲り、本稿ではこのデータベースを始めるに至った経緯ならびにデータベースの組織・構造を述べることで、NCDの理念の説明に代えたい。

## NCD 設立の経緯

わが国で行われている外科手術の全数把握を行う主たる理由は、①外科系専門医制度の再構築にあたり正

確な現状把握を必要としたこと、②外科系学会が科学的な目的で手術情報を集積・分析し、さらなる外科医療の発展をめざすとともに、市民に適切な外科医療を提供する根拠を作ること、の二点にある。

日本外科学会ならびに専門医制度上サブスペシャルティに位置づけられている各外科領域学会で結成する外科関連専門医制度委員会（以下、委員会と略す）では、各外科系領域の専門医の適正配置や適正人数などを把握しておく必要があると判断し、まず各学会・団体から手術情報の集積・集約に努めることを決定した。さらに、これらの情報が集約されていない領域については追加調査を行うことを依頼し、わが国の外科手術症例のデータベースを準備していく方向性を決定した（2008年9月、第40回委員会総会）。

その一方で、日本外科学会は、外科医が本当に不足しているのか、どの地域でどのような外科医が必要なのか、などの専門医適正配置などのデータを有していなければ、行政に対して政策提言ができないこと、科学的な臨床データベースがあれば個々の施設や地域における医療水準評価ができること、さらにその結果をもって市民に適切な医療の提供が行えること、などの

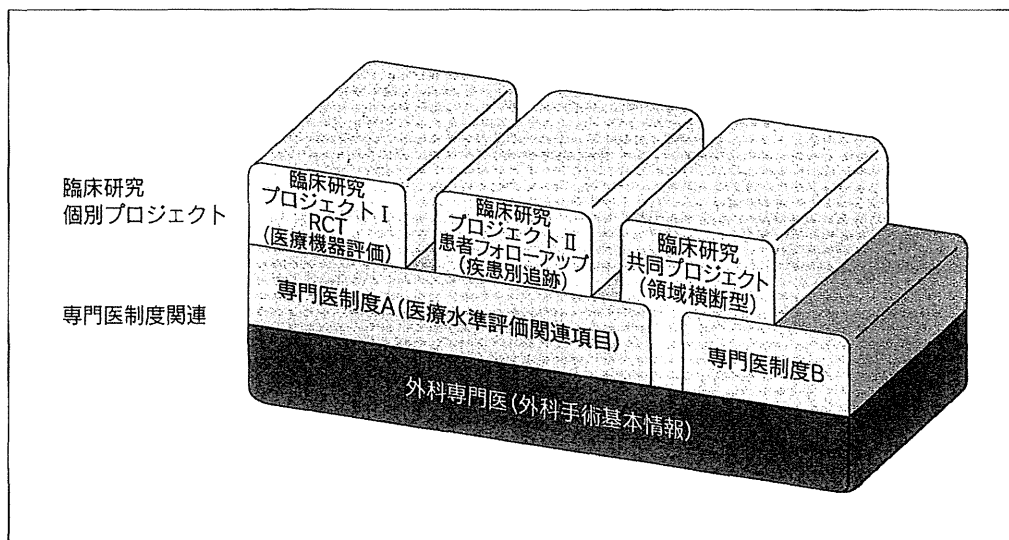


図1 各学会・各専門医制度の関係とデータベースの構造

検討も始めていた。これらの目的を達成するために、委員会は外科系の統一されたデータベースの構築を具現化することを決定し、日本外科学会情報広報委員会を中心とした手術症例データベースワーキンググループを立ち上げることにした。

その頃すでに心臓血管外科専門医認定機構は、認定施設を中心として症例ごとのrisk-adjustされた極めて詳細な臨床情報を集計したデータベースを稼働させており、その結果の分析・評価により、①心臓血管外科手術実施状況とその結果の把握、②疾患領域別の医療水準評価、③より良質な医療を市民に提供するための臨床情報のフィードバック、④正確かつ迅速な臨床研究支援のための基盤整備、などを継続して行っていた<sup>1)</sup>。また、日本消化器外科学会は、関連する7学会・研究会とともに、がん登録事業と連携可能なデータベースの構築を行うため、2009年度より制度設計・登録フォーマットの共通化などの作業を開始していた<sup>2)</sup>。この両学会の指導の下に、手術症例データベースワーキンググループは設置され（法人化後に発展的に解消した）、その事業を臨床研究として捉えることで厚生労働省科学研究費補助金（特別研究事業）を申請した。

またその少し前、2008年初頭より委員会（第37回委員会総会）は、外科専門医と各サブスペシャリティ学会の専門医申請資格、更新資格の統一・共通化をめざした検討を開始していた。サブスペシャリティ学会の専門医が外科専門医を有していること、それぞれの専門医資格の申請・更新には各学会の指定する手術実績を提出すること、の二点を満たす場合には、サブス

ペシャルティ学会の専門医を更新する際に外科専門医を同時に無条件で更新できるようにする「外科専門医制度の枠組みの変更」を並行して審議しつつあった。

この専門医制度の変革を実行に移すためには、各サブスペシャルティ学会と日本外科学会間の各会員情報の共有、施設番号の共有、手術実績としての症例登録データの共有、入力フォーマットの共通化などの作業が不可欠となる。そのため、この専門医申請・更新に使用する手術実績情報として、この手術症例データベースに登録される症例のみを使用することとし、手術症例データベース入力率を向上させることとした。

これにより外科専門医や各領域の専門医を申請あるいは維持したい日本外科学会会員は、手術を実施するごとに症例入力を義務づけられることになるが、その一方で、同一症例の複数回の様々な臨床情報登録を、一度の単一人による入力ですませることが可能になるような入力フォーマットをデザインすることで、会員に利便性を提供できると判断した。関連する各学会・各専門医制度の関係を図1に示す。サブスペシャルティ学会は、日本外科学会を基盤とした2階建て部分を構築するが、日本消化器外科学会には、さらに関連する7学会・研究会による3階建て部分をさらに包含する形態をとることになった。また専門医制度上、外科専門医を完全な1階部分とするサブスペシャルティ専門医は4専門医制度（消化器外科専門医、心臓血管外科専門医、呼吸器外科専門医、小児外科専門医）のみであるが、領域横断的に外科専門医制度と深く関わる複数の専門医制度（内分泌・甲状腺外科専門医、乳腺専

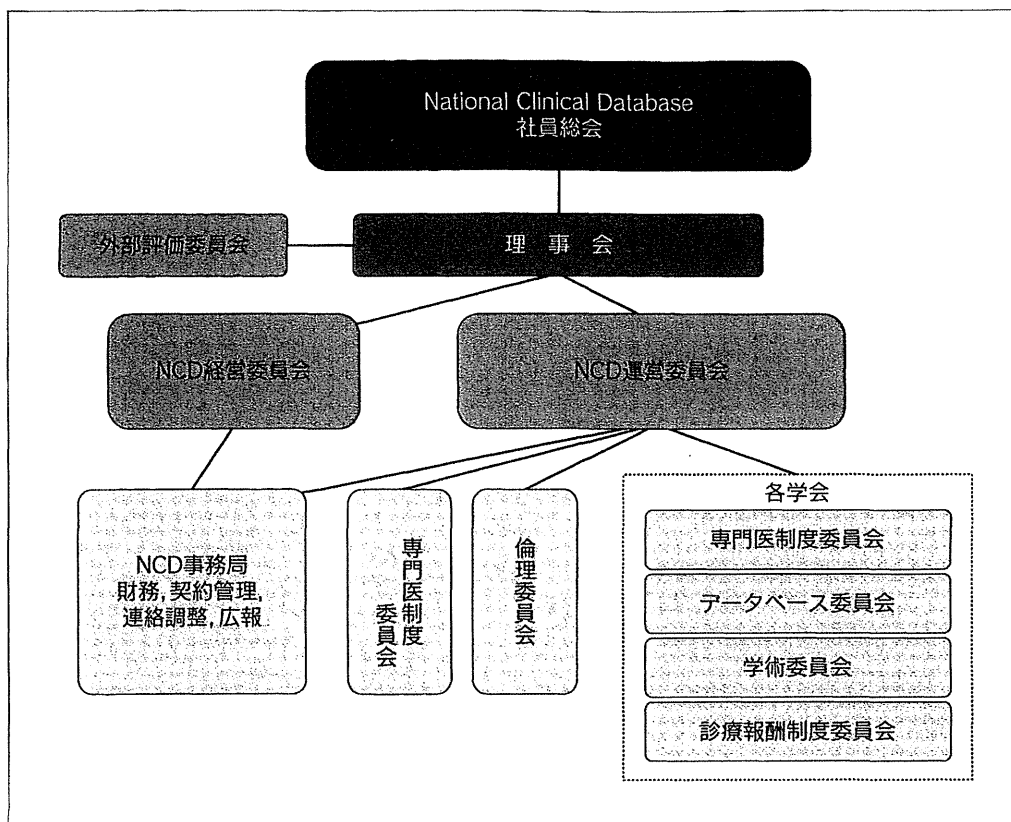


図2 National Clinical Database の組織  
(NCD ホームページ：文献3より引用して一部改変)

門医など)の登録も可能とした。

## NCD の組織

このデータベースは日本外科学会ならびに関連するサブスペシャルティ9学会で構築される。この大規模臨床データベースを設計・運営していくためには委員会レベルの組織では不可能であり、多額の経費も必要とした。それゆえ、日本外科学会、日本消化器外科学会が基盤経費を負担すべく基金を提供し、さらに厚生労働省科学研究費補助金(がん臨床研究事業：主任研究者 後藤満一、および特別研究事業：主任研究者 岩中督)を加え、この事業を実施するための一般社団法人 National Clinical Database を2010年4月に立ち上げるようになった。図2に、この法人の組織図を示す。社員にはこのデータベースの構築・運営に関わる10学会が参加し、実際のデータベースの運営を担当する運営委員会、法人の経営に携わる経営委員会を基軸に、外部評価者会議の監修を加えて活動を開始した<sup>3,4)</sup>。

## データベースの構造

データベースの詳細は、各領域担当者の執筆に譲り、NCDの理念を実現するための基盤部分のみ述べる。NCDに求められているものは、①どのような手術が、誰によって、どの地域で、どの程度の数が行われているか、などの外科関連の専門医制度のあり方を考えるための共通基盤を構築すること、②各施設や外科医の医療水準を、全国平均と比較検討することのできる分析結果の提示、ならびに個々の医療品質の向上に向けた取り組みを支援すること、③その結果、患者や市民に最善の医療を提供し、かつその体制整備に向けた様々な政策を提言すること、④外科関連の専門医制度が合同でデータベースを構築し、領域の垣根を越えた学会間の連携を進めること、などである。

上記の目的を達成するために設計したデータベースは、①手術時に登録可能な統計的調査<sup>5)</sup>、②各領域の医療水準を評価する術前・術中・術後項目より構成される医療評価調査、③臨床研究に向けたプロジェクト別の追加調査、の3階建て構造とした(図1)。領域によって調査項目は異なり、心臓血管外科領域では200

項目を超える<sup>6,7)</sup>。

## おわりに

NCD 設立の経緯, その組織とデータベースの構造の概要を述べることで, NCD の理念の一端を説明した。このデータベースは学術団体が外科医情報も含めて外科手術の全数把握に努めるという, 世界中に例を見ないデータベースである。アカデミアが責任を持って発信するデータベースであり, この分析結果は様々な臨床研究, 診療, 政策などに影響を与える。最終的には市民に適正・適切な外科医療を提供することが目的であり, マスメディアや行政からの注目度も高い<sup>8)</sup>。2011 年 1 月の手術症例より NCD への登録が始まったが, 初年度よりすでにその登録数は 100 万件を超えている。日本外科学会会員諸氏の協力により, 手術症例登録がますます改良され発展することを期待したい。

## 文献

- 1) Miyata H, Motomura N, Kondo MJ, et al: Toward quality improvement of cardiovascular surgery in Japan: an estimation of regionalization effects from a nationwide survey. *Health Policy* **91**: 246-251, 2009
- 2) 後藤満一, 杉原健一, 鈴木弘行: 消化器外科データベースの構築に向けて. *外科治療* **102**: 321-331, 2010
- 3) National Clinical Database ホームページ: [http://www.ncd.or.jp/articles/article\\_2\\_1.pdf](http://www.ncd.or.jp/articles/article_2_1.pdf)
- 4) 岩中 督, 宮田裕章: National Clinical Database 構築に向けて. *日外会誌* **111**: 306-310, 2010
- 5) National Clinical Database ホームページ: [http://www.ncd.or.jp/articles/article\\_2\\_2\\_1.pdf](http://www.ncd.or.jp/articles/article_2_2_1.pdf)
- 6) National Clinical Database ホームページ: [http://www.ncd.or.jp/articles/article\\_2\\_2\\_2.pdf](http://www.ncd.or.jp/articles/article_2_2_2.pdf)
- 7) 岩中 督, 宮田裕章, 兼松隆之: 手術症例データベースの構築. *Surgery Frontier* **17**: 39-43, 2010
- 8) 岩中 督, 宮田裕章, 大久保 豪: 多施設共同大規模データベースの意義. *日本臨床* **69** (増刊): 625-630, 2011

〒113-8655 東京都文京区本郷 7-3-1

IWANAKA Tadashi, et al

東京大学大学院医学系研究科小児外科

〒113-8655 東京都文京区本郷 7-3-1

# NCD の現状

## 診療科の登録状況と入力体制

National Clinical Database (NCD) in Japan : department registration and data entry

東京大学大学院医学系研究科医療品質評価学講座<sup>1</sup> 一般社団法人 National Clinical Database<sup>2</sup>

大久保 豪<sup>1</sup> 宮田裕章<sup>1,2</sup> 橋本英樹<sup>2</sup> 後藤満一<sup>2</sup>  
村上 新<sup>2</sup> 本村 昇<sup>2</sup> 岩中 督<sup>2</sup>

### 【ポイント】

- ◆ 2012年4月現在、NCDにはおよそ3,400の施設から4,900余りの診療科が登録されている。
- ◆ 2011年の症例としては、100万症例以上が集積される見込みである。
- ◆ システムのユーザビリティの向上を継続的に図るとともに、医療の質の向上に継続的に貢献できるような体制作りが重要である。

臨外 67(6) : 746~751, 2012

## はじめに

医療に携わる専門家は、患者の価値を重視しながら、「医療の質」を継続的に向上させること、そしてそのために必要な体制を構築することが求められる<sup>1)</sup>。「医療の質」の継続的な向上のためには、「医療の質」を定義し、系統的に把握することが必要であり、医療の提供体制や患者のリスクを調整したうえでの治療成績など、臨床現場に即した多角的な指標を算出することが有益である。さらに、算出された指標を臨床現場が活用し、質の向上に役立てることができる体制を整備することが求められる<sup>2,3)</sup>。こうした臨床現場に即した指標の算出、算出された指標の臨床現場での活用を可能にするため、外科関連専門医制度委員会は加盟学会の了解のもとで、2010年4月に一般社団法人 National Clinical Database (NCD) を立ち上げた<sup>4~8)</sup>。2010年中は、データベース事業の正当性について検討を行う<sup>9,10)</sup>とともに、診療科および入力担当者の登録を開始した。2011年1月1日には、症例の登録が開始された。本稿では、2012年4月5日現在の診療科の登録状況、2012年1月13日現在の各診療科の登録対象症例数、および入力体制について報告する。

## 診療科の登録状況

### ■診療科の登録方法

NCDにおける症例登録の単位は診療科である。登録された症例はNCDのシステム上で設定された診療科内でのみ入力、編集することができる。同じ施設であっても、他科の診療科の症例を入力、編集するためには当該診療科の入力担当者としての権限を得る必要がある。

診療科の登録は、その診療科の症例登録について責任をもつ「診療科長」が実施することとした。診療科の区分については、各施設に一任した。第三者によるなりすましを防ぐため、診療科長に対して、身分証の提示を求めた。登録は2010年10月より開始し、随時申請を受け付けている。

### ■診療科の登録状況 (2012年4月5日現在)

3,372の施設から4,916の診療科が登録されており、毎週数万症例が登録されていた。地方別の参加施設・診療科数を表1に示した。2008年の医療施設調査によると、全身麻酔での手術を実施している施設は一般病院7,714施設中3,652施設、一般診療所99,083施設中

867施設であった<sup>11)</sup>。また、2011年3月1日現在、日本外科学会の外科専門医修練施設は1,267施設、関連施設は886施設である<sup>12)</sup>。医療施設調査の調査単位とNCDに登録されている施設の単位は完全に一致するものではなく、調査年度も異なるため、完全な比較は困難である。しかし、日本国内で外科手術を行っている施設のうち、非常に広範な施設から協力を得られており、データベース事業として、一定の有用性、正当性を確保することができたと考えられる。

## 各診療科の登録対象症例数

### ■調査方法

NCDの構築したシステム上に、ウェブアンケートページを作成して、各診療科に回答を依頼した。NCDに登録された入力担当者であれば、回答を入力することが可能とした。ただし、回答の正確性を担保するため、診療科の責任者（診療科長）、もしくは責任者が認めた医師（NCD主任外科医）に回答内容の確認および承認（確定作業）を行うよう依頼した。

調査は2011年5月から実施した。本稿では、2012年1月13日時点の回答内容について報告する。2012年1月13日時点でNCDに登録されていた診療科は4,089か所であり、回答内容が確定された診療科は2,123か所（51.9%）であった。

NCDの入力対象症例に関して、2010年の年間症例数を尋ねた。尋ねたのは、外科専門医、消化器外科専門医、肝胆膵外科高度技能専門医、小児外科専門医、内分泌・甲状腺外科専門医、乳腺専門医、心臓血管外科専門医（血管外科部門）、心臓血管外科専門医（成人心臓血管外科部門）、心臓血管外科専門医（小児先天性心臓外科部門）、に該当する手術症例数（手術日が2010年1月1日～2010年12月31日）と、小児外科の新生児非手術症例、肝胆膵外科高度技能専門医のセカンドオピニオン症例、乳腺専門医の診断・治療のみの症例である。回答は整数で依頼し、該当する症例がない場合は「0」を記載するよう依頼した。

なお、回答状況について地域的な偏りがないかどうか、都道府県単位で回答率を確認した。回答率の範囲は36.6%～67.6%で中央値は51.7%、25パーセンタイルは47.1%、75パーセンタイルは56.1%であった。

### ■調査結果

2010年における各診療科の登録対象症例数を表2、

表1 地方別の参加施設数（2012年4月5日現在）

	施設数	
	n	%
北海道・東北	437	13.0%
関東	942	27.9%
中部	495	14.7%
近畿	650	19.3%
中国	252	7.5%
四国	142	4.2%
九州・沖縄	454	13.5%
全体	3,372	

3に示した。1診療科あたりの外科専門医症例数は平均286症例であった。2011年の症例としては、100万症例以上が集積される見込みである。

## 診療科の入力体制

### ■調査方法

各診療科の登録対象症例数について調査したアンケートページにて、入力時期、入力方法、入力担当者、入力場所を尋ねた。

入力時期については、「できるかぎりリアルタイムに症例情報を登録している（例：手術実施時に術前・術中情報を入力し、退院時に退院時情報を入力する）」「入力情報が確定した後に、症例情報を登録している（例：患者が退院し、術後30日が経過した後に症例登録を始める）」「症例情報を集積し、一定期間ごとにまとめて入力している」から択一で選択を依頼した。「一定期間ごとにまとめて入力」を選択した場合は、その期間について、「1週間未満」「1週間以上1か月未満」「1か月以上3か月未満」「3か月以上6か月未満」「6か月以上」で尋ねた。

入力方法については、「電子カルテをはじめとした診療科情報システムをNCD対応に修正し、入力を行っている」「各分野のCRF（Case Report Form：入力マニュアルなど）を用いて、いったん紙に入力した後にデータ登録を行っている」「FileMakerやMicrosoft Accessなど、診療科独自のデータベースにいったんデータを集積し、入力を行っている」「原資料となる診療情報を参照しながら、直接web経由でデータ登録を行っている」「その他」の中から複数選択で尋ねた。「その他」を選択した場合は、自由入力での入力方法の記載を求めた。

表 2 2010 年の症例数（症例数が 0 の診療科を含む）

	診療科数	パーセンタイル			平均	標準偏差
		25	50	75		
外科専門医手術症例数	2,261	50	181	390	286.1	367.8
消化器外科専門医手術症例数	2,256	0	26	253	163.6	294.3
肝胆膵外科高度技能専門医手術症例数	2,261	0	0	5	9.6	26.7
小児外科専門医手術症例数	2,266	0	0	0	18.5	78.4
内分泌・甲状腺外科専門医手術症例数	2,263	0	0	0	6.7	65.8
乳腺専門医手術症例数	2,267	0	0	24	26.4	64.0
血管外科手術症例数	2,267	0	0	5	24.3	64.7
成人心臓血管外科手術症例数	2,273	0	0	0	19.5	60.0
小児先天性心臓外科手術症例数	2,264	0	0	0	3.3	22.3
肝胆膵外科セカンドオピニオン症例数	2,263	0	0	0	1.3	5.7
小児外科非手術症例数	2,265	0	0	0	0.6	7.0
乳腺専門医非手術症例数	2,263	0	0	4	19.9	155.2

表 3 2010 年の症例数（症例数が 1 以上の診療科のみの集計）

	診療科数	パーセンタイル			平均	標準偏差
		25	50	75		
外科専門医手術症例数	1,911	107	230	448	338.5	377.3
消化器外科専門医手術症例数	1,217	103	236	420	303.3	343.9
肝胆膵外科高度技能専門医手術症例数	745	6	15	34.5	29.2	40.0
小児外科専門医手術症例数	427	6	24	131	97.9	157.7
内分泌・甲状腺外科専門医手術症例数	524	3	7	20	29.1	134.5
乳腺専門医手術症例数	942	10	35	83	63.6	86.6
血管外科手術症例数	644	21	59.5	110	85.4	97.4
成人心臓血管外科手術症例数	457	37	71	122	97.0	101.9
小児先天性心臓外科手術症例数	135	3	29	88	56.0	73.9
肝胆膵外科セカンドオピニオン症例数	389	2	4	10	7.6	11.9
小児外科非手術症例数	118	2	6	12	12.1	28.3
乳腺専門医非手術症例数	737	5	10	22	61.2	267.4

入力担当者については、「診療科長」「診療科所属の医師（診療科長以外）」「診療科に関わる研修医」「他科所属の医師」「看護師」「診療情報管理士」「医師事務作業補助者」「その他」から複数選択で尋ねた。「その他」を選択した場合は、自由入力で入力担当者の記載を求めた。

入力場所については、「手術室の診療端末」「手術室以外の診療端末」「院内の診療端末以外の共有端末」「個人用 PC」「その他」の中から複数選択で尋ねた。「その他」を選択した場合は、自由入力で入力場所の記載を求めた。

## ■調査結果

### 1. 入力方法

各診療科の入力方法を表 4 に示した。最も多いのは、「原資料となる診療情報を参照しながら、直接 web 経由でデータ登録を行う」という方法で、1,344 診療科（63.3%）であった。また、8.2%の診療科が、診療科情報システムを NCD 対応に修正し、入力を行っている」と回答した。「その他」と回答した診療科からは、「電子カルテを参照しながら、入力している」「電子カルテなどの原資料から登録用ファイルを作成して入力する」といった《病院情報システムとの連携》、「診療情報管理士が入力し、定期的に医師に確認を依頼する機

表4 入力方法 (複数回答, n=2,123)

	n	%
原資料となる診療情報を参照しながら, 直接 web 経由でデータ登録を行う	1,344	63.3%
ファイルメーカやアクセスなど, 診療科独自のデータベースにいったんデータを集積し, 入力を行っている	458	21.6%
各分野の CRF (case report form: 入力マニュアルなど) を用いて, いったん紙に入力した後にデータ登録を行っている	438	20.6%
電子カルテをはじめとした診療科情報システムを NCD 対応に修正し, 入力を行っている	175	8.2%
その他	37	1.7%

表5 入力時期 (n=2,123)

	n	%
できるかぎりリアルタイムに症例情報を登録している	503	23.7%
入力情報が確定した後に, 症例情報を登録している	598	28.2%
症例情報を集積し, 一定期間ごとにまとめて入力している	1,022	48.1%

会を設けている」といった《登録情報確認のための体制構築》が挙げられていた。《病院情報システムとの連携》に関しては, 連携のためにかかるコストが問題となっていることも指摘された。

今後は, Nielsen の挙げた学習しやすさ (Learnability), 効率性 (Efficiency), 記憶しやすさ (Memorability), エラー発生率 (Errors), 主観的満足度 (Satisfaction) という5つの特性<sup>13)</sup>からシステムのユーザビリティを継続的に改良していく必要がある。ユーザビリティ向上により, 入力者の負担が軽減され, データの正確性が向上することが期待できる。また, 入力のためのスタッフが限られている中小規模の施設でも参加することができるようになり, 導入障壁の低下・円滑な普及<sup>14,15)</sup>につながり, 有用性および正当性の向上も期待できる。

一方で, NCD のシステムに合わせて診療科情報システムを修正したという診療科も一定割合存在することが明らかになった。NCD の登録項目の改訂は, こうした診療科のシステムに影響を与える可能性が高い。しかし, 標準的な治療方法の変化や新たな治療方法の開発といった医療そのものの変化に応じて, 登録項目の改訂は避けられない。したがって, 登録項目の改訂を行う場合は, 必要性や実施の間隔を十分に吟味するとともに, できるだけ早期に改訂を周知するといった対応が肝要になると考えられた。

表6 症例情報を集積して入力するまでの期間 (n=1,022)

	n	%
1 週間未満	16	1.6%
1 週間以上 1 か月未満	162	15.9%
1 か月以上 3 か月未満	408	39.9%
3 か月以上 6 か月未満	289	28.3%
6 か月以上	147	14.4%

## 2. 入力時期

各診療科の入力時期に関する回答を表5に示した。できるだけリアルタイムに入力している, もしくは入力情報が確定した後に入力しているという診療科が全体の半数以上を占めていた。こうした診療科では, 症例情報の発生から入力までの期間が短いため, 治療, 手術の情報に関して, 比較的正確に入力を行うことが可能であると考えられる。ただし, 登録後に治療内容が変更された場合や合併症が発生した場合に, 漏れなく登録を行えるような工夫が必要になると考えられる。

一方で, 「症例情報を集積し, 一定期間ごとにまとめて入力している」という診療科は, 1,022 か所 (48%) であった。この診療科が, 症例情報を集積してから入力するまでの期間に関する回答を表6に示した。入力までの期間が長くなるほど, データの正確性が低下することが懸念されるため, 情報を集積する方法の工夫や, 入力したデータの確認の徹底といった工夫が必要



表7 入力場所 (複数回答, n=2,123)

	n	%
院内の診療端末以外の共有端末	1,156	54.5%
個人用 PC	1,081	50.9%
手術室以外の診療端末	325	15.3%
手術室の診療端末	65	3.1%
その他	50	2.4%

になると考えられる。ただし、診療科によって登録する情報が確定するまでの期間や、登録する情報の収集経路が異なるため、適切な入力方法および入力までの期間については十分に検討する必要がある。

### 3. 入力場所

入力を行う場所に関する回答を表7に示した。「院内の診療端末以外の共有端末」から入力している診療科が最も多く、1,156か所(54.5%)であった。「その他」と回答した診療科からは、「診療科が所有している端末」や「診療情報管理室の端末」といった「院内の診療端末以外の共有端末」に該当する回答が挙げられた。

### 4. 入力担当者

入力担当者に関する回答を表8に示した。最も多いのは、「診療科所属の医師(診療科長以外)」が入力を行っている診療科で、1,232か所(58.0%)であった。また、「診療科長」が入力を行っている診療科も、1,125か所(53.0%)であった。医師自らが入力を行うことで、情報の正確性が向上することが期待できるが、医師の業務負担を増大させている可能性もある。今後は、入力にかかる時間など、入力にかかる負担に関する調査なども行っていく必要がある。

また、「その他」と回答した診療科に自由記述で回答を求めたところ、臨床工学技士や臨床検査技師といった医療関連専門職、秘書や事務員といった事務専門職が挙げられた。事務専門職に該当すると思われる職種が回答されていたのは41か所であった。診療情報管理士、医師事務作業補助者、「その他」で事務専門職と回答した診療科を合計すると、1,013か所(43.3%)となった。NCDの項目の中には、原資料を参照しながら、医療事務専門職が入力可能な項目も多く含まれている。したがって、こうした入力方法そのものは問題ではない。一方で、医師でなければ判断の難しい項目も存在するため、医療事務専門職が入力を行っている診療科

表8 入力担当者 (複数回答, n=2,123)

	n	%
診療科長	1,125	53.0%
診療科所属の医師(診療科長以外)	1,232	58.0%
診療科に関わる研修医	113	5.3%
他科所属の医師	7	0.3%
看護師	13	0.6%
診療情報管理士	216	10.2%
医師事務作業補助者	745	35.1%
その他	60	2.8%

では、医師による確認の手順や頻度が重要となる。NCDの事業の有用性を高めていくうえでは、これらの診療科における確認の手続きについて、現地調査などを行い、その情報を適切な形で共有することが有益であると考えられた。

## おわりに

2012年4月現在、およそ3,400の施設から4,900を超える診療科が登録されており、毎週数万症例が登録されていた。また、診療科に対する調査から、1診療科あたりの外科専門医症例数の平均は286症例であることが明らかになった。2011年の症例としては、100万症例以上が集積される見込みである。このようにNCDは非常に広範な施設から協力を得られており、データベース事業として、一定の有用性、正当性を確保することができたと考えられる。今後は、症例登録のユーザビリティの向上を継続的に図るとともに、診療科の入力体制への影響を鑑みながら、登録項目の修正などを検討し、周知を行っていく必要がある。また、個々の診療科に対する聞き取り調査などを行い、各診療科で行っている工夫や入力者の負担を軽減させるために行っている工夫などを明らかにして、データベース事業全体の正確性を高め、医療の質の向上に継続的に貢献できるよう、体制作りを努める必要がある。

## 文献

- 1) Institute of Medicine : Crossing the Quality Chasm : a New Health System for the 21st Century. Washington DC, National Academy Press, 2001
- 2) Porter ME, Teisberg EO : How physicians can change the future of health care. JAMA 297 : 1103-1111, 2007
- 3) Jamtvedt G, Young JM, Kristoffersen DT, et al : Audit and feedback : effects on professional practice and health care outcomes. Cochrane Database Syst Rev (2) : CD000259, 2006

- 4) 岩中 督, 宮田裕章, 兼松隆之: 手術症例データベースの構築. *Surg Fronti* **17**: 357-361, 2010
- 5) 宮田裕章, 岩中 督, 後藤満一, 他: 専門医制度と連携した臨床データベース事業の社会的意義と課題. *Surg Fronti* **17**: 362-368, 2010
- 6) 岩中 督, 宮田裕章: National Clinical Database 構築に向けて 全体構造. *日外会誌* **111**: 306-310, 2010
- 7) 後藤満一, 宮田裕章, 杉原健一: National Clinical Database 構築に向けて 実際の運営: 特に消化器外科関連事項について. *日外会誌* **111**: 373-378, 2010
- 8) 岩中 督, 宮田裕章, 大久保豪: 多施設共同大規模データベースの意義. *日本臨床* **69** (増刊3): 625-630, 2011
- 9) 一般社団法人National Clinical Database: 倫理的配慮. <http://www.ncd.or.jp/about/about5.html> (2012年3月アクセス可能)
- 10) 大久保豪, 宮田裕章, 友滝 愛, 他: 医療水準評価を目的とした大規模臨床データベースの正当性に関する研究. *医療と社会* **21**: 435-450, 2012
- 11) 厚生労働省: 平成20年(2008)医療施設(静態・動態)調査・病院報告の概況. <http://www.mhlw.go.jp/toukei/saikin/hw/iryosd/08/> (2012年4月11日アクセス可能)
- 12) 一般社団法人日本外科学会: 日本外科学会の概要. <http://www.jssoc.or.jp/aboutus/society/info.html> (2012年4月11日アクセス可能)
- 13) ニールセンJ: 2章 ユーザビリティとは? ユーザビリティエンジニアリング原論: ユーザーのためのインタフェースデザイン. 東京電機大学出版局, 2002, pp19-38
- 14) Boonstra A, Broekhuis M: Barriers to the acceptance of electronic medical records by physicians from systematic review to taxonomy and interventions. *BMC Health Serv Res* **10**: 231, 2010
- 15) Simon SR, Kaushal R, Cleary PD, et al: Correlates of electronic health record adoption in office practices: a statewide survey. *J Am Med Inform Assoc* **14**: 110-117, 2007

OKUBO Suguru, et al

東京大学大学院医学系研究科医療品質評価学講座  
〒113-8655 東京都文京区本郷 7-3-1

# NCD の将来展望

Future perspective of NCD

福島県立医科大学医学部臓器再生外科学<sup>1</sup> 東京大学大学院医学系研究科医療品質評価学<sup>2</sup>  
 東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科腫瘍外科学<sup>3</sup> 東京大学大学院医学系研究科小児外科学<sup>4</sup>  
 東北大学大学院医学系研究科先進外科学<sup>5</sup>

後藤満一<sup>1</sup> 宮田裕章<sup>2</sup> 杉原健一<sup>3</sup> 岩中 督<sup>4</sup> 里見 進<sup>5</sup>

## 【ポイント】

- ◆ NCD のデータ登録の一元化により、手術実施施設が複数であっても、自らの経験症例数はインターネットで確認可能である。
- ◆ 入力には外科医だけでなく、看護師、診療情報管理士、医師事務作業補助者、データマネージャーも可能である。
- ◆ 正確なデータを保証するため、主任外科医もしくは診療科長のデータチェックによる承認が必要である。
- ◆ 外科関連専門医申請、リスク調整した外科医療水準評価、労働環境の改善、適正な診療報酬の算定、臨床研究などに利用できる。

臨外 67(6) : 752~755, 2012

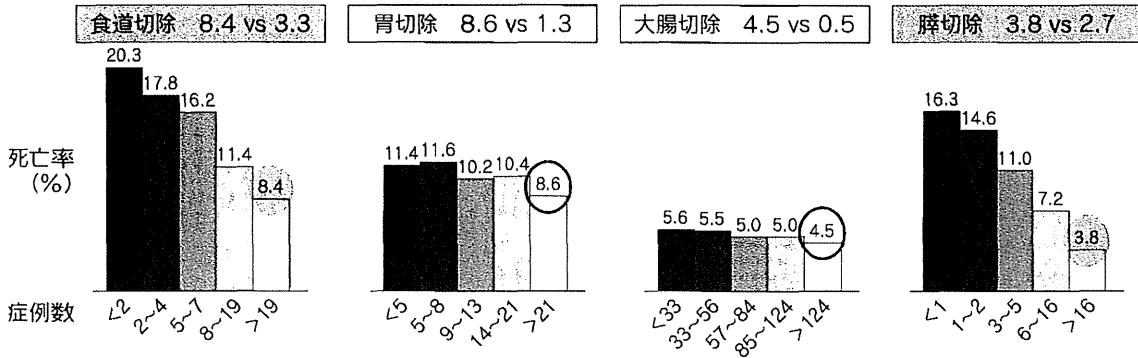
## 外科医は自分の手術症例数を知っているか？

日本外科学会の専門医の申請には 350 例の症例が、更新には過去 5 年間に 100 例以上の手術経験が必要となる。日本消化器外科学会専門医の申請では、450 例以上の診療経験が、更新においても外科学会と同様、過去 5 年間に 100 例の診療経験が必要となる。これまで、各申請者が自分の経験した症例のデータを自ら打ち込み、申請に使っている。同じ作業を手術に参加した外科医が別個に行う。外科の質を担保するのに、診療経験が重要な点は理解できるが、大変忙しい外科診療のなかで、なんと貴重な時間を学会は要求するのか。一方、修練施設での研修状況を把握し、医局員の研修ローテーションを組もうとするとき、おのおのが術者として、あるいは助手としてどれだけの症例を経験したのか、本人に聞いても、施設に聞いても、データは即座に出てこない。データがなければ、評価ができないし、次の目標は設定できない。

## わが国の外科医療の質は？

2004 年より臨床研修制度が変わった。その頃から外科離れが著しくなった。日本の外科医は疲れ果てて、まともな医療ができていないのだろうか？ 決してそうではない。2007 年に日本消化器外科学会で実施した手術調査によると、術後死亡率からみた周術期の成績は、世界的にみても素晴らしいことが明らかになっている(図 1)<sup>1-5)</sup>。しかし、これを客観的に評価するには、リスク調整した外科医療の質(risk-adjusted surgical outcome: RASO) が評価できるデータの收拾と解析が必要になる。例えば、歩いて来られる患者が多い医療施設と、救急車で搬送されてくる患者が多い医療施設では、同じ胃切除を行っても、死亡率と合併症の発生率は当然、異なるからだ。患者のリスクを調整した評価が行われなければ、両者は比較できない。このような観点から、日本消化器外科学会の消化器外科データベース委員会では、RASO 評価可能なデータベースの構築をめざし、平成 21 年度厚生労働科学研究費補助金(がん臨床研究事業)に応募し、採択された<sup>6)</sup>。その後、日本外科学会の手術症例登録の動きと一体と

■米国の成績



■わが国の成績

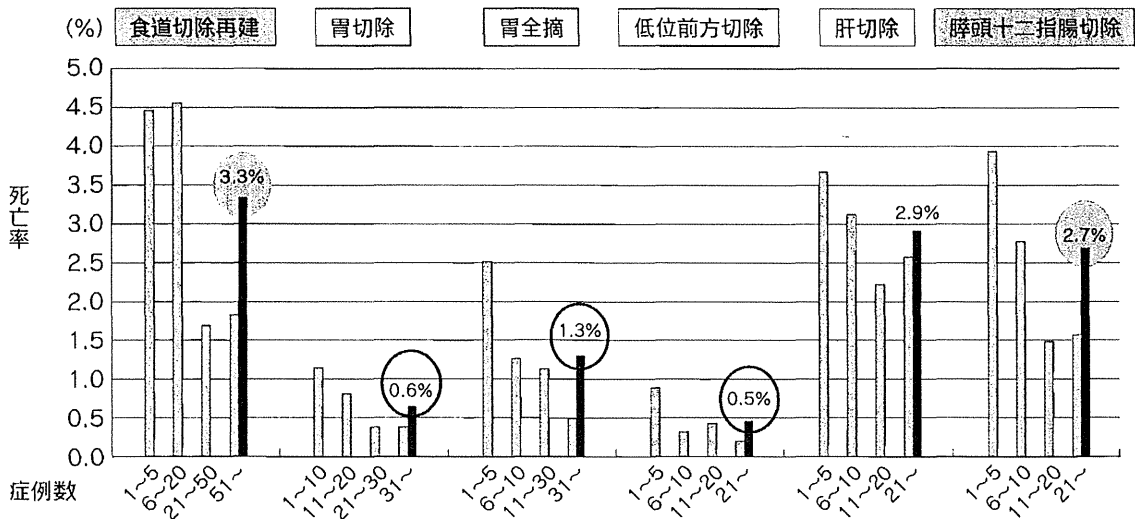


図1 わが国の消化器外科手術成績<sup>2)</sup>と米国の成績<sup>5)</sup>の比較(症例数・カテゴリー別の死亡率)

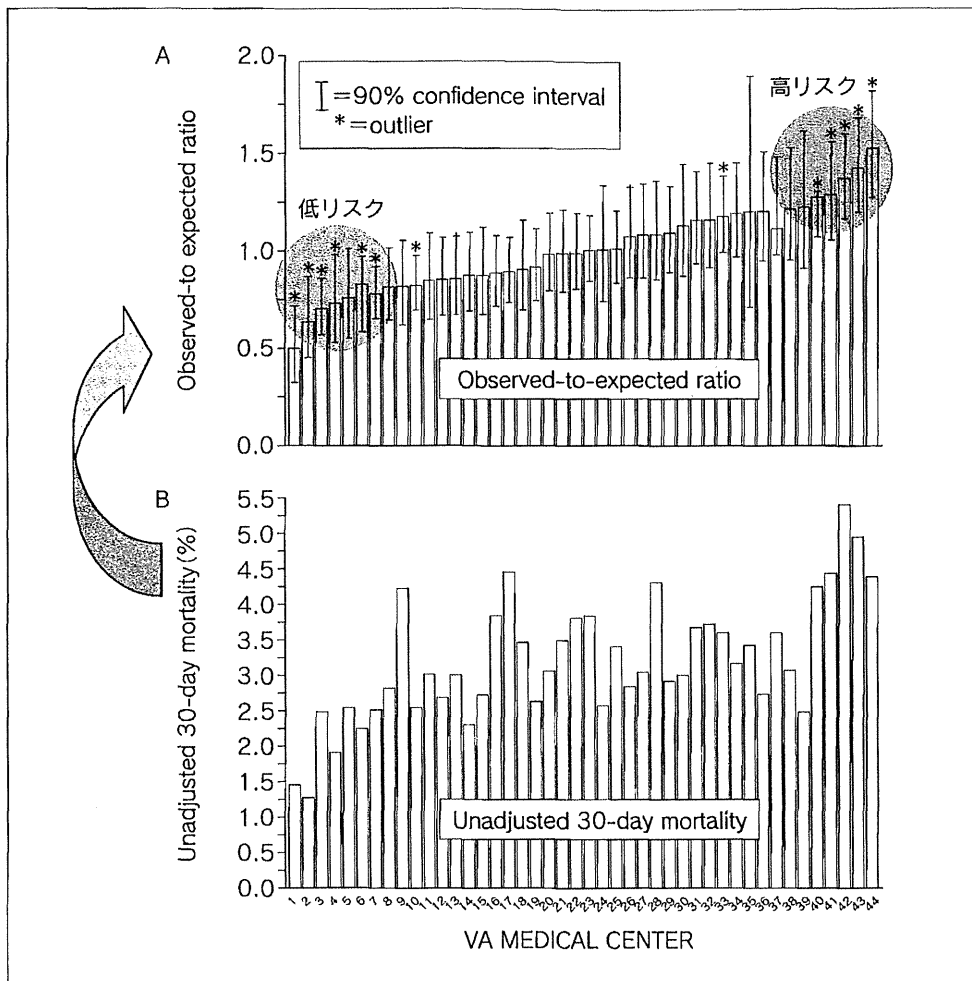
各術式において、Hospital volume (1年間の手術症例数)の増加により、死亡率の低下がみられる。わが国の臓器別の手術死亡率の全国平均値は、米国の high volume center よりも良好なことがみてとれる。ただし、リスクを調整した比較ではないので、判断は慎重でなければならない。下図：赤色のグラフは死亡率平均を示す。(上図は文献5, 下図は文献2をもとに作成)

なってNCDが創設された。2012年2月の時点で、登録症例は100万例を超えている。

ACS-NSQIPとの連携

入力項目の定義はACS-NSQIP (American College of Surgeons-National Surgical Quality Improvement Program)と同じであるため、国際間比較が可能となっている。ACS-NSQIPの公開結果を照会すると、図2のようになる<sup>7)</sup>。すなわち、ある術式に関して、リスク調整した全国の施設ごとの成績が順番に並ぶ。当

該施設のみ自分たちの位置が示されるが、1より有意に低いところは、死亡に対するリスクが低く、1より有意に高いところはリスクが高いことを示す。消化器外科では主たる8術式、つまり食道切除再建術〔食道再建術再建のみ(胃管再建)、食道再建術再建のみ(結腸再建)を含む〕、胃全摘術、胃切除術(幽門側)、結腸右半切除術、低位前方切除術、肝切除(外側区域以外の区域)(肝移植術を含む)、瘻頭十二指腸切除術、急性汎発性腹膜炎手術においては、ACS-NSQIPの入力フォームの日本語版を基本とし、術前、術中、術後の情報が含まれ110項目を設定しており、これらの術



**図2 リスク調整による術後の死亡率の比較**  
 リスク調整していない場合（下段）は死亡率はばらばらであるが、調整すると施設間の比較が可能となり、低リスクの施設、高リスクの施設が見えてくる。ただし、施設名は明らかにされない。  
 (Khuri SF, et al, 文献7より引用)

式においては、死亡率とともに合併症の発生についてもリスク調整した評価が可能となる。

## NCDに入力されたデータの利用と今後の展開

2011年の症例は100万例を超えると予想されるが、これらのデータの質の検証を行った後、種々の観点から、データ解析とデータの利用が始まる（表1）。また、医療の質を評価できる指標が明らかになるとともに、RASOを評価した全国データが明らかになると同時に、各診療科の立ち位置が、各診療科のみに伝えられる。あくまで個別の通知であり、個人、各施設のデータは公開されない。また、これらの入力データを利用した外科専門医、消化器外科専門医申請が本年度よりス

タートする<sup>8)</sup>。このことに関しては、各論の消化器外科全般で、今野弘之先生より詳細が示されている。

これまで大学を含む多くの修練施設では、臓器別のがん登録も行われていると思う。がん診療拠点病院では、診療情報管理士により、これほど詳細ではないが、癌に関する患者情報が入力されている。また、都道府県では地域がん登録が行われている。治療された患者の予後は地域がん登録で評価可能である。院内がん登録では、どのような進行度の人か、どのような治療を受けたかにとどまる。両者において、実施されている医療の質は全く見えないので、どこを改善すべきか、どのような目標を定めるかの評価ができない。医療の質を向上させることを第一の目標にするNCDの消化器外科関連の入力システムを軸に、他のがん登録をリンクあるいは一元化させることにより、入力負担を軽

表1 NCDの今後の展開

- ・リスク補正をした手術成績 (risk-adjusted surgical outcome : RASO) を診療科別に算出し、全国と対比した形で現場へのフィードバック
- ・学会を横断して専門医や指導医などの複数の資格申請にデータを活用
- ・客観的なデータから専門医の意義を評価
- ・様々な領域においてNCDの入力システムと連動した臨床研究を行うことが可能 (臓器別のがん登録のシステムもNCDに実装可能)
- ・客観的なデータから医療環境や診療報酬 (術式名は外保連に準拠) などに関する政策提言
- ・ACS-NSQIPとの協力連携, TNM分類の活用などにより, 消化器外科診療の国際比較

減し, 総合的, 多面的な医療の質の評価が可能になる。

治療の選択肢は手術のみならず, 内視鏡による治療, 放射線治療, 化学療法などが含まれる。どのような状況でどの選択肢が最も適当かを明らかにするためには, これらを網羅したデータベースが必要となる。NCDは, national surgical databaseとはせず, あえて national clinical databaseと命名した。これは外科のデータベースの基盤が整った段階で, ほかの基本学会の参入を歓迎することを基本概念としたためである。すでに乳癌学会では手術のみならず, ほかの治療法の登録も可能となっている。さらに多くの学会の参入を可能にするには, 新たなデータベースシステムの導入も考慮すべきで, 方法的には, 電子カルテの基本構造の統一化ののち, 必要な情報を抜き出すシステムや, データベースのクラウド化なども将来の選択肢となるかと思われる。いうまでもなく, 個人情報の管理をどのように進めるかが課題として挙げられる。

最後に, このデータベース構築は, 医療の質の向上が第一の目的である。臨床現場の主導による領域別の医療水準評価や, 一般市民に対してより良質な医療を提供するうえで有用な情報を臨床現場にフィードバックすることが可能となる。また, 実証的データに基づいた専門医の適正配置の検討, 臨床現場の労働環境の改善, 適正な診療報酬の設定などによる, 医療提供体制の改善提案が可能となる。さらに迅速かつ精度の高い臨床研究 (投薬, 手技, デバイスの評価, リスク分析など) の実施の支援を通じた医療の発展へ寄与できるものと考えられる。臨床研究プロジェクトの立ち上げにあたって, このデータベースを使用すれば, 迅速かつ安価にシステム構築および参加施設のネットワーク形成を行うことができる。現場で働く医師をはじめとした臨床スタッフが疲弊してしまえば, 質の高い医療を継続的に提供することは難しくなる。したがって, 医療提供者が充実した質の高いケアを提供できる環境

を整備することや, 質の高い医療を提供する施設が, その質を適正に評価され, それに対して正当な社会的支援がなされることを提言していくことも必要である。これらのデータ利用を可能にするためには, 正確な医療情報の入力前提となることはいうまでもない。プライドをもてる医療を提供していくため, 関係者の方々のいっそうのご尽力をお願いしたい。

#### 文献

- 1) 日本消化器外科学会消化器外科データベース委員会 2007 年度調査報告 [http://www.jsogs.or.jp/modules/oshirase/index.php?content\\_id=55](http://www.jsogs.or.jp/modules/oshirase/index.php?content_id=55)
- 2) 日本消化器外科学会消化器外科データベース委員会 2008 年度調査報告 [http://www.jsogs.or.jp/modules/oshirase/index.php?content\\_id=164](http://www.jsogs.or.jp/modules/oshirase/index.php?content_id=164)
- 3) 日本消化器外科学会データベース委員会 2009 年度調査報告 [http://www.jsogs.or.jp/modules/oshirase/index.php?content\\_id=212](http://www.jsogs.or.jp/modules/oshirase/index.php?content_id=212)
- 4) Suzuki H, Gotoh M, Sugihara K, et al : Nationwide survey and establishment of a clinical database for gastrointestinal surgery in Japan : targeting integration of a cancer registration system and improving the outcome of cancer treatment. *Cancer Sci* 102 : 226-230, 2011
- 5) Birkmeyer JD, Siewers AE, Finlayson EV, et al : Hospital volume and surgical mortality in the United States. *N Engl J Med* 346 : 1128-1137, 2002
- 6) 平成 21 年度厚生労働科学研究費補助金 がん臨床研究事業 採択のお知らせ [http://www.jsogs.or.jp/modules/oshirase/index.php?content\\_id=158](http://www.jsogs.or.jp/modules/oshirase/index.php?content_id=158)
- 7) Khuri SF, Daley J, Henderson W, et al : Risk adjustment of the postoperative mortality rate for the comparative assessment of the quality of surgical care : results of the National Veterans Affairs Surgical Risk Study. *J Am Coll Surg* 185 : 315-327, 1997
- 8) 日本消化器外科学会・専門医制度・その他専門医制度に関するお知らせ・消化器外科専門医制度がわかります。 [http://www.jsogs.or.jp/modules/senmon/index.php?content\\_id=93](http://www.jsogs.or.jp/modules/senmon/index.php?content_id=93)

GOTOH Mitsukazu, et al  
 福島県立医科大学医学部臓器再生外科学  
 〒960-1295 福島県福島市光が丘 1

## Original article

**Clinical characteristics and survival of Japanese patients with connective tissue disease and pulmonary arterial hypertension: a single-centre cohort**Yuichiro Shirai<sup>1</sup>, Hidekata Yasuoka<sup>1</sup>, Yutaka Okano<sup>2</sup>, Tsutomu Takeuchi<sup>1</sup>, Toru Satoh<sup>3,4</sup> and Masataka Kuwana<sup>1</sup>**Abstract**

**Objective.** To clarify the characteristics, survival and predictors of mortality in Japanese patients with pulmonary arterial hypertension (PAH) associated with CTD.

**Methods.** This single-centre cohort study enrolled 70 consecutive patients with PAH-CTD who visited a tertiary referral centre in Japan between 1970 and 1990 ( $n=30$ , historical group) and between 2000 and 2009 ( $n=40$ , recent group). Baseline clinical features, haemodynamic parameters and ANA profiles were recorded. The Cox proportional hazards regression model was used to determine independent factors associated with an increased risk of mortality.

**Results.** MCTD and SLE were the major underlying CTDs, comprising 43% and 29% of PAH patients respectively, whereas SSc was less common (19%). Anti-U1RNP antibody was the most prevalent ANA (61%). The cumulative survival rate was significantly better in the recent group in comparison with the historical group (76% vs 26% at 3 years;  $P < 0.001$ ). When both groups were combined, World Health Organization functional class III or IV at diagnosis was identified as an independent predictor of mortality, whereas modern PAH drug use was associated with a favourable outcome.

**Conclusion.** The major PAH-CTD population in Japan suffers from MCTD or SLE with anti-U1RNP antibody, in contrast to PAH-CTD patients in the USA and Europe. Modern PAH treatment has improved survival rates, but long-term outcomes are still unsatisfactory. Independent predictors of mortality indicate that early diagnosis and the prompt use of PAH drugs should improve survival.

**Key words:** pulmonary arterial hypertension, mixed connective tissue disease, systemic lupus erythematosus, scleroderma, anti-U1RNP antibody.

**Introduction**

Pulmonary arterial hypertension (PAH) is an intractable condition that in patients with CTDs has progressive

debilitating symptoms and a poor prognosis [1–3]. In cohort studies conducted in the USA and Europe, the majority of patients with PAH associated with CTD (PAH-CTD) had SSc [4–7], and the most prevalent serum ANA was an ACA [8–12]. However, in our clinical experience, SLE and MCTD are fairly common in Japanese patients with PAH-CTD. In fact, a multicentre survey conducted in Japan in the late 1980s revealed a high prevalence of MCTD and serum anti-U1RNP antibodies in CTD patients with pulmonary hypertension (PH) [13], although that study did not require right heart catheterization for the diagnosis of PH, and did not exclude patients with PH due to left-sided heart disease, interstitial lung disease (ILD) or chronic thromboembolism. Therefore,

<sup>1</sup>Division of Rheumatology, Department of Internal Medicine, Keio University School of Medicine, Tokyo, <sup>2</sup>Department of Internal Medicine, Kawasaki Municipal Hospital, Kawasaki, <sup>3</sup>Division of Cardiology, Department of Internal Medicine, Keio University School of Medicine, Tokyo and <sup>4</sup>Department of Cardiology, Kyorin University School of Medicine, Tokyo, Japan.

Submitted 23 December 2011; revised version accepted 17 April 2012.

Correspondence to: Masataka Kuwana, Division of Rheumatology, Department of Internal Medicine, Keio University School of Medicine, 35 Shinanomachi, Shinjuku-ku, Tokyo 160-8582, Japan.  
E-mail: kuwanam@z5.keio.jp

Japanese patients with PAH-CTD have not been characterized in detail.

The prognosis for patients with PAH-CTD was very poor before 2000, when non-specific vasodilators were the sole treatment option: the 1-year survival rate in patients with SSc and PAH was only 45% [1]. Over the past decade, PAH-specific vasodilative agents, including prostanoids, endothelin receptor antagonists and phosphodiesterase 5 inhibitors, have become available for clinical use. Consequently, several studies that primarily enrolled SSc patients reported improvement in short-term survival: the 1-year survival rate was >80% [4, 5, 10, 12, 14–16]. In Japan, beraprost and i.v. epoprostenol have been available since 1999, and bosentan and sildenafil were introduced to clinical practice in 2005. However, few data are available on the improvement in survival of Japanese patients with PAH-CTD in the modern treatment era.

In this study we evaluated the clinical characteristics and prognosis of patients with PAH-CTD who were diagnosed and monitored at a tertiary PH referral centre in Japan. By comparing databases covering 1970–90 (pre-PAH drug era) and 2000–09 (modern treatment era), we also investigated the impact of PAH drugs on survival.

## Materials and methods

### Study population

All the incident cases of PAH-CTD consecutively diagnosed at the specialized PH clinic of Keio University Hospital were included in this study: 30 patients were diagnosed with PAH between 1970 and 1990 (historical group); 40 patients were diagnosed between 2000 and 2009 (recent group). Patients in whom PAH was diagnosed between 1991 and 1999 were excluded because complete clinical data were not available. PAH was diagnosed based on the following criteria: (i) a mean pulmonary arterial pressure (mPAP)  $\geq 25$  mmHg at rest by right heart catheterization [17]; (ii) exclusion of left-sided heart disease, determined by pulmonary capillary wedge pressure  $\leq 15$  mmHg by right heart catheterization; (iii) exclusion of advanced ILD, determined by forced vital capacity predicted  $< 70\%$  [18]; and (iv) exclusion of chronic thromboembolism, determined by contrast-enhanced CT scan and ventilation/perfusion scan with or without pulmonary angiography. The study was approved by the Keio University Institutional Review Board, and clinical information was obtained after the patients had given written informed consent.

The clinical diagnoses of SLE and SSc were made according to the ACR preliminary classification criteria [19, 20]. MCTD was diagnosed according to the criteria proposed by Kasukawa *et al.* [21], as having all of the following: RP or swollen fingers/hands, a positive anti-U1RNP antibody, and overlapping features of at least two diseases among SLE, SSc and polymyositis. SS was diagnosed according to the revised criteria proposed by the American-European Consensus Group [22].

SS patients without any apparent CTDs were regarded as having primary SS.

### Data collection

A complete medical history, physical examination, laboratory evaluations and right heart catheterization were performed for each patient at the time of PAH diagnosis, with more limited evaluations during follow-up. Except in SSc patients, the onset of CTD was defined as the first symptom attributable to CTD; in SSc patients, disease onset was defined as the first non-RP manifestation. The follow-up clinical and laboratory information was prospectively recorded in the database. Data collected at the time of PAH diagnosis included age, sex, underlying CTD, RP, ILD, pericardial effusion, renal disorder, World Health Organization-functional class (WHO-FC) and haemodynamic parameters. ILD was defined as bibasilar reticular pattern of linear or lineonodular densities most pronounced in basilar portions of the lungs in chest radiographs and/or CT scans [20]. Pericardial effusion was detected by echocardiography. Renal disorder was defined as persistent proteinuria  $> 0.5$  g/day and/or the presence of cellular casts [19]. All treatment regimens used for PAH were recorded, and included PAH drugs (beraprost, epoprostenol, bosentan and sildenafil) and immunosuppressive treatment, which consisted of CSs ( $> 0.5$  mg/kg prednisolone equivalent) in combination with or without AZA, CYC or MMF.

### ANA profiles

A serum sample was obtained from each patient at the time of PAH diagnosis and stored at  $-20^{\circ}\text{C}$ . Serum ANA profiles were identified by IIF on HeLa cell chromosomal spreads (antacentromere), radioimmunoassay (anti-double-stranded DNA), RNA immunoprecipitation (anti-U1RNP, anti-Sm, anti-SSA and anti-SSB) and protein immunoprecipitation (anti-topo I) [23].

### Statistical analysis

Continuous variables were compared with the Mann-Whitney U-test. Categorical variables were compared with the chi-square test. For a  $2 \times 4$  contingency table, significant differences (overall  $P < 0.05$ ) were further analysed by pairwise comparisons. Survival analysis was performed using the Kaplan-Meier method, and the survival rates of the two groups were compared using the log-rank test. The Cox proportional hazards regression model was used to determine factors associated with an increased risk of mortality at 1, 3 and 5 years after PAH diagnosis. Variables selected by univariate analysis were further subjected to multivariate analysis. The results are presented as a hazard ratio (HR) with 95% CI. Statistical analysis was performed using SPSS 17.0 statistical software (SPSS; Chicago, IL, USA).



## Results

### Clinical characteristics

Table 1 shows the baseline characteristics and treatment regimens of 70 patients with PAH-CTD. Almost half of patients were referred because of a suspicion of PAH. In the others, PAH was diagnosed during regular follow-up at a rheumatology clinic. MCTD was the most common underlying CTD (43%), followed by SLE (29%), SSc (19%) and primary SS (10%). Eleven (85%) of the 13 SSc patients with PAH were classified as having lcSSc. The most prevalent ANA was anti-U1RNP antibody (61%). Anti-SSA antibody was detected in 38 patients (54%), including 6 in whom the anti-SSA antibody with or without anti-SSB antibody was the only known ANA specificity. In contrast, the prevalence of ACA was only 16%. At the time of PAH diagnosis, 69% of patients were classified as WHO-FC III or IV, with moderately or severely impaired haemodynamics. At least one PAH drug was administered

to 56% of the patients immediately after the diagnosis of PAH, and 41% received a sequential combination therapy consisting of two or three PAH drugs. Immunosuppressive treatment was given to 37% of the patients at the time of PAH diagnosis. Seventeen patients (27%) had radiological evidence of ILD, but all of them presented with minimal disease activity on imaging and normal or slightly depressed restrictive ventilatory function (FVC  $\geq 70\%$ ).

Comparison of the baseline characteristics between the historical and recent groups (Table 1) revealed a greater frequency of referral in recent cases ( $P = 0.001$ ), an older age at PAH diagnosis ( $P < 0.001$ ), a lower frequency of RP ( $P < 0.001$ ) and a higher frequency of ILD ( $P = 0.04$ ). The haemodynamic parameters tended to be worse in recent cases than in historical ones. Finally, as expected, at least one PAH drug was administered to all except one recent patient, whereas none were administered to historical patients ( $P < 0.001$ ).

TABLE 1 Demographic and clinical characteristics at PAH diagnosis and treatment regimens for patients with PAH-CTD

Demographic and clinical features	All patients (n = 70)	Historical group (n = 30)	Recent group (n = 40)	P <sup>a</sup>
Referral patients (%)	49	27	65	0.001
Female (%)	100	100	100	1.0
Age at PAH diagnosis (years)	40 (16)	31 (10)	47 (17)	<0.001
Time between CTD onset and PAH diagnosis (months)	74 (89)	35 (32)	103 (106)	0.03
RP (%)	74	97	58	<0.001
ILD (%)	27	13	38	0.04
Pericardial effusion (%)	24	20	28	0.7
Renal disorder (%)	7	3	10	0.4
Underlying CTD (%)				
MCTD	43	63	28	0.08
SLE	29	20	35	
SSc	19	13	23	
Primary SS	10	3	15	
ANA (%)				
Anti-U1RNP	61	70	56	0.3
Anti-Sm	16	13	18	0.9
Anti-SSA	54	67	45	0.07
Anti-SSB	20	23	18	0.8
Anticentromere	16	7	23	0.1
Anti-topo I	1	0	3	1.0
Anti-double-stranded DNA	23	17	28	0.4
WHO-FC (%)				
Class I	3	0	5	0.3
Class II	29	30	28	
Class III	56	47	63	
Class IV	13	23	5	
Haemodynamic parameters				
mPAP, mmHg	45 (12)	42 (14)	47 (10)	0.06
CO, l/min	3.7 (1.1)	4.0 (1.0)	3.6 (1.2)	0.07
PVR, Wood units	11.6 (6.0)	9.9 (5.8)	12.9 (6.0)	0.02
Treatment regimen (%)				
At least one PAH drug	56	0	98	<0.001
Immunosuppressive treatment	37	43	33	0.4

Values are presented as the mean (s.d.), unless otherwise indicated. <sup>a</sup>Comparisons between historical and recent groups.

TABLE 2 Demographic and clinical characteristics at PAH diagnosis in patients with MCTD, SLE, SSc and primary SS

Demographic and clinical features	MCTD (n = 30)	SLE (n = 20)	SSc (n = 13)	Primary SS (n = 7)	Overall P
Age at PAH diagnosis (years)	37 (12)	32 (12)	56 (13)	50 (20)	<0.001 <sup>a</sup>
Time between CTD onset and PAH diagnosis (months)	51 (56)	88 (107)	116 (110)	56 (91)	0.2
RP (%)	97	45	92	29	<0.001 <sup>b</sup>
ILD (%)	33	10	31	43	0.4
Pericardial effusion (%)	27	35	15	0	0.6
Renal disorder (%)	0	25	0	0	0.03 <sup>c</sup>
ANA (%)					
Anti-U1RNP	100	55	8	14	<0.001 <sup>d</sup>
Anti-Sm	27	15	0	0	0.3
Anti-SSA	63	60	8	86	<0.001 <sup>e</sup>
Anti-SSB	27	20	0	29	0.4
Anti-centromere	0	10	60	14	<0.001 <sup>f</sup>
Anti-topo I	0	0	8	0	0.5
Anti-double-stranded DNA	17	50	8	0	0.03 <sup>g</sup>
WHO-FC (%)					
Class I	0	10	0	0	1.0
Class II	30	20	39	29	
Class III	57	60	46	57	
Class IV	13	10	15	14	
Haemodynamic parameters					
mPAP, mmHg	41 (11)	48 (11)	44 (14)	51 (11)	0.08
CO, l/min	3.8 (1.1)	3.9 (1.3)	3.6 (1.1)	3.1 (0.5)	0.5
PVR, Wood units	10.3 (5.8)	12.2 (5.2)	12.0 (7.6)	15.4 (5.2)	0.1

Values are presented as the mean (s.d.), unless otherwise indicated. Significant differences (overall  $P < 0.05$ ) were further analysed by pairwise comparisons. <sup>a</sup> $P < 0.01$  between MCTD and SLE, SSc or primary SS, and between SLE and SSc;  $P = 0.04$  between SLE and primary SS. <sup>b</sup> $P < 0.01$  between MCTD and SLE or primary SS, between SLE and SSc, and between SSc and primary SS. <sup>c</sup> $P < 0.01$  between SLE and MCTD. <sup>d</sup> $P < 0.01$  between MCTD and SLE, SSc or primary SS, and between SLE and SSc. <sup>e</sup> $P < 0.01$  between MCTD, SLE or primary SS and SSc. <sup>f</sup> $P < 0.01$  between MCTD or SLE and SSc. <sup>g</sup> $P < 0.05$  between SLE and MCTD, SSc or primary SS.

#### Clinical features associated with underlying CTDs

Baseline demographic, clinical and haemodynamic parameters were compared according to underlying CTD (Table 2). Among the four CTD groups, patients with SLE were the youngest at PAH diagnosis, and MCTD patients were the next youngest, compared with patients with SSc or primary SS. RP was observed in nearly all patients with MCTD or SSc but in only 45% and 29% of patients with SLE and primary SS, respectively. Renal disorder was exclusively found in patients with SLE at diagnosis of PAH. The distribution of ANAs corresponded well with the individual CTDs. Anti-U1RNP antibody was predominantly found in MCTD and SLE, whereas anti-SSA antibody was detected broadly in non-SSc CTDs. ACA was the predominant ANA in SSc. There were no statistically significant differences in the WHO-FC or haemodynamic parameters among the four groups.

#### Survival rates

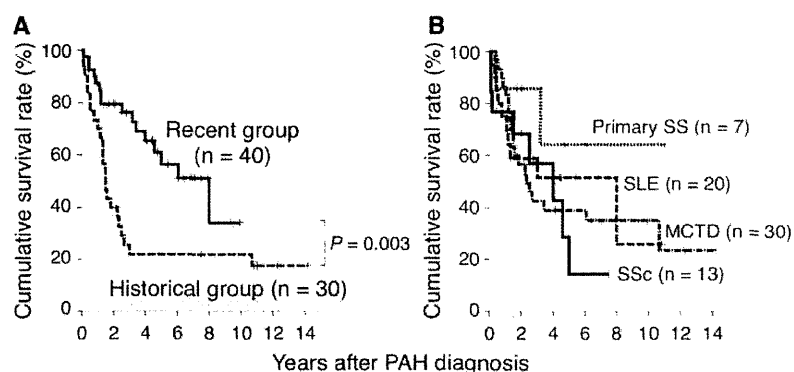
Cumulative survival rate was significantly better in the 40 recent cases than in the 30 historical ones ( $P = 0.003$ ; Fig. 1A), indicating that prognosis has improved in Japanese patients with PAH-CTD. All the deaths were related to PAH, and causes of death included PAH crisis, right heart failure and sudden death probably due

to arrhythmia. The 1-, 3- and 5-year survival rates were 73%, 22% and 22%, respectively, in the historical group, and 87%, 76% and 53%, respectively, in the recent group. Differences in the cumulative survival rate among patients with MCTD, SLE, SSc and primary SS were not statistically significant (Fig. 1B) but there was a trend towards a worse survival rate in SSc patients, compared with patients with all the other CTDs combined, in the recent group ( $P = 0.08$ ).

#### Prognostic factors

To identify variables that predict outcomes at 1, 3 and 5 years after the PAH diagnosis in patients with PAH-CTD, we first performed a univariate analysis to find prognostic factors from the baseline characteristics and treatment regimens. An older age at PAH diagnosis and WHO-FC III/IV were associated with poor survival rates, whereas the use of any PAH drug was positively associated with survival at 1, 3 or 5 years. Additionally, a lower cardiac output (CO) and higher pulmonary vascular resistance (PVR) were associated with poor survival rates at 1 year and ILD with poor survival rates at 3 years. None of the underlying CTDs or ANAs were found to be a prognostic factor.

Fig. 1 Cumulative survival rates in 70 patients with PAH-CTD.



(A) The cumulative survival rates of the recent group and the historical group were compared. (B) The cumulative survival rates of the two groups were compared according to underlying CTD: MCTD, SLE, SSc or primary SS. Comparisons between the two groups were made using the log-rank test.

TABLE 3 Independent predictors of mortality at 1, 3 and 5 years after PAH diagnosis, obtained by multivariate analysis

Selected variables	1 year		3 years		5 years	
	HR (CI)	P	HR (CI)	P	HR (CI)	P
Age at PAH diagnosis	1.01 (0.96, 1.07)	0.7	0.99 (0.96, 1.04)	0.9	1.00 (0.97, 1.04)	0.9
ILD	1.38 (0.34, 5.61)	0.7	1.25 (0.36, 4.39)	0.7	1.67 (0.58, 4.78)	0.3
WHO-FC III or IV	2.53 (0.24, 26.3)	0.4	8.80 (1.81, 42.8)	0.007	10.83 (2.73, 43.0)	0.001
CO	0.60 (0.15, 2.31)	0.5	0.81 (0.42, 1.60)	0.6	0.68 (0.35, 1.35)	0.3
PVR	1.07 (0.81, 1.39)	0.7	1.07 (0.88, 1.29)	0.5	1.03 (0.87, 1.23)	0.7
Use of any PAH drug	0.11 (0.02, 0.72)	0.02	0.12 (0.03, 0.40)	0.001	0.11 (0.04, 0.35)	<0.001

Variables selected by univariate analysis were then subjected to multivariate analysis to find independent factors that predicted an increased risk of mortality. As shown in Table 3, WHO-FC III/IV was identified as a prognostic factor for mortality at 3 and 5 years ( $P=0.007$  and  $0.001$ , respectively). Additionally, the use of any PAH drug was a factor for favourable outcomes at 1, 3 and 5 years ( $P=0.02$ ,  $0.001$  and  $<0.001$ , respectively).

To confirm the impact of the WHO-FC at PAH diagnosis on survival rates, the cumulative survival rate was compared between patients with WHO-FC I/II and those with FC III/IV (Fig. 2). The cumulative survival rate was higher in patients with WHO-FC I/II ( $P < 0.001$ ). The 1- and 3-year survival rates were 95% and 90%, respectively, in patients with WHO-FC I/II, compared with 73% and 37%, respectively, in those with WHO-FC III/IV. We further evaluated the impact of the treatment regimen on the outcome in patients with WHO-FC I/II and III/IV separately (Fig. 3). In patients with WHO-FC III/IV, the cumulative survival rates were significantly different in patients who were and were not treated with PAH drugs, but the difference in patients with WHO-FC I/II was not statistically significant. On the other hand, there was no difference in the survival rates of patients who received and did not

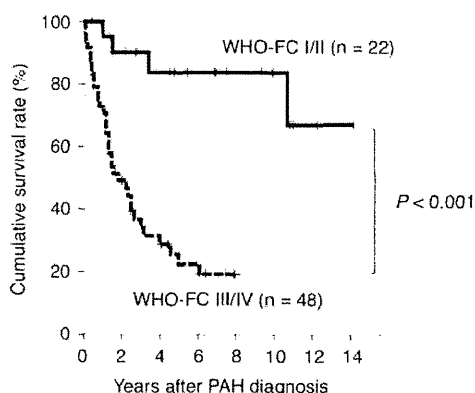
receive immunosuppressive treatment, regardless of the WHO-FC.

### Discussion

This study, conducted at a single specialized PH centre, is the largest cohort study of Japanese patients with PAH-CTD. We found that the characteristics of Japanese patients with PAH-CTD included high frequencies of MCTD and SLE as underlying CTD, and a high frequency of serum anti-U1RNP antibody. These features are in sharp contrast to cohort studies conducted in the USA and Europe, in which SSc patients were found to comprise >70% of the patients with PAH-CTD [4-7], and ACA was the most frequent ANA [8-12, 24]. It is possible that MCTD patients were categorized as having SSc in the USA and European cohorts, since whether MCTD is a distinct disease has been a matter of controversy [25]. However, the anti-U1RNP antibody was infrequent in patients with SSc-associated PAH in the studies conducted in the USA [8, 24].

The mean age at PAH diagnosis in Japan was 40, which was younger than the 49-56 year range reported for the US and European cohorts [4-7]. This difference might be explained by the higher frequencies of MCTD and SLE

Fig. 2 Cumulative survival rates in 70 patients with PAH-CTD, stratified by WHO-FC.



A comparison between groups was made using the log-rank test.

among the Japanese patients with PAH-CTD. Only a minor group of Japanese patients with PAH-CTD had SSc but these patients showed lcSSc, positive ACA and a relatively long disease duration at PAH diagnosis, which were all consistent with features reported in the USA and European patients with SSc-associated PAH [8, 26]. The distribution of underlying CTDs in our study was principally concordant with a recent study from northern Japan, which described a cohort of patients with PAH-CTD containing eight with SLE, four with MCTD, four with primary SS, three with SSc and one each with RA and DM [27]. Interestingly, reports from eastern Asian countries, including Taiwan and China, show a higher frequency of SLE than SSc as an underlying CTD for PAH [28, 29]. Additionally, PAH was reported as the third leading cause of death in Korean patients with SLE [30]. The reasons for these ethnic differences in the distribution of underlying CTDs in patients with PAH-CTD remain unclear but genetic and environmental factors may play a role.

It has been proposed that early detection and therapeutic intervention are important for improving the survival rates of patients with PAH [31]. In support of this idea, we identified WHO-FC III/IV at PAH diagnosis as an independent risk factor for mortality, as reported previously [5, 15, 24], although it is a subjective indicator. We did not observe an improvement in short-term outcomes in WHO-FC I/II patients treated with PAH drugs but this may have been due to the small number of patients. To achieve early detection within the better functional classes, it is essential to screen specific populations that are at high risk of PAH. Patients with SSc, especially lcSSc with long-standing RP, represent a high-risk group, with a 5–10% lifetime risk of developing symptomatic PAH [32]. Therefore, annual screening with echocardiography is recommended for such patients [33], although it has not been demonstrated yet as to which strategy would be cost effective. The same strategy

might not be effective in Japan because SSc patients were not the only high-risk population. Moreover, 26% of patients with PAH-CTD did not have RP. Therefore, screening should be expanded to a broad panel of CTDs, including SLE and MCTD, although it is impractical to screen a large number of patients in clinical settings. Given this situation, the anti-U1RNP antibody is a potential hallmark for selecting the high-risk group. Further prospective studies are necessary to identify risk factors that predict the development of PAH in eastern Asian CTD patients, including Japanese, Chinese and Korean patients.

Survival rates were significantly better in recent cases compared with historical ones in our cohort, although baseline haemodynamics tended to be worse in the recent group. Additionally, the use of any PAH drug was an independent predictor for better survival rates. These results indicate that the prognosis of Japanese patients with PAH-CTD has improved in the modern treatment era. However, long-term survival rates were still disappointingly low even in the recent group: the 5-year survival rate was 53%. There are several possible reasons for this poor outcome. First, ~70% of patients already had advanced PAH with WHO-FC III/IV at their diagnosis. Moreover, all patients diagnosed before 2005 received monotherapy with either beraprost or epoprostenol as the first-line therapy. However, similar or even worse outcomes have been reported in recent cohorts of patients with SSc-associated PAH: the 3-year survival rate was 64% in the USA [12], 56% in France [15], 47% in the United Kingdom [5] and 39% in Sweden [11]. The prognosis of PAH is worse in patients with SSc than in those with non-SSc CTDs [5, 16] but the 3-year survival rate in a Chinese cohort that included significant proportions of patients with SLE or MCTD was as low as 54% [29]. Together, these findings indicate that patients with PAH-CTD have a poor prognosis, even in the era of modern PAH-CTD management.

Immunosuppressive treatment is effective for improving symptoms and haemodynamic parameters in some patients with PAH-CTD, especially in those with active-phase SLE or MCTD [27, 34, 35]. Despite these short-term effects, immunosuppressive treatment did not improve long-term survival in our cohort, which contained a high proportion of patients with MCTD and SLE. Therefore, it is likely that the effects of immunosuppressive treatment are limited and PAH drugs should be used in combination with immunosuppressive treatment for patients with PAH associated with MCTD or SLE.

Although this study provides important observations in terms of Japanese patients with PAH-CTD, referral bias should be considered as a potential limitation, since our hospital is the oldest specialized PH centre in the Tokyo metropolitan area. Nearly half of the patients in the present study were referred mainly by cardiologists or pulmonologists and had never received PAH screening. Therefore, the cases most likely to be referred were those with severe PAH and mild CTD-related symptoms. Detection of patients with mild or early PAH would be